



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**EPİLEPTİK NÖBET SONRASI ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFI (EKG)
BULGULARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Alperen ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**EPİLEPTİK NÖBET SONRASI ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFI (EKG)
BULGULARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Alperen ŞAHİN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Burcu GENÇ YAVUZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime başladığım andan itibaren acil tıp ve hekimlik adına çok şey öğrendiğim; iyi bir eğitimci olduğu kadar iyi de bir abi olan hocam Prof. Dr. Şahin ÇOLAK' a,

Tez sürecimin her evresinde kliniksel her türlü tecrübesini benden esirgemeyen, acil tıbbi bana fazlasıyla sevdiren ve ayrıca ablalığımı benden hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım hocam Doç. Dr. Burcu GENÇ YAVUZ' a,

Sabah hasta vizitlerimizde hasta yaklaşımı konusunda bana çok şey kazandıran, samimiyetini her daim yakından hissettiren Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KOŞARGELİR' e, klinikte beraber çok vakit geçiremesek de her türlü sorumuzda yanımızda olan Doç. Dr. Ahmet AFACAN hocama,

Her daim klinik tecrübelerini benimle paylaşan, alanda çalışırken kattığı pratik becerilerle asistanlığımın son döneminde keyifle çalışmamı sağlayan Doç Dr. SİNEM DOĞRUYOL hocama; iyi bir acil hekimi olmak için kendime rehber edindiğim, abi kardeş ilişkisini hem mesleki hem özel hayatta en güzel şekilde benimle paylaşan Başasistan Uzm Dr. Kaan Yusufoglu' na,

Eğitim hayatımın her anında yanımda olan, meslek hayatımda bu günlere ulaşmamda sonsuz emekleri olan sevgili annem Öğr. Gör. Nursema ŞAHİN ve sevgili babam Öğr. Gör. Ahmet ŞAHİN' e,

Akademik bilgilerini ve deneyimlerini her daim benimle paylaşan, hoş sohbeti ile nöbetlerimizi keyiflendiren dostum Uzm. Dr. İbrahim ALTUNDAĞ' a ve Uzm. Dr. Burak ÖZÇELİK' e,

Tez sürecimde her nöbetinde bana vakalarıyla destek olan dostum Dr. Cenk ERPALA' ya ve lise sıralarından bu yana yolumuzun asla ayrılmadığı asistanlıkta da omuz omuza birçok nöbet tuttuğum sevgili dostum Dr. Oğuz Alp ÇELİK' e,

Yorucu asistanlık yıllarımda beraber sayısız nöbet tuttuğum başta asistan ve uzman doktor arkadaşlarım olmak üzere; hemşire ve diğer sağlık personeli dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Alperen ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	V
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	5
2.1.3. İnsidans ve Prevelans	5
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. Patofizyoloji	7
2.1.6. Ayırıcı Tanı	7
2.1.7. Epileptik Nöbet	8
2.1.8. Epileptik Nöbet Tipleri	8
2.1.8.1. Fokal Nöbetler	9
2.1.8.1.1. Fokal Otomatizma Nöbetler	9
2.1.8.1.2. Fokal Atonik Nöbetler	10
2.1.8.1.3. Fokal Tonik Nöbetler	10
2.1.8.1.4. Fokal Klonik Nöbetler	10
2.1.8.1.5. Fokal Miyoklonik Nöbetler	10
2.1.8.2. Jeneralize Nöbetler.....	10
2.1.8.2.1. Absans Nöbet	11
2.1.8.2.2. Jeneralize Miyoklonik Nöbet.....	11
2.1.8.2.3. Jeneralize Klonik Nöbet	11
2.1.8.2.4. Jeneralize Atonik Nöbet	11
2.1.8.2.5. Jeneralize Tonik Nöbet.....	12
2.1.8.2.6. Jeneralize Tonik Klonik Nöbet.....	12

2.1.9. Epilepside Tanısal Yaklaşımlar	12
2.1.9.1. Anamnez ve Fizik Muayene	12
2.1.9.2. Görüntüleme Yöntemleri	14
2.1.9.2.1. Kranial Bilgisayarlı Tomografi (BT)	14
2.1.9.2.2. Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	15
2.1.9.3. Elektroensefalografi (EEG)	16
2.1.10. Status Epileptikus	18
2.1.11. Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm (SUDEP)	20
2.1.12. Anti Epileptik Tedavi.....	21
2.1.12.1. Karbamazepin	22
2.1.12.2. Levetirasetam	22
2.1.12.3. Fenitoin	24
2.1.12.4. Fenobarbital	24
2.1.12.5. Topiramet	25
2.1.12.6. Valproat	25
2.1.12.7. Lamotrijin	26
2.2. ELEKTROKARDİYOĞRAFİ (EKG).....	27
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	27
2.2.2. Tanı Aracı Olarak Elektrokardiyografi.....	27
2.2.3. Elektrokardiyografi: Dalgalar	27
2.2.3.1. P Dalgası	28
2.2.3.2. QRS Kompleksi	28
2.2.3.3. T Dalgası	28
2.2.4. Elektrokardiyografi: Segment ve İntervaller	29
2.2.4.1. PR İntervali	29
2.2.4.2. ST Segmenti.....	29
2.2.4.3. QT İntervali.....	30
2.3. EPİLEPSİNİN VE ANTİ EPİLEPTİKLERİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ	31
2.3.1. Epilepsinin ve Anti Epileptiklerin Kardiyovasküler Fizyolojiye Etkileri	31
2.3.2. Epilepsinin ve Anti Epileptiklerin EKG' ye Etkileri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1.ARAŞTIRMANIN TİPİ	34
3.2.ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM.....	34

3.3.VERİLERİN TOPLANMASI	35
3.3.1. EKG Örneklerinin Toplanması	35
3.3.2. Kan Örneği ve Laboratuvar Parametrelerinin Toplanması.....	35
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	60
6. KISITLILIKLAR.....	76
7. SONUÇ	77
8. KAYNAKLAR	78
9. ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.
10. EKLER.....	Error! Bookmark not defined.
10.1. TEZ KONUSU ONAY FORMU	Error! Bookmark not defined.
10.2. ETİK KURUL ONAY FORMU	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

AED:	Anti Epileptik İlaç
AV:	Atriyoventriküler
BER:	Benign Erken Repolarizasyon
CRP:	C – Reaktif Protein
CYP:	Sitokrom p450
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
EEG:	Elektroensefalografi
EKG:	Elektrokardiyografi
FDG:	Floro – Deoksiglukoz
fMRG:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA:	Gama Amino Bütirik Asit
HTC:	Hematokrit
JTK:	Jeneralize Tonik Klonik
LVT:	Levetirasetam
MSN:	Milisaniye
QTc:	Düzeltilmiş QT
NLR:	Nötrofil / Lenfosit Oranı
NMDA:	N Metil - D Aspartat
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
PLR:	Platelet / Lenfosit Oranı
SPECT:	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
SN:	Saniye
SUDEP:	Epilepside Beklenmedik Ani Ölüm
VPA:	Valproik Asit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Elektroensefalografi (EEG) frekans aralıkları	18
Tablo 2. Hasta özellikleri	38
Tablo 3. Hastalık ilişkili özellikler	40
Tablo 4. Hastaların tanı zamanına göre ekg bulguları	42
Tablo 5. Hastaların yatış durumuna göre ekg bulguları	44
Tablo 6. Hastaların yatış durumuna göre laboratuvar bulguları	45
Tablo 7. Hastaların başvuru öncesi geçirdikleri nöbet sayısına göre ekg bulguları	47
Tablo 9. Bilinen epilepsili hastalarda kullanılan ilaç sayısına göre ekg bulguları	50
Tablo 10. Bilinen epilepsili hastalarda kullanılan ilaç sayısına göre laboratuvar bulguları	51
Tablo 11. Bilinen epilepsili hastalarda levatirasetam kullanımına göre ekg bulguları	53
Tablo 12. Bilinen epilepsili hastalarda karbamazepin kullanımına göre ekg bulguları	55
Tablo 13. Bilinen epilepsili hastalarda valproik asit kullanımına göre ekg bulguları	56
Tablo 14. Bilinen epilepsili hastalarda lamotrijin kullanımına göre ekg bulguları	57
Tablo 15. Bilinen epilepsili hastalarda tanı zamanına göre ekg bulguları	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Elektroensefalografi (EEG) anormal elektriksel deşarj paterni 17

Şekil 2. Elektrokardiyografi (EKG) interval ve segmentleri..... 30



EPİLEPTİK NÖBET SONRASI ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFI BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı bilinen epilepsi tanılı ve yeni tanı epilepsi hastalarında epileptik nöbet sonrası elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerinin incelenmesi ile epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm (SUDEP) ve diğer ciddi kardiyak aritmilerin erken tespit edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği' ne 13.07.2022 ile 13.01.2023 tarihleri arasında başvuran 205 epileptik nöbet geçiren hasta olgusu ile prospektif olarak gerçekleştirildi. Hastalarımızın 170' i daha önceden epileptik nöbet tanısına sahip olanlardı. 35 hastamız ise ilk nöbet olarak değerlendirilip, taburculuk sonrası kontrollerinde yapılan tetkiklerle epilepsi tanısı almıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgulara, acil servise başvuru anında nöbet sonrası rutin EKG çekimi yapılarak; kalp hızı, P dalgası, PR intervalı, QRS kompleksi, ST segmenti, QT segmenti, T dalgası kayıt altına alındı. Hastaların yaşı, cinsiyet, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Epileptik nöbete ait; nöbet türü, nöbet sıklığı ve olası nöbet tetikleyici faktörler kaydedildi. Hastaların santral görüntüleme bulguları ile hemogram, biyokimya ve enfektif parametreleri kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastalarımızda en sık kalp hızı anomalisi sinüs taşikardiydi (%24. 4). Sinüs ritmi görülme oranı % 88.3' tü. En sık EKG patolojisi ise %30. 2 ile T negatifliği idi. Yeni tanı hastalarımızın laboratuvar ve vital parametreleri içerisinde; parmak kan şekeri ($p = 0.014$) ve laktat düzeyi ($p = 0.001$) yeni tanı epilepsi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bikarbonat düzeyi ise bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda anlamlı daha yüksek çıktı ($p = 0.013$). Hastalarımızda en sık görülen nöbet tipi % 48.8 ile jeneralize tonik klonikti. % 5.4 hastamızda ise status epileptikus ön tanısı ile yoğun bakıma yatış yapıldı. En sık nöbet tetikleyici faktörümüz % 28.8 ile anti

epileptik doz atlamaydı. Yeni tanı epilepsi hastalarımızda 1. derece AV blok oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.015$). Uzun PR interval oranı da aynı eşilde yeni tanı epilepsi hastalarımızda anlamlı yüksekti ($p = 0.036$). Ortalama QTc süresi yeni tanı epilepsi hastalarımızda anlamlı daha yüksek tespit edildi ($p = 0.04$). Status epileptikus tanısı alan hastalarımızda ise P dalgasız ritim oranı anlamlı daha yüksek çıktı ($p = 0.022$). Servise yatış yapılan hastalarımızda; parmak kan şekeri ($p = 0.009$), CRP ($p = 0.037$), CRP / Albumin ($p = 0.037$) anlamlı olarak yüksek çıktı. Yoğun bakıma yatış yapılan status epileptikus hastalarımızda ise; lökosit sayısı ($p = 0.036$), nötrofil sayısı ($p = 0.009$) anlamlı daha yüksekti. Aynı şekilde Ph ($p = 0.004$) ve bikarbonat miktarı ($p = 0.009$) yoğun bakıma yatan hastalarımızda anlamlı derecede düşüktü. Acil servise başvuru öncesi tek nöbet geçiren hastalarımızda, birden fazla nöbet geçiren hastalarımıza göre ST segment normal olma oranı anlamlı ölçüde yüksekti ($p = 0.015$). Acil servise başvuru öncesi birden fazla nöbet geçiren hastalarımızda; sistolik kan basıncı ($p = 0.042$), nötrofil sayısı ($p = 0.028$), bikarbonat düzeyi ($p = 0.043$) ve NLR ($p = 0.002$) başvuru öncesi tek nöbet geçiren hastalarımıza göre anlamlı yüksekti. Lenfosit sayısı ($p = 0.023$) ise acil servise başvuru öncesi tek nöbet geçiren hastalarımızda anlamlı yüksek çıktı. Monoterapi antiepileptik kullanan hastalarımızda uzun QTc görülme oranı, politerapi alan hastalarımıza göre anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.005$). Politerapi anti epileptik tedavi alan hastalarımızda; lenfosit miktarı ($p = 0.02$), hemoglobin miktarı ($p = 0.032$), hematokrit miktarı ($p = 0.024$), serum kreatinin miktarı ($p = 0.049$) ve laktat düzeyi ($p = 0.018$) monoterapi alan hastalarımıza göre anlamlı yüksek bulundu. Levetirasetam kullanan hastalarımızda EKG’de T negatifliği görülme yüzdesi ($p = 0.017$) ve ST segment anomalisi görülme yüzdesi ($p = 0.036$) kullanmayanlara göre anlamlı daha düşük bulundu. Karbamazepin kullanan hastalarımızda uzun QTc görülme oranı kullanmayanlara göre anlamlı düşük çıktı ($p = 0.029$). Aynı şekilde karbamazepin kullanan hastalarımızda ortalama QTc süresi kullananlara göre anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Diğer kullanılan anti epileptik ilaçların anlamlı bir özelliği tespit edilemedi.

Sonuç: Özet olarak ulaştığımız noktalar; karbamazepin kullanımı QTc sürelerine kısaltıcı etki yapmaktadır. Epileptik nöbetlerin kendisinin EKG üzerine bir takım etkiler

gösterdiği aşıkardır. Bunları genel olarak; sinüs taşıkardisi, PR interval uzaması ve QT interval uzaması olarak sıralayabiliriz. Laboratuvar ve vital parametreler açısından ise bilhassa status epileptikuslu hastalarımızda enfektif parametrelerde artış ve kan gazında asidoz eğilimi belirgindir.

Anahtar Kelimeler: PR intervali, QTc süresi, postiktal, antiepileptikler



ANALYZING ELECTROCARDIOGRAPHY (ECG) RESULTS IN PATIENTS PRESENT AT THE EMERGENCY DEPARTMENT FOLLOWING AN EPILEPTIC SEIZURE

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to detect sudden unexpected death (SUDEP) and other serious cardiac arrhythmias early in epilepsy patients by examining the ECG changes occurring in the post-ictal period after epileptic seizures. In this way, we believe that the follow-up and modification of the treatment will become more effective.

Materials and Methods: Our prospective study was conducted with 205 cases of epileptic seizures who applied to the Health Sciences University Istanbul Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic between 13.07.2022 and 13.01.2023. 170 of our patients were previously diagnosed with epileptic seizures. 35 of our patients were evaluated as the first seizure and were diagnosed with epilepsy in the follow-ups after discharge.

Patients who were not diagnosed with epilepsy in their follow-up after the first seizures were not included in our study. Those under the age of 18, pregnant women, breastfeeding, those with known coronary artery disease, those with any known diagnosis of rhythm disorder, those with a history of intracranial bleeding, and those with a history of ischemic cerebrovascular disease were not included in the study.

These patients underwent routine ECG recording at the time of admission in the emergency clinic. PR interval duration, possible PR interval pathology, QRS duration, possible ST pathologies, QTc duration, and possible T wave pathology in these ECGs were recorded one by one. The antiepileptics used by the patients were recorded. Age and gender information were recorded. Belonging to epileptic seizure; seizure type, seizure frequency, and possible seizure triggering factors were recorded. It was recorded at which minute of the post ictal period the patients were at the time of ECG recording.

Results: The most common heart rate anomaly in our patients who participated in our study was sinus tachycardia (24.4%). The incidence of sinus rhythm was 88.3%. The most common ECG pathology is 30%. It was negative T with 2. Within the laboratory and vital parameters of our newly diagnosed patients; finger blood sugar ($p = 0.014$) and lactate level ($p = 0.001$) were found to be significantly higher in newly diagnosed epilepsy patients. Bicarbonate level was significantly higher in our patients with known epilepsy ($p = 0.013$). The most common seizure type in our patients was generalized tonic clonic with 48.8%. On the other hand, 5.4% of our patients were admitted to the intensive care unit with a preliminary diagnosis of status epilepticus. Our most common seizure triggering factor was anti-epileptic dose skipping with 28.8%. The rate of 1st degree AV block was significantly higher in our newly diagnosed epilepsy patients ($p = 0.015$). The long PR interval rate was also significantly higher in our newly diagnosed epilepsy patients ($p = 0.036$). Mean QTc duration was found to be significantly higher in our newly diagnosed epilepsy patients ($p = 0.04$). In our patients diagnosed with status epilepticus, the rate of rhythm without P waves was significantly higher ($p = 0.022$). In our patients admitted to the service; finger blood glucose ($p = 0.009$), CRP ($p = 0.037$), CRP / Albumin ($p = 0.037$) were significantly higher. In our status epilepticus patients admitted to the intensive care unit; leukocyte count ($p = 0.036$), neutrophil count ($p = 0.009$) were significantly higher. Likewise, pH ($p = 0.004$) and bicarbonate amount ($p = 0.009$) were significantly lower in our patients admitted to the intensive care unit. In our patients who had a single seizure before admission to the emergency department, the rate of being normal in the ST segment was significantly higher than in our patients who had more than one seizure ($p = 0.015$). In our patients who had more than one seizure before applying to the emergency department; Systolic blood pressure ($p = 0.042$), neutrophil count ($p = 0.028$), bicarbonate level ($p = 0.043$) and NLR ($p = 0.002$) were significantly higher than our patients who had a single seizure before admission. The lymphocyte count ($p = 0.023$) was significantly higher in our patients who had a single seizure before admission to the emergency department. The incidence of long QTc in our patients using monotherapy antiepileptic was found to be significantly higher than our patients receiving polytherapy ($p = 0.005$). In our patients receiving polytherapy anti-epileptic treatment; lymphocyte

amount ($p = 0.02$), hemoglobin amount ($p = 0.032$), hematocrit amount ($p = 0.024$), serum creatinine amount ($p = 0.049$) and lactate level ($p = 0.018$) were found to be significantly higher than our patients who received monotherapy. In our patients who used levetiracetam, the percentage of T negativity in ECG ($p = 0.017$) and the percentage of ST segment anomaly ($p = 0.036$) were found to be significantly lower than those who did not use levetiracetam. The incidence of long QTc in our patients using carbamazepine was significantly lower than in patients not using carbamazepine ($p = 0.029$). Likewise, the mean QTc duration in our patients who did not use carbamazepine was found to be significant compared to those who used it ($p < 0.001$). No significant feature of other anti-epileptic drugs could be detected.

Conclusions: The points we reached in summary in our study; The use of carbamazepine has a shortening effect on QTc times. It is obvious that epileptic seizures themselves have some effects on the ECG. These are generally; sinus tachycardia, PR interval prolongation and QT interval prolongation. In terms of laboratory and vital parameters, especially in our patients with status epilepticus, an increase in infective parameters and a tendency towards acidosis in blood gases are evident.

Keywords: PR interval, QTc duration, postictal, antiepileptics

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epileptik nöbet, santral sinir sisteminde anormal nöronal deşarj ya da nöronların eksitasyon inhibisyon dengesinde bozulma nedeniyle ortaya çıkan; vücutta kasılma, çığneme, yutkunma gibi istemsiz otomatik vücut hareketleri ve bilinç bozukluğu gibi beyin aktivitesinin geçici olarak bozulması ile karakterize semptomlar ile prezente olan yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Epileptik nöbet beyin fonksiyonlarının geçici olarak bozulması ile sadece merkezi sinir sistemini etkileyen bir patoloji gibi görülse de etki ve sonuçları ile tüm vücut sistemlerinde ciddi etkilere neden olan sistematik bir patolojidir.

Epileptik nöbet esnasında ekstremiteler ve yüz kaslarında kasılma; gastrointestinal ve genitoüriner sistem sfinkter tonuslarında kayıp sonucunda üriner ve fekal inkontinans; respiratuvar sistemde respiratuvar kasların kasılması sonucunda solunum güçlüğü ve siyanoz görülürken; kardiyovasküler sistemde kalp hızı ve kalp ritminde değişiklikler görülür. Epileptik nöbet geçiren hastalarda, yüksek otonom kontrol merkezlerinde epileptik deşarjların neden olduğu çeşitli kardiyovasküler anormallikler zaman zaman görülür. Özellikle epilepside ani beklenmedik ölüme (SUDEP) tanık olunan hastaların bir çoğunun nöbet ile ölüm arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündüren daha önceden benzer bir epileptik nöbeti yaşadığının tespit edilmesinden sonra, nöbetle ilişkili kardiyak anormalliklere duyulan ilgide ciddi bir artış meydana gelmiştir. Epileptik nöbet öncesi erken dönemde görülen kalp hızındaki ani artış ve nöbet sırasında kalp ritminde saptanan belirgin değişim epilepsi tanılı hastalarda nöbet gelişim riski ile EKG arasında ilişki kurulabilmesi açısından önemlidir. Ayrıca epilepsi hastalarında görülen ani beklenmedik ölüm (SUDEP); epileptik nöbet ile EKG ve kalp ritim değişikliği arasında ciddi ilişki varlığını göstermektedir. Her iki durum da epilepsi tanılı hastalarda bilhassa nöbet durumunda çekilecek EKG'nin önemini ortaya koymaktadır.

Post iktal dönemde çekilecek EKG, epileptik nöbet hastasının takip sürecinde özellikle dikkat edilmesi gereken ciddi patolojilerin erken tanınmasını sağlayacaktır. Çalışmamız; epileptik nöbet hastalarında mortalite ve morbiditeye neden olabilecek, nöbet ile direkt ilişkili ciddi bir kardiyak aritmi saptanması ve epilepsi hastalarının tedavi takip protokollerinin modifiye edilmesi noktasında çığır açabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epilepsi, herhangi bir akut merkezi sinir sistemi hasarının neden olmadığı ve nöbet rekürrensini nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ya da sosyal sonuçları ile nöbet oluşturmaya kalıcı yatkınlık ile karakterize edilen, kronik bir nöropatolojidir. Dünya Sağlık Örgütü çalışmasına göre dünya çapında 50 milyondan fazla insanda epilepsi hastası vardır ve bu sayı yılda yaklaşık olarak 2,4 milyon artmaya devam etmektedir. Epilepsi çok faktörlü bir nöronal bozukluktur. Epileptik nöbetler, anormal nöronal aktivite nedeniyle vücutta anormal sarsıntılı veya titreyen hareketlerdir ve beyinde veya vücudun diğer kısımlarında hasara neden olabilir. Tek bir nöbet bile nöral gelişimde değişikliklere neden olabilir ve davranışsal ve bilişsel değişikliklere yol açabilir. Beynin farklı anatomik bölgeleri, bu anormal nöronal deşarjların kaynağı olabilir (1). Nöbet epizotlarının bütünü, kronik bir hastalık olan epilepsiyi meydana getirmektedir.

Epileptik hastalarda nöbet epizotuna göre pre iktal, iktal ve post iktal olmak üzere üç dönem belirlenmiştir. Pre iktal dönem, nöbet başlangıcından önceki eylemleri gösteren dönemdir. İktal dönem; nöbetin başladığı ve bittiği zamana kadar geçen sürece denir. Post iktal dönem, nöbetin bitmesiyle başlayan, genel yorgunluk halini içeren ve kişide konfüzyon ile karakterize bilinç bulanıklığı görülen dönemdir. Ayrıca nöbet anı, öncesi ve sonrası periyodunun dışında kalan zamanlardaki normal beyin aktivitelerini ifade eden ve inter iktal olarak adlandırılan bir dönem de mevcuttur. Epilepsi, vücudun bir kısmını tutabildiği gibi (fokal), tamamını da (jeneralize) etkileyebilmektedir. Nöbetler; en kısa dikkat gecikmelerinden veya kas kasılmalarından şiddetli ve uzun süreli kasılmalara kadar değişen spektrumda prezente olabilmektedir. Nöbetin tipi gibi nöbetlerin sıklığı da yılda birden ya da daha az sıklıktan azdan günde bir kaç keze kadar değişen spektrumda olabilmektedir.

Epilepsi tanısı tek bir nöbet gelişmesi ile tanımlanamamaktadır. Epilepsi ani gelişen, tetikleyici tam olarak tanımlanamayan nöbetlerin çok sayıda tekrarı ile karakterize bir durumdur. Tek bir nöbet geçirmek, epilepsi tanımını karşılamaz. Metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve inflamatuvar nedenler gibi akut olaylarla gerçekleşen nöbetler akut semptomatik nöbetler olarak adlandırılmaktadır. Bu tip nöbetler geçici olup epilepsi grubuna girmemektedir. Dünya çapında, epilepsinin yaşam boyu prevalansı 1.000 kişide 7.6' dır (2). Epilepsi, nöbetlerle karakterize bir patoloji olsa da epilepsi tanısı tek bir nöbetle ya da herhangi tetikleyiciye sahip birkaç nöbet varlığı ile açıklanamamaktadır. Nitekim global veriler bu durumu desteklemektedir. Introduction Of The International League Against Epilepsy (ILAE – 2017) tarafından geliştirilen epilepsi evrensel tanımı aşağıdaki gibidir:

- Tekrarlayan provoke olmayan nöbetler; 24 saatten daha uzun arayla 2 veya daha fazla provoke olmayan nöbet ya da,
- Tekrarlayan provoke olmayan nöbetlere yüksek eğilim; 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirme riskinin, klinik, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme ile yüksek (> % 60) olduğunun gösterildiği tek nöbet ya da,
- Epilepsi sendromu tanısı varlığı

Epilepsi, hastanın sahip olduğu farklı spesifik klinik özelliklere göre epilepsi sendromları olarak sınıflandırılmaktadır. Sendromları ayırt eden spesifik özelliklerin yanı sıra nöbetlerin başladığı yaş, nöbet tipi ve EEG bulguları da epilepsi sendromlarının ayırt edici özelliklerini oluşturmaktadır. Epilepsi sendromunu ayırt etmek; altta yatan nedenleri belirleme ve kullanılacak anti epileptik ilaçların seçimi konusunda yararlıdır. Epilepsi sendromları özellikle bebekler ve çocuklarda olmak üzere daha çok pediatrik popülasyonda tanı almaktadır.

2.1.2. Tarihçe

Epilepsi, Dünya çapında bilinen en eski hastalıklar arasında yer almaktadır. Epilepsi konusundaki ilk yazılı veriler M.Ö. 4000' li yıllara kadar uzanmaktadır. Antik dönemlerde epilepsi hastalığı metafizik varlık ve olaylarla ilişkilendirilmiştir. Antik dönemlerdeki epilepsi hastalarının, çevreleri için korku kaynağı oluşturduğundan dolayı izole yaşam sürmek zorunda kaldığı rivayet edilmektedir (3). Merkezi sinir sistemi anatomisi ve fizyolojisi ile ilgili yeterli verilerin ortaya koyulması ile beraber epilepsi hastalığı da günümüzdeki kabul gören tıbbi perspektifteki yerine adım adım ulaşmıştır. Aydınlanma çağında anatomi, fizyoloji ve patolojideki ilerlemeler epilepsinin daha modern ve bilimsel tanınması sürecine; kimya, eczacılık ve fizyolojideki gelişmeler ise özellikle tedavi sürecine ciddi katkılar sağlamıştır.

Klinik ve deneysel çalışmalar, fokal hasarların nöbetlere neden olabileceği fikrini ortaya çıkarmış ve 19. yüzyılın sonlarında bromürler (sedatif) ve barbitüratlar ile nöbetlerin başarılı bir şekilde kontrolü sağlanmıştır. Fenitoinin piyasaya sürülmesi, yatıştırıcı olmayan ilaçların nöbetlerin kontrolünde de etkili olabileceğini göstermiş ve in vivo nöbet modellerinin geliştirilmesi, epilepsiye karşı etkinlikleri açısından test edilen farmasötik ajanların kapsamını genişletmiştir. Yakın gelecekte epilepsinin hücresel mekanizmaları hakkında artan bilginin; nöbet aktivitesine ve epilepsi gelişimine karşı artan özgüllüğe sahip ilaçların geliştirilmesine ve sunulmasına imkan sağlayacağı düşünülmektedir.

2.1.3. İnsidans ve Prevelans

Epilepsi hastalarının büyük kısmı sosyoekonomik düzeyi orta ve düşük olan ülkelerde yaşamaktadır. Bu duruma o bölgelerdeki endemik sorunlar, doğumsal yaralanmalar, tıbbi alt yapı yetersizliği gibi nedenlerin yol açtığı düşünülmektedir.

Epilepsinin insidansı toplumlar arası değişkenlik göstermekle birlikte, görülme sıklığı Dünya genelinde yılda 20 - 50 / 100.000 şeklinde bildirilmektedir. Aktif epilepsi prevalansı ise yılda 4 – 10 / 1000 olduğu, yaşam boyu birikmiş insidansının ise yaklaşık % 3 olduğu belirtmektedir. Epilepsi insidansının en yüksek olduğu iki dönemin yaşamın 0 - 2 yaş ile 60 yaş ve sonrasıdır. Epilepsi yaşlı erişkinlerde diğer yaş gruplarına oranla daha sık görülür. Serebrovasküler hastalık ve demans yaşlılardaki epilepsi sıklığının önemli nedenlerindendir (4). Epilepsi prevalansı ve insidansı erkeklerde kadınlara göre yüksek olmakla birlikte iki cinsiyet arasında görülme sıklıkları açısından belirgin bir farklılık yoktur. Yaşlı popülasyonda inme, nörodejeneratif hastalıklar, spontan intrakraniyal kanamalar ve tümörlere bağlı gelişen epilepsiler diğer yaş gruplarına göre daha siktir. Fokal nöbetler hem pediatrik yaş grubu hem de yetişkinlerde jeneralize nöbetlere oranla daha yaygın olarak görülmekte; jeneralize nöbetler yalnızca 0 - 5 yaş grubunda fokal nöbetlere göre daha sık görülmektedir.

2.1.4. Etiyoloji

Epileptik nöbetler birçok serebral ve sistemik hastalığın semptomu olarak gözlenebilmektedir. Bu nedenle beyni etkileyen tüm patolojik olaylar nöbetle sonuçlanabilir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile çocukluk çağı epilepsilerin % 32' sinde etiyoloji saptanabilmektedir. Gelişimsel anomaliler, perinatal sorunlar, metabolik bozukluklar, intrauterin enfeksiyonlar, febril konvülsiyonlar, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar (SVH), beyin tümörleri, toksinler, alkol ve madde alımı epilepsi gelişimi için risk faktörleridir (5, 6).

Epilepsi riskfaktörleri incelendiğinde yaşın oldukça önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. Epilepsi, her yaşta görülebilen bir patoloji olsa da çocukluk çağları ve yaşlılık dönemlerinde epilepsi tanı alma sıklığında artış kaydedilmektedir. Epilepsi risk faktörleri arasında yaş kadar aile öyküsü de önem arz eden bir faktördür. Yakın aile bireylerindeki mevcut epilepsi tanıları sonraki kuşaklarda tanı alma riskini ciddi oranda artırmaktadır.

2.1.5. Patofizyoloji

Epilepsinin patofizyolojisine yönelik yapılan araştırmalar nöronal eksitasyon ve inhibisyon dengesinin incelenmesi üzerine kurulmuştır. Nöronal iletiler, aksiyon potansiyeli adı verilen elektriksel oluşumlarla iletilir. Bu durum nöron membranında depolarizasyona veya voltaj değişikliğine yol açan pozitif yüklü iyonların nöron içine doğru akışıdır. Dengeden sorumlu iyonlar sodyum, potasyum, kalsiyum ve klorürdür. Beyin nöronları, klorür iyonları gibi negatif iyonları içeren çeşitli inhibitör mekanizmalar sayesinde aşırı uyarılabilirliği önlemektedir. Normal uyarılabilirlikteki bozukluk aşırı uyarılabilirliğeyol açar. Bu durumda uyarıcı iletimi artar ve inhibisyon azalır. Başlıca uyarıcı nörotransmitter glutamat iken başlıca inhibitör nörotransmitter gama amino bütirik asit (GABA)' dır (7, 8).

Nöbet oluşum mekanizması aslında tam olarak inhibisyon ve uyarılma dengesinin bozulması ile ilişkilidir. Epilepsi anormal nöronal deşarjlarla kendini gösteren paroksizmal bir hastalıktır. Nöbetlerin oluşumu bir nöronal networkteki anormal senkronize deşarjlara dayandırılmaktadır. Glutamat gibi eksitator nitelikli medyatörlerin kontrolsüz hale gelmesi epileptik nöbetlerin oluşumu için tetikleyici faktördür. Glutamat ve GABA harici nörotransmitterler de uyarılabilirlikte işlev sahibi olsa da epileptik nöbetlerle ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Epilepsi sendromunun yanlış tanı alma ya da tanımlandırılma oranı oldukça yaygındır. Epilepsi ile karıştırılan hastalık ve durumlar arasında en sık psikojenik epileptik olmayan ataklar yer almaktadır. 10 yıla gecikmeyle yanlış epilepsi tanısı bu grupta sık görölür. Gerçek epilepsiyi psikojenik tablodan ayırmak için birçok algoritma geliştirilmiştir.

Senkop, epilepsi olarak yanlış teşhis edilen en yaygın ikinci durumdur. Daha nadir olarak yanlış epilepsi tanısı alan diğer durumlar arasında; hipoglisemi, panik bozukluk, paroksizmal hareket bozuklukları, uyku bozuklukları, geçici iskemik ataklar, geçici global amnezi, migren türleri bilhassa auralı migren ve metabolik bozukluklar yer almaktadır. Çocukluk çağlarında ise epileptik olmayan nöbetler, nefes tutma nöbetleri ve titreme nöbetleri epilepsi benzeri duruma yol açan epilepsi ayırıcı tanısındaki diğer durumlardır.

2.1.7. Epileptik Nöbet

Epileptik nöbet; beyindeki anormal, aşırı veya eş zamanlı nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici süreli bazı nörolojik semptomların gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Epilepsi; epileptik nöbet gelişimine kalıcı bir yatkınlık ile karakterize; nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir beyin hastalığıdır.

2.1.8. Epileptik Nöbet Tipleri

Epilepsi çeşitlerinin sınıflandırılması Introduction Of The International League Against Epilepsy (ILAE – 2017)' ye göre yapılmıştır. Epileptik nöbetler temel olarak fokal ve generalize olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Fokal epilepsi bir hemisferle sınırlı olan ve her türlü fokal nöbetle ortaya çıkabilen epilepsi çeşididir. Fokal epilepside nöbetler tek odaklı ve çok odaklı bozuklukların sürekliliği ile karakterizedir. Jeneralize epilepsi ise birden çok nöbet tipinden oluşmakta; hasta motor veya non motor herhangi bir jeneralize nöbet tipi ile başvurabilmektedir. Tanı EEG' deki genelleştirilmiş sivri dalga aktivitesine ve daha da önemlisi klinik prezentasyona dayanır. Bazı olgularda kombine jeneralize ve fokal nöbet tipi görülmektedir. Bu durum, genellikle video EEG tarafından teşhis edilen ve genellikle şiddetli epilepsisi olan bebeklerde veya çocuklarda görülen bir durumdur. Klinisyenin nöbetleri fokal veya jeneralize olarak kategorize edemediği bir durumda idiopatik nöbet tanımlaması yapılmaktadır.

2.1.8.1. Fokal Nöbetler

Fokal nöbetler genellikle tek odaklı ya da çok odaklı anormal odakların sürekli deşarjı ile karakterizedir. Fokal nöbetlerde hastalar genellikle dış dünyada olup bitenlerin farkındadır. Hastanın nöbet esnasında etrafında olup bitenlerin farkında olmasına fokal farkında basit nöbetler denir. Çoğu zaman nöbet sırasında bazı olayların farkındalığı kaybedilir, bu durum fokal nöbetlerde görüldüğünde ise fokal farkındalık bozulmuş yani komplike fokal nöbet olarak adlandırılır. Fokal nöbetler çoğu zaman aura ile ilişkilendirilir. Bir dejavu aurası, garip koku, garip tat, dudak şapırdatma ve el ovuşturma gibi tekil bir durumla kendini gösterebilir.

Fokal nöbetlerin isimlendirilmesi nöbet başlangıcında ortaya çıkan ilk belirti ve semptomlara göre yapılmaktadır. Fokal nöbetler, serebral hemisferin bir tarafından anormal elektriksel aktiviteler kaynaklandığında ve diğer hemisfere ilerleyebildiğinde ortaya çıkar. Farkındalık fokal nöbette değişebilir; olabilir ya da olmayabilir. Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbette ise fokal bir başlangıç olup zamanla beyindeki etkileşimlere göre tablo jeneralize bir hal alır. Bu tarz nöbetler sonrasında genellikle tonik klonik seyirli olurlar. Fokal nöbetlerin üçüncü grubunu oluşturur.

2.1.8.1.1. Fokal Otomatizma Nöbetler

Genellikle bozulmuş farkındalık altında ortaya çıkan, bazen amnezi ile sonuçlanan ve bir şey sürekli tekrarlamak, dudak şapırdatmak, ovmak veya gezinmek gibi tekrarlanan eylemlerle karakterize edilen tekrarlanan motor aktivitedir. Fokal otomatizma nöbet genellikle yanlış teşhis edilmekte, çoğu zaman nöbet olarak dikkate alınmamaktadır. Bu sebeple tanı noktasında zorluk yaşanmaktadır.

2.1.8.1.2. Fokal Atonik Nöbetler

Fokalatonik nöbetler aniden ortaya çıkarak birkaç saniye içerisinde sonlanan, kas tonusu kaybı ile karakterize nöbetlerdir. Vücudun bir tarafında veya bir uzuvda gelişebilmektedir. Bu nöbet tipinde farkındalık genellikle korunmaktadır.

2.1.8.1.3. Fokal Tonik Nöbetler

Fokal tonik nöbetler birkaç saniye ya da dakika süren ve klinik olarak bir uzuv veya boyun sertleşmesi olarak ortaya çıkan, kas kasılması ile karakterize bir nöbet tablosudur.

2.1.8.1.4. Fokal Klonik Nöbetler

Fokal klonik nöbetler simetrik veya asimetrik olarak bir grup kasın sürekli ritmik kasılması tarzında gelişen nöbetlerdir.

2.1.8.1.5. Fokal Miyoklonik Nöbetler

Genellikle çocuklarda görülen ani, kontrolsüz ve bazen ağrılı kas kasılmalarıdır. Fokal, jeneralize veya bilinmeyen başlangıçlı olabilmektedir. Gövdenin ani fleksiyonu, ekstremitelerin fleksiyonu veya ekstansiyonu şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

2.1.8.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler motor ve non-motor olarak sınıflandırılmaktadır. Çoğunlukla farkındalığın bozulması ile ilişkili nöbet grubudur. Jeneralize nöbetlerde hemisferlerin tamamının etkilenimi söz konusudur. Beynin tamamı nöronal deşarjlardan etkilenmekte ve bu etkilenim eş zamanlı olarak (senkronize) ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda tek odaklı yayımlı, fokal başlayıp sekonderjeneralize olan nöbetler de görülebilmektedir.

Fokal nöbetlerde olduğu gibi motor ve non motor tipleri mevcuttur. En sık görülen grup ise jeneralize tonik klonik nöbetlerdir.

2.1.8.2.1. Absans Nöbet

Bu nöbetler boş bir bakış ile karakterize, aniden ortaya çıkan ve bazen birkaç saniye ila yarım dakika civarında süren nöbetlerdir. Absans nöbetlerde göz deviasyonu ile ilişkili aktivitelerin kesintiye uğraması ve ardından hızlı bir iyileşme görülmektedir.

2.1.8.2.2. Jeneralize Miyoklonik Nöbet

Bu nöbet genellikle juvenil miyoklonik epilepsi tanılı bireylerde ortaya çıkmaktadır. Kolların sarsılması, ardından tonik sertleşme ve son olarak klonik ritmik sarsıntı ile karakterize nöbet tipi olup oldukça sık görülmektedir.

2.1.8.2.3. Jeneralize Klonik Nöbet

Genellikle tonik nöbetleri takiben görülen bu durum izole bir şekilde de seyredebilmektedir. Kasların hızlı bir şekilde kasılıp daha sonra gevşemesine dayanır. Hastalar çırpınır vaziyette görüldüğü için özellikle ağız içi yaralanmalar bu dönemde sık yaşanmaktadır. Jeneralize nöbetlerde, karakteri gereği farkındalık bozulmuştur. Bilinç düzeyi nöbet sonrasında kademeli bir şekilde normale dönmektedir.

2.1.8.2.4. Jeneralize Atonik Nöbet

Kaslarda genel ve ani bir gevşeme hali ile karakterize nöbet tipidir. Nöbetgelişen bir kişi eğer ayakta ise atoni nedeniyle yere düşecektir. Jeneralize atonik nöbetler travma açısından riskli olup, farkındalık bozulmuştur.

2.1.8.2.5. Jeneralize Tonik Nöbet

Vücutta yaygın bir katılık hali ile karakterize nöbet tipidir. Kişide kısa süreliğine katılaşma olsa dahi ayakta duran, nöbet geçiren kişinin yere düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nöbet tipinde herhangi bir öncül uyarı mevcut değildir. Hastalar travma açısından riskli olup, kişide farkındalık bozulmuştur.

2.1.8.2.6. Jeneralize Tonik Klonik Nöbet

Diğer adı grand mal epilepsi olan bu nöbet tipinde tonik evreyi takiben hızlı ve kademeli bir şekilde klonik evre izlenmektedir. En sık görünen nöbet çeşitlerindendir. Kişide farkındalık kaybolmuş olup, solunum sıkıntısı ve idrar inkontinansı sık eşlik eden klinik özelliklerdendir.

2.1.9. Epilepside Tanısal Yaklaşımlar

2.1.9.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Tıbbi öykü, epilepsi tanısının temelidir. Klinisyen nöbet öncesi, sırasında ve sonrasında ne olduğuyla ilgili tüm bilgilere ihtiyaç duymaktadır. Olayın bir görgü tanığı tarafından ayrıntılı ve güvenilir bir şekilde anlatılması, tanısal değerlendirmenin en önemli kısmı olsa da bazen görgü tanığı olmayabilir (9). Epileptik nöbetlerin teşhisi hastanın ayrıntılı klinik öyküsü analiz edilerek ve doğrulama için yardımcı testler yapılarak konulmaktadır. Hastanın tekrarlanan olaylarını gözlemleyen kişi, genellikle doğru bir öykü sağlamak için başvurulacak en ideal kişidir. Bununla birlikte şahit olan kişi hastadaki auralar, bilincin korunması ve post iktal durumlar hakkında da oldukça değerli veriler sağlayabilmektedir.

Epilepside anamnez alırken bir takım temel sorular sorulur. Aşağıda belirtilen bu sorular klinisyenin hastayı daha efektif değerlendirmesini, eski nöbetlerine göre kıyasını, nöbeti tetikleyen faktöre kolay ulaşmasını, tedaviyi daha uygun revize edebilmesini sağlamaktadır.

Epilepsi Anamnezinin Temelini Oluşturan Bazı Sorular:

- Uykusuzluk veya olağandışı stres yaşandı mı ?
- Yakın zamanda bir hastalık durumu var mı ?
- Alkol veya yasa dışı uyuşturucular dahil her hangi bir ilaç kullanıldı mı ?
- Nöbet öncesi ne yapıyordu (Uzanmak, oturmak, ayakta durmak, egzersiz) ?
- Günün hangi saatiydi ? Yeni mi uyanıldı yoksa uykuya mı dalındı ?
- Nasıl başladı ? Bir uyarı var mıydı ?
- Gözler, ağız, yüz, kol veya bacaklar nöbette anormal şekilde mi hareket etti ?
- Uygun şekilde konuşup cevap verilebildi mi?
- İdrar veya dışkı kaçırma oldu mu ?
- Dil ya da yanak ısırması oldu mu ?
- Baş veya kas ağrısı oldu mu ?

Epileptik nöbette anamnezin yanı sıra fizik muayene de tanı koyma noktasında kullanılabilecek en önemli araçlar arasında yer almaktadır. Epileptik nöbetler ve özellikle jeneralize nöbetler, tüm serebral hemisferi etkileyen boyutta nöronal deşarj ile karakterize olduğu için kişide çok sayıda farklı semptom ve fizik muayene bulgusu görülebilmektedir. Epileptik nöbette sık karşılaşılan fizik muayene bulguları şu şekildedir:

Epileptik Nöbetin Yaygın Fizik Muayene Bulguları:

- | | |
|---|-------------------------------|
| • Otomatik Davranışlar (Tekrarlı Kas Hareketleri) | • Midriyazis |
| • Ateş | • Siyanoz |
| • Yukarı Yönlü Göz Deviasyonu | • Nistagmus |
| • Taşikardi | • Post İktal Sersemlik |
| • Bilinç Kaybı | • İdrar ve Gaita İnkontinansı |
| • Hipertansiyon | • Yönelim Bozuklukları |
| • Spontan tükürük akışı | • Değişken Zihinsel Durum |
| | • Kas Sertliği |

Epileptik nöbetlerde akciğer muayeneleri genellikle normal olup aspirasyon pnömonisi riski artmıştır. Nöbet sıklığı artan hastalarda tekrarlayan pnömoni belirti ve bulguları ortaya çıkabilmektedir (10, 11). İnme tablosuna sekonder epilepsi vakalarında hiperrefleksi ortaya çıkan fizik muayene bulgularındandır (12).

2.1.9.2. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri, nöbet hastalarının değerlendirilmesinde ve yönetiminde oldukça önem arz etmektedir. Epilepsi etiyolojisi çeşitli ve multifaktöriyeldir (13). Bu bağlamda elektroensefalogram (EEG) yanı sıra nörogörüntüleme teknikleri, özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) epilepsinin sendromik tanısını ve olası etiyolojisini belirlemede kullanılabilecek en önemli araçlar arasında yer almaktadır..

2.1.9.2.1. Kranial Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Epileptik hastalarda BT kullanımı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı ile azalmış olsa da, belirli koşullar altında bazı hastalar için BT hala tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT ile kanama, enfarktüs, büyük malformasyonlar, kalsifikasyon ile karakterize lezyonlar ve büyük tümörler doğru bir şekilde teşhis edebilmektedir. Ancak buna rağmen epilepsili hastalarda BT' nin duyarlılığı % 30' dan yüksek bulunmamıştır (14). Refrakter epilepside en sık görülen patolojilerden biri olan mezial temporal lob sklerozunun saptanmasında temporal fossanın zayıf çözünürlüğünden dolayı yararlı olmaması, BT' nin düşük duyarlılığa sahip olmasına neden olmaktadır. BT taraması mezial temporal skleroz, küçük tümörler, malformasyonlar vb. gibi epileptojenik yapısal lezyonları olan hastaların yaklaşık yarısında anormallikleri tespit etmede başarısız olabilmektedir.

Epilepsili hastaların çoğunda endike olmamakla birlikte dirençli cerrahi hastalarında cerrahi öncesi değerlendirmede tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) önemli bir role sahip görüntüleme yöntemidir. SPECT bölgesel serebral perfüzyonun nicel ve nitel olarak değerlendirilmesine imkan veren bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir (15). İktal bölgesel serebral perfüzyon artışı veya perfüzyonda inter iktal azalma ile nöbetler arasında ilişkisinden kurulması, epilepside SPECT kullanımını artıran en önemli bulgulardandır (16). Bir diğer görüntüleme yöntemi olan Pozitron emisyon tomografisi (PET), SPECT gibi, cerrahiye aday olan dirençli epilepsili hastalarda en çok kullanışlıdır (17, 18). İnter iktal gerçekleştirilen PET görüntülemesinde, temporal lob epilepsisinde hastaların yaklaşık % 70 – 80 'inde epileptojenik bölgede hipometabolizma saptanmaktadır.

2.1.9.2.2. Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MRG, epilepsili hastaların araştırılması için sık tercih edilen görüntüleme prosedürüdür. MRG' nin BT taramasına göre radyasyon yokluğu, detaylı görüntüleme gibi avantajları olmakla birlikte; daha fazla sayıda hasta için kullanılamaması, daha yüksek maliyet ve tarama için daha uzun sürelerle ihtiyaç duyması dezavantajını oluşturmaktadır. Epilepsi hastalarında MRG' nin anormallik saptama duyarlılığı kısmen epilepsinin altında yatan patolojilerle ve kısmen de MRG teknikleri ile radyologların yorumlama tecrübeleriyle ilişkilidir. Erişkinlerde mezial temporal skleroz, küçük tümörler ve travma daha sık görülürken; gelişimsel malformasyonlar ise bebeklerde ve genç erişkinlerde MRG ile en sık saptanan anormalliği oluşturmaktadır (19, 20, 21).

Duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için birçok merkezde MRG epilepsi protokolleri oluşturulmuştur. MRG anormallikleri refrakter fokal epilepsili hastaların % 80' inde ve tek provoke edilmemiş nöbeti veya remisyonunda epilepsisi olan hastaların % 20' sinde tespit edilmektedir. MRG' nin epilepsi tanımlı hastalarda ana rolü; mezial temporal skleroz ve kortikal gelişim malformasyonu gibi nöbetin altında yatan yapısal anormalliklerin tanımlanmasıdır.

Fonksiyonel MRI (fMRI), kan oksijenasyonundaki değişiklikleri teorik olarak gösterebilen çok hızlı tarama teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu teknik epilepsi cerrahisinden önce dil, motor ve görme korteksleri gibi fonksiyonel alanları yüksek doğrulukla haritalamak için epileptik hastaların cerrahi öncesi değerlendirmesinde kullanılmıştır. fMRI ayrıca temporal lob rezeksiyonu sonrası açığı tahmin etmek için de kullanılmaktadır.

Epilepsi tanılı hastalarda MRG özellikle şu durumlarda endikedir:

- Nörolojik veya nöropsikolojik muayenede ilerleyici fokaldefisit kanıtı
- Birinci basamak antiepileptiklerle nöbetlerin kontrolünü sağlamada zorluk
- Anti epileptiklerle nöbetlerin kontrolünün kaybı veya altta yatan ilerleyici bir lezyona işaret edebilecek nöbet paterninde bir değişiklik
- Yaşamın ilk yıllarında veya yetişkinlikte görünüşte jeneralize nöbet başlangıcı
- Öykü veya EEG' de kısmi başlangıçlı nöbet kanıtı

2.1.9.3. Elektroensefalografi (EEG)

Elektroensefalografi (EEG) epilepsi tanılı hastaların değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir tanı testidir. EEG; serebral nöronlar içerisindeki iyon akımları ile kişinin kafa derisi boyunca yerleştirilen elektrotlar arasındaki voltaj farklılıklarını ölçtüğü ve beyin hakkında zamansal ve uzamsal bilgi sağladığı için epilepsiyi tespit etmede önemli bir rol oynamaktadır (22). İnsanlarda tanı amacıyla kullanılan ilk EEG, 1929 yılında Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından gerçekleştirilmiştir. EEG, epileptik nöbet tanılı hastaların değerlendirilmesi ve yönetiminde özellikle son otuz yıl içerisinde geliştirilen diğer tanı teknikleri ile birlikte merkezi bir rol oynamaya devam etmektedir. EEG epilepsi tanısında destekleyici bulgular açığa çıkarmanın yanı sıra, altta yatan epilepsi sendromlarının sınıflandırılmasında da yardımcı tetkik olarak kullanılmaktadır (23).

Epileptiform aktivite; geçici bir bilinç kaybının veya klinik olarak epilepsi olması muhtemel olan başka bir paroksizmal olayın nedeni olarak ortaya konulabilecek epilepsi tanısı için spesifik olsa da duyarlı değildir. EEG, epilepside nispeten düşük bir duyarlılığa ve değişken özgüllüğe sahiptir. Bu durum kısmen farklı vaka seçimi, EEG özgüllüğü ve duyarlılığına ilişkin popülasyon çalışmalarında epilepsi tanısı için klinik gereksinimlerdeki farklılıklar ile açıklanabilmektedir.

EEG; epilepsili hastalarda nöbet tipini ve epilepsi sendromunu belirlemeye; dolayısıyla antiepileptik ilaç seçimine ve prognozu tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. EEG bulguları; nöbet bozukluğunun fokal ya da jeneralize, idiyopatik ya da semptomatik şeklinde ortaya konulmasının yanı sıra spesifik bir epilepsi sendromunun parçası olup olmadığı şeklinde de epilepsinin çok eksenli teşhisine katkıda bulunmaktadır. Herhangi bir nöbet öyküsü olmayan sağlıklı erişkin bireylerde, rutin EEG' de epileptiform akıntı insidansının % 0,5 olduğu belirtilmektedir (24).

İnteriktal epileptiform deşarj, epileptik odak bölgesindeki bir grup nöron tarafından üretilen anormal senkron elektriksel deşarjdır. Nöbet geçiren hastalarda epileptik odağı temsil ederler. Rutin 30 dakikalık EEG kaydında hassasiyeti düşüktür, tekrarlı EEG ve uzun süreli EEG kaydında verim artar (25).



Şekil 1. Elektroensefalografi (EEG) Anormal Elektriksel Deşarj Paterni

Tablo 1. Elektroensefalografi (EEG) Frekans Aralıkları

Frekans (Hz)	Bantlar	Normal	Patoloji
0.0 - 0.5	Yavaş Aktivite	Artefaktlar	Fokal Nöbetlerin Başlangıcı
0.5 - 3.5	Delta	Uyku, Yaşlılar	Ensefalopati, Ak Madde Lezyonu
> 3.5 - <8.0	Teta	Uyuşukluk, Çocuklar, Yaşlılar	Ensefalopati, Ak Madde Lezyonu
8 – 13	Alfa	Mü Ritimi, 3. Ritim	Nöbet Anında İktal Ritim
13 – 30	Beta	Medikasyon, Uyuşukluk	İhlal Ritmi, İlaç Dozaşımı, İktal Ritim
30 – 80	Gamma*	Gönüllü Motor Hareket, Öğrenme / Hafıza	Nöbetler
80 – 250	Dalgalanmalar*	Bilişsel İşlem / Hafıza	İnter İktal ve İktal Nöbet Sıklığı, Olası Epileptogenez
250 – 500	Hızlı Dalgalanmalar*	?	Fokal Nöbetler
500 – 1000	Çok Hızlı Dalgalanmalar*	Duyusal Bilgilerin Edinilmesi	Nöbetler
* Araştırma aşamasındaki genişletilmiş frekanslar			

2.1.10. Status Epileptikus

Status epileptikus; acil değerlendirme ve tedavi gerektiren yüksek morbidite ve mortalite sebebi önemli nörolojik bir acil durumdur. Status epileptikus tanımı yıllar içerisinde revizyona uğramıştır. Önceleri 30 dakikaya eşit veya daha uzun süreli bir nöbet ya da hastanın nöbetler arasında bilincinin açılmadığı bir dizi klinik olay status epileptikus olarak tanımlanıyordu. Nörokritik Bakım Derneği' nin 2012 yılında yayınladığı klavuza göre status epileptikus beş dakikadan daha uzun süreli tek bir nöbet (klinik ya da elektrografik nöbet aktivitesi) ya da nöbetler arası iyileşme olmaksızın tekrarlayan birden fazla nöbet aktivitesi olarak tanımlanmıştır (26, 27, 28, 29).

Status epileptikus; konvülsif, non konvülsif, fokal motor ve myoklonik nöbet türlerinden oluşmaktadır. Konvülsif status epileptikus, jeneralize tonik klonik hareketler ve bozulmuş zihinsel durumdan oluşur. Non konvülsif status epileptikus ise tonik klonik hareketlerin olmadığı, elektroensefalogramda (EEG) tanımlanan nöbet aktivitesi olarak tanımlanır. Bilinç kaybı eşlik etsin ya da etmesin bir vücut yarımındaki uzuv veya bir grup kasın dirençli motor aktivitesi ile karakterize miyoklonik status epileptikus olarak adlandırılmaktadır. Refrakter status epileptikus uygun anti epileptik ilaçlara rağmen devam eden nöbetleri (konvülsif veya non konvülsif) ifade etmektedir. Status epileptikus gerçek bir nörolojik acildir (30, 31).

Status epileptikus patofizyolosinde eksitasyondaki aşırılık veya inhibisyondaki yetersizlik bulunmaktadır. Status epileptikus sebepleri arasında merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, çeşitli metabolik bozukluklar (elektrolit ve glukoz imbalansı, vb), serebrovasküler olaylar, kafa travması, intoksikasyonlar, alkol ve opiyat yoksunluk sendromları, bazı otoimmün hastalıklar, hipoksi ve hipertansif aciller yer almaktadır. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, yaşlılarda ve bebeklerde sıklığı pik yapmaktadır. Status epileptikus öyküsü olan yetişkin bireylerin yaklaşık yüzde 45' inde hali hazırda epilepsi tanısı mevcuttur. Status epileptikus özellikle yaşlı popülasyonda % 22' lere ulaşan aylık mortalite oranlarına sahiptir (32).

Status epileptikusta yönetim; hava yolu, solunum ve dolaşımın aynı anda değerlendirilmesi ile eş zamanlı olarak da antiepileptik ilaç tedavisinin uygulamasının hızlı ve organize bir şekilde yapılması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Yönetimin asıl amacı hastanın kardiyovasküler ve respiratuvar sistemini desteklerken, nöbet eylemini mümkün olan en hızlı şekilde kesin olarak sonlandırılmasıdır.

Status epileptikusun mortal sistemik komplikasyonları arasında kardiyak aritmi, katekolamin deşarjına bağlı kardiyak hasar, solunum yetmezliği, hipoventilasyon, hipoksi, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner ödem bulunmaktadır (33). Nörolojik komplikasyonları ise kronik epilepsiye ilerleme, refrakter status epileptikus ve beyin uzun süreli anormal elektriksel aktiviteye maruz kalan bölgelerinde hipermetabolik aktivitenin neden olduğu kalıcı nörolojik hasar şeklinde sıralanabilmektedir.

2.1.11. Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm (SUDEP)

Epilepside ani beklenmeyen ölüm (SUDEP) epilepsi tanılı hastada sıklıkla ilişkili bir nöbet kanıtı bulunan ölüm olarak tanımlanır (34). SUDEP bilinen epilepsi nedenlerine bağlı olmayan, genellikle tanık olunamadığı için tanısı genellikle post mortem teşhis edilen bir tanıdır. Epilepsinin en ciddi komplikasyonlardan bazıları; aspirasyon pnömonisi, boğulma, status epileptikus ve baş bölgesi yaralanmalarıdır. SUDEP epilepsinin en katastrofik komplikasyonudur. SUDEP; kesin, mümkün, olası ve olası olmayan olarak dört sınıfa ayrılmaktadır. Solunum anomalileri, kardiyak aritmiler ve serebral fonksiyon kaybı gibi patolojiler SUDEP ile ilişkili potansiyel mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (35). Erken post iktal dönemde gelişen nöbet, kardiyak aritmiler ve solunum sıkıntısı nedeniyle SUDEP açısından yüksek riske sahiptir.

Çocukluk çağından ileri yaş gruplarına kadar epilepside ani beklenmedik ölüm görülebildiği belirtilse de, SUDEP' in en sık görüldüğü popülasyonun 20 ile 45 yaş aralığındaki kişiler olduğu rapor edilmiştir (36, 37). Cerrahi gerekecek kadar dirençli epileptik nöbetler, erkek cinsiyet ve çocukluk çağında epilepsi tanısı alanlarda SUDEP görülme olasılığı artmaktadır (38). Son dönemde gerçekleştirilen çalışmalarda saf absans veya miyoklonik epilepsilerin SUDEP riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (39). Jeneralize tonik klonik nöbetlerde, yalnız yaşayanlarda ve alkol bağımlılarında SUDEP olasılığında artış görülmektedir (40). SUDEP' in kesin mekanizması aydınlatılamamıştır. Nöbete sekonder kardiyak aritmilerin ve post iktal apneik atakların SUDEP riskinde artışa yol açtığı düşünülmektedir (41). Derin kardiyopulmoner baskılanma klinisyenlerin üzerinde en çok uzlaştığı, SUDEP ile ilişkili en önemli mekanizma olarak kabul edilmektedir.

SUDEP' in değiştirilemez risk faktörleri arasında sodyum ve potasyum kanallarının patojenik varyantları, yani genetik faktörlerin yer aldığı belirtilmektedir (42). Uzun QT sendromu vakalarında rol oynayan KCNH2 ve SCNC5 kanal varyantlarının tanımlanması, SUDEP için kullanılabilecek uygun ilaç olması açısından oldukça önemlidir (43). Çalışmalar SUDEP' in değiştirilebilir risk faktörlerini ortadan kaldırmaya odaklanmaktadır. Çalışmalar konuları arasında ilaç uyumunu artırmak ve epileptik cerrahi yer almaktadır. Çünkü kontrolsüz seyreden epilepsilerde SUDEP riskinin artacağı kesin olarak kabul gören önemli risk faktörlerindedir.

SUDEP tanısının kesinleştirilmesinde alternatif ölüm nedenleri değerlendirilmesi gerekmektedir (44). Alternatif ölüm nedenlerinden sık görülenler arasında boğulma, kardiyomiyopatiler, mortal kardiyak aritmiler, intoksikasyonlar ve intrakraniyal kanamalar yer almaktadır. SUDEP ve alternatif ölüm tanıları arasında oluşabilecek karmaşayı engellemek için mevcut komorbidite bazlı sınıflama sistemi ortaya konulmuştur. SUDEP tanısını destekleyen muayene bulguları arasında yüz üstü pozisyonun haricinde ağız içi travmaları, çeşitli ekimozlar ve konjonktival kanama gibi nöbet belirtileri bulunur. Bu bulgular non spesifik olup yalnızca yeni geçirilmiş bir nöbet tanısını destekleyebilmektedir (25).

2.1.12. Anti Epileptik Tedavi

Epilepsi; anti epileptik ilaçlar (AED), diyet tedavisi ve cerrahi ile tedavi edilebilen bir hastalıktır. AED, çoklu nöbetleri olan hemen hemen tüm hastalar için ilk tedavi seçeneğidir. Sadece tek bir nöbeti olan ve testleri nöbetin tekrarlama olasılığının düşük olduğunu gösteren bazı hastalarda ilaca ihtiyaç olmayabilir. AED, altta yatan durumun tedavisi yerine nöbetleri tedavi eder. AED' ler nöbet kontrolünde oldukça etkilidir. AED etki mekanizması; beyin hücrelerinin aşırı ve karışık elektrik sinyaller gönderme eğilimini azaltarak nöbetlerin başlamasını engelleme şeklindedir.

AED seçimi; nöbet tipi, epilepsi tipi, ilacın olası yan etkileri, ek hastalıklar, ilaç etkileşimleri, yaş ve cinsiyet gibi çeşitli faktörlere bağlı gerçekleştirilmektedir. AED seçimi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan biri de AED' lerin mutlaka monoterapi olarak başlaması gerektiğidir (45, 46, 47). Başlanacak ilaçların kar zarar dengesi hekim tarafından belirlenir. AED' larla kontrol edilmeyen nöbetleri olan hastalar için alternatif tedaviler arasında nöbet odağının cerrahi rezeksiyonu, vagus sinir uyarıcıları ve implante edilebilir beyin nörostimülatörleri yer almaktadır.

2.1.12.1. Karbamazepin

Fokal veya jeneralize nöbet tedavisinde günümüzde oldukça yaygın kullanılan bir anti epileptik ilaçtır. Voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal ateşlemeyi azaltır ve tekrarlayan aktivasyonları bloke eder. Sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir ve bu sistem karaciğer enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir. Yaygın yan etkileri arasında gastrointestinal semptomlar (diyare, bulantı, dispeptik yakınmalar), hiponatremi, cilt döküntüsü, kaşıntı, sersemlik hissi, baş dönmesi, bulanık görme ve baş ağrısı yer almaktadır. Nadir fakat mortal yan etkiler arasında Steven Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz bulunur. Karbamazepin tüm bu etkilerinin yanı sıra hematolojik parametrelerde bozulmalar neticesinde lökopeni, anemi hatta bazen pansitopeniye yol açabilmektedir. Okskarbazepin ise bazı hastalarda tercih edilen, benzer farmasötik özellikler taşıyan bir karbamazepin formudur.

2.1.12.2. Levetirasetam

Levetirasetamın etki mekanizması kesin olarak ortaya konulmasa da çalışmalar, levetirasetam etkinliğini sinaptik vezikül proteini 2A' nın (SV2A) bağlanma ile açıklamaktadır (48). FDA tarafından 2000 yılında onay verilmiş olup, etkinliği açısından çok geniş bir spektruma sahiptir.

Levetirasetam GİS' ten hızla emilen ve çok yüksek biyoyararlanıma sahip bir anti epileptiktir. Oral uygulamadan yaklaşık bir saat sonra pik plazma konsantrasyonu elde edilir. Oral tedaviyi tolere edemeyen hastalarda ve özellikle acil servislerde akut yüklemelerde intravenöz formu tercih edilmektedir. En yüksek plazma konsantrasyonuna intravenöz kullanım ile ortalama on dakikada ulaşılır. Farmakokinetik profil açısından oral form ile intravenöz form arasında fark bulunmamaktadır.

Levetirasetam çocuklarda ve erişkinlerde fokal başlangıçlı nöbetlerde, juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda, miyoklonik nöbetlerde, idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerde tercih edilmektedir (49, 50). Günümüzde hem acil servislerde hem de epilepsi hastalığı idame tedavisinde en sık kullanılan anti epileptik ilaçlardandır. Ana metabolik yolak, asetamid grubunun enzimatik hidrolizi ile sağlanır. Levetirasetam metabolitlerinin farmakolojik aktivitesi yoktur ve metabolitler renal yol ile atılmaktadır. Metabolizmada hepatik sitokrom P450 sistemi küçük bir rol oynamakta; ilaç hepatik CYP sisteminden bağımsız olarak metabolize edilmektedir (51). Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepinden farklı olarak CYP enzim indüksiyonuna yol açmaz. Ayrıca levetirasetam diğer ilaçlar gibi uzun bir titrasyon periyodu gerektirmez ve son derece iyi tolere edilir.

Literatürde hamilelik sırasında levetirasetam kullanımı ile majör konjenital patolojiler ya da düşük arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ayrıca gebelikte levetirasetam kullanımının risk düzeyi de henüz netlik kazanmamıştır. Yalnızca gebelerde levetirasetamın ortalama pik klerensinde, gebe olmayan bir hastaya göre yaklaşık iki kat artış görüldüğü belirtilmiştir (52).

Levetirasetamın yan etkileri arasında nörolojik bulgular (sedasyon, yorgunluk, duyu durum değişimleri, baş ağrısı, ajitasyon, sinirlilik, saldırganlık, depresyon, hafıza kaybı, kafa karışıklığı, parestezi, bilişte azalma ve artan intihar riski), kardiyovasküler semptomlar (çocukluk döneminde artan diyastolik kan basıncı), gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve abdominal kramplar) yer almaktadır. Ayrıca levetirasetamın hematolojik anormalliklere (lökopeni, eozinofili, pansitopeni) ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açtığı bildirilmiştir (53).

2.1.12.3. Fenitoin

En eski anti epileptik ilaçlardandır. Fenitoin etki mekanizması karbamazepin ile benzer olup, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eder. Günümüzde halen fokal ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fenitoin status epileptikus tedavi şemasında da yer alan önemli bir anti epileptiktir.

Fenitoin, CYP sisteminin geniş spektrumlu bir indükleyicisi olduğundan dolayı oral kontraseptifler dahil bir çok hormonal ilaç ile etkileşime girerek etkinliğinde azalmaya neden olabilir. Başlıca yan etkiler arasında diş eti hiperplazisi, vücut kıl miktarında artış, serum folik asit düzey azalması, cilt döküntüsü, kemik dansitesinde azalma yer almaktadır. Ortaya çıkardığı konfüzyon, ataksi, çift görme ve nöropati gibi nörolojik yan etkiler uzun süreli kullanım sonucu oluşmaktadır.

2.1.12.4. Fenobarbital

Barbitürat türevi bir ilaç olup, uzun yıllardır tercih edilen, günümüzde popülerliği kısmen azalmış anti epileptik ilaçlardandır. GABA - A reseptörüne bağlanarak etki gösterir, klorür akışını artırır ve sonucunda hücrel hiperpolarizasyona katkı sağlar. Jeneralize ve fokal nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Yoğun sedatif özellikleri, modern klinik alanda kullanımını zorlaştırmaktadır. Güncel status epileptikus tedavi kılavuzunda yer almaktadır. Fenitoin gibi, CYP sisteminin geniş spektrumlu bir indükleyicisidir. Bu durum CYP aracılığıyla metabolize edilen diğer ilaçların serum seviyelerinde azalmaya yol açar. Fenobarbital yan etki profili fenitoin ile benzerlik göstermektedir.

2.1.12.5. Topiramate

Topiramate; voltaj kapılı sodyum kanallarının kapatılması, GABA iletiminin arttırılması ve NMDA reseptör antagonizasyonu gibi multipl yollar üzerinden etki gösteren bir ilaçtır. Ayrıca karbonik anhidrazı belli oranda bloke yapmaktadır.

Topiramate; fokal başlangıçlı nöbetler ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin tedavisinde yetişkinlerde monoterapi olarak kullanılmaktadır. Yan etki olarak kilo kaybına yol açmaktadır. Kişide bilinç durumunda bozulma ve ifade etme zorlukları görülebilir. Bazı hastalarda yorgunluk, depresyon, baş ağrısı veya parestezi ortaya çıkmaktadır. Metabolik etkileri arasında metabolik asidoz vardır.

2.1.12.6. Valproate

Valproate (valproic asit, VPA); hem fokal hem de jeneralize nöbetlerin tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu anti epileptik ilaçtır. Topiramatin yol açtığı voltaj kapılı sodyum kanalı inhibisyonu, GABA konsantrasyonlarında artış gibi benzer etkilerinin yanı sıra T tipi kalsiyum kanal akımlarının minimal düzeyde inhibisyonu ile anti epileptik etki ortaya çıkarmaktadır.

Valproate karaciğer tarafından metabolize edildiği ve CYP enzimlerinin bir inhibitörü olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca yüksek hiperamonyemi riski nedeniyle üre siklus defekti olan hastalarda kullanılmamalıdır. Topiramate ve valproate kombine kullanıldığı hastalarda, serumda artan amonyak seviyelerine yol açabilir. Bu kombinasyondaki hastalar yakın takibe alınmalıdır. VPA'nın diğer genel yan etkileri arasında bulantı, kusma, titreme, artan insülin direncine bağlı kilo alımı ve subklinik hipotiroidizm yer almaktadır. Teratojen olup nörotoksisite geliştirebileceği için gebelerde kullanılmamalıdır. Günümüzde acil servislerde akut yükleme tedavilerinde levetirasetam gibi sık tercih edilen ilaçlardır.

2.1.12.7. Lamotrijin

Lamotrijin, bazı parsiyel nöbetlerin ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin tedavisinde sıkça kullanılan anti epileptik ilaçlardandır (54, 55, 56). Lamotrijinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Lamotrijin voltaj kapılı sodyum kanallarını seçici olarak bağlanarak onları inhibe etmektedir. Pre sinaptik nöronal membranları stabilize ederken; pre sinaptik glutamat ve aspartat salınımını ise inhibe etmektedir. Araştırmalar lamotrijinin serotonin, norepinefrin veya dopamin gibi diğer nörotransmitterler üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir (57).

Lamotrijinin Steven Johnson sendromu gibi ilaç kullanılmasını bıraktıracak ciddi dermatolojik acillere neden olabildiği gösterilmiştir. Neredeyse tüm dermatolojik yan etkiler lamotrijin başlangıcından 2 ila 8 hafta sonra ortaya çıkar (58). Diğer ciddi yan etkiler arasında çoklu organ yetmezliği, hemofagositik lenfositik lenfositosis, kan diskrazileri, suicidal düşünceler, aseptik menenjit, status epileptikus ve epilepside açıklanamayan ani ölüm (SUDEP) yer almaktadır (46, 59).

2.2. ELEKTROKARDİYOĞRAFI (EKG)

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Miyokardın ve kalbin ileti sisteminin belirli derivasyonlara göre problemler yardımıyla ve bir miktar elektrik akımı aracılığıyla kağıt üzerine dökümlenmesi sağlanan tanı aracı elektrokardiyografi (EKG) denir. EKG Hollandalı fizyolog Willem Einthoven tarafından 1902' de keşfedilmiştir. EKG' nin keşfiyle beraber çeşitli kardiyak patolojiler, özellikle aritmiler ve akut koroner sendromların teşhisi oldukça kolaylaşmıştır. Standart 12 derivasyon elektrokardiyografi günümüzde rutin olarak kullanılmaktadır. Bu derivasyonlar V1-6, D1-3, aVF, aVR, aVL' dir. En büyük avantajlarından biri non invaziv hızlı bir tanı yöntemi olmasıdır.

2.2.2. Tanı Aracı Olarak Elektrokardiyografi

EKG günümüzde çeşitli hastalıklarda tanı aracı olmaya devam etmektedir. Başlıca EKG endikasyonları arasında çarpıntı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, senkop, presenkop, epileptik nöbet ve zehirlenmeler yer almaktadır. Bunların haricinde hipotermi, boğulma, elektrik çarpması, künt kardiyak travma, kardiyopulmoner resüsitasyon, başta potasyum olmak üzere elektrolit imbalansları ile ilaçlara bağlı kardiyak yan etkilerin tespiti gibi acil durumlarda da EKG vazgeçilmez bir ön inceleme aracıdır.

2.2.3. Elektrokardiyografi: Dalgalar

EKG' de atriyum ve ventriküllerin elektriksel aktivasyonları (depolarizasyon, repolarizasyon gibi) dalga paterni şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu dalgalar P, Q, R, S, T ve U şeklindedir. P dalgası atriyumların depolarizasyonunun göstergesidir. Q dalgası ise inter ventriküler septumun soldan sağa depolarizasyonunu gösterir. Bu yüzden negatif yönlü bir dalgadır. R dalgası ise uyarının sol ventrikül boyunca yayılması ile ilişkili iken, S dalgası ise sağ ventrikül depolarizasyonunun göstergesidir. QRS kompleksi ventrikül depolarizasyonunun göstergesidir. T dalgası ise ventriküllerin repolarizasyon göstergesidir.

U dalgasının kaynağı net olarak bilinmemekle birlikte hipotermi, bradikardi ve ağır hipopotasemide belirginleşmesi sebebiyle önem arz etmektedir.

2.2.3.1. P Dalgası

Sinoatriyal düğüm atriyal depolarizasyonu başlatarak P dalgasını meydana getirir. Atrial depolarizasyon dalgası aşağıya ve sola doğru yönlendirilir. Bundan dolayı P dalgası I ve II derivasyonlarında dik, aVR' de ters olma eğilimindedir. P dalgasının en iyi görüldüğü derivasyonlar D2 ve V1 derivasyonlarıdır. P dalgası V1' de zaman zaman bifazik olarak görülebilmektedir.

2.2.3.2. QRS Kompleksi

Ventriküler depolarizasyonu sırasında QRS kompleksi meydana gelir. Normal intraventriküler iletimde depolarizasyon etkin ve hızlı bir şekilde gerçekleşir. QRS kompleksinin süresi, en geniş komplekse sahip derivasyonda hesaplanmalıdır. QRS süresi iki buçuk küçük kareyi (0.10 sn) geçmemelidir. Ventriküler depolarizasyondaki gecikmeler (örneğin dal bloğu) geniş QRS komplekslerine (> 0.12 sn) yol açmaktadır.

2.2.3.3. T Dalgası

Ventriküler repolarizasyonu sırasında T dalgası meydana gelir. T dalgası aVR' de her zaman ve D3 ve / veya V1' de ise zaman zaman negatif (ters) yönlü görünüm ortaya çıkarmaktadır. Bahsedilen derivasyonlar haricinde (aVR, DIII-V1) EKG' de saptanacak T dalga negatiflikleri genellikle yakın zamanlı kardiyak iskemi süreci ile ilişkili olması açısından anlamlıdır. Özellikle hiperpotasemide tabanı geniş sivri T dalgaları mevcuttur, bu durumda kalbi potasyumun olumsuz etkisinde korumak için hızlı müdahale gerekir.

2.2.4. Elektrokardiyografi: Segment ve İntervaller

EKG’ de sadece dalgaların şekli değil, dalgaların süresi ve dalgalar arası mesafe de önemli bir parametredir. Segment tanımında bir dalganın bitiş noktası baz alınırken, interval yani aralık tanımında ise bir dalganın başlangıç noktası baz alınır. Segment ve interval çeşitleri arasında PR segmenti, PR intervali, ST segmenti, ST intervali, QT intervali, TP segmenti ve TP intervali mevcuttur.

PR intervali, ST segmenti ve QT intervali diğerlerine göre daha yüksek klinik öneme sahiptir. Segmen ve intervaller kardiyovasküler hastalıklar ve ilaçların kardiyak yan etkilerinin takibi açısından oldukça önemlidir.

2.2.4.1. PR İntervali

P dalgasının başlangıcından QRS kompleksi başlangıcına kadar geçen süre PR intervali ile olarak adlandırılmaktadır. Bu süre boyunca elektriksel uyarı atriyoventriküler düğüm, his demeti ve purkinje lifleri aracılığıyla iletilmektedir. PR intervali, atriyal depolarizasyonun başlangıcı ile ventriküler depolarizasyonun başlangıcı arasındaki zamandır. PR aralığının normal süresi üç ila beş küçük karedir (0.12 - 0.20 sn). AV blok gibi ileti anormallikleri, PR aralığında uzamaya neden olabilir. PR aralığında anormalliğe sebep olan bir diğer durum da preeksitasyon sendromları olup PR intervalinde kısalma ile karakterizedir. PR aralığı ile kavram olarak sıkça karıştırılan en önemli parametre PR segmentidir. PR segmenti P dalgasının sonu ile QRS kompleksi arasındaki izoelektrik hat olarak adlandırılmaktadır.

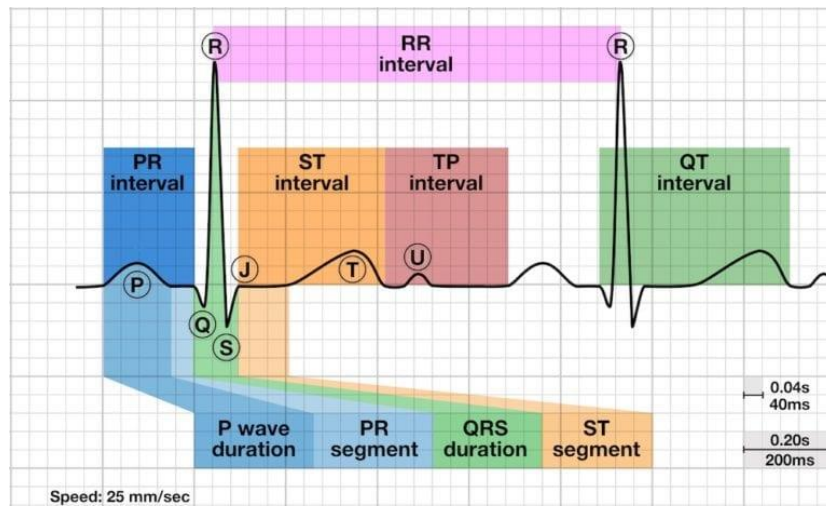
2.2.4.2. ST Segmenti

Ventriküllerin depolarizasyonu QRS kompleksini meydana getirmektedir. QRS kompleksi J noktasında veya ST kavşağında sonlanmaktadır. ST segmenti; J noktası ile T dalgasının başlangıcı arasında yer alır ve ventriküler depolarizasyonun sonu ile repolarizasyonun başlangıcı arasındaki dönemi temsil eder.

ST segmentinin patolojik olmayan yüksekliği özellikle genç erkeklerde yaygın olan benign erken repolarizasyonla (BER) ilişkilidir. Onun haricindeki ST elevasyonu ya da depresyonları başta kardiyak iskemi olmak üzere birçok kardiyak patolojide ortaya çıkmaktadır.

2.2.4.3. QT İntervali

QT intervali; QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak adlandırılmaktadır. QT intervali ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi göstermektedir. QT intervali süresi kalp hızına bağlıdır. Kalp hızı azaldıkça QT aralığı uzamakta, aynı şekilde kalp hızı arttıkça QT aralığı kısalmaktadır. Bu sebeple QT aralığını ölçerken hız dikkate alınmalıdır. Genel olarak; erkeklerde normal QT aralığı 0,35 – 0,44 sn olmalıyken, kadınlarda 0,35 – 0,46 sn olmalıdır. QT aralığı kadınlarda erkeklere göre daha uzun olma eğilimindedir. Bazett düzeltmesi, değişken kalp hızlarının ortadan kaldırılması ve kalp hızının 60 atım / dk olduğu durumdaki QT aralığı hızını yani düzeltilmiş QT aralığını hesaplamak için kullanılır: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ (saniye). Yaş haricinde yapısal kalp hastalıkları, kardiyovasküler sistem dışı hastalıklar ve bazı ilaçlar QT aralıklarında değişime neden olur.



Şekil 2. Elektrokardiografi (EKG) İnterval ve Segmentleri

2.3. EPİLEPSİNİN VE ANTİ EPİLEPTİKLERİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Epilepsi, artmış kardiyovasküler hastalık insidansı nedeniyle morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilse de bu ilişkinin kesinliği ve nedenleri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Epilepsili hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada anti epileptik ilaçların rolü de şu an için tartışmalıdır. Epilepsili tanıli hastalarda hem genetik yatkınlık hem de nöbet kaynaklı kronik otonomik disfonksiyon nedeniyle kardiyak aritmilere yatkınlık artabileceği gösterilmiştir (60, 61).

2.3.1. Epilepsinin ve Anti Epileptiklerin Kardiyovasküler Fizyolojiye Etkileri

Anti epileptik ilaçların birçoğu kardiyak iyon kanalları üzerinden etki göstermektedir. Lamotrijin, fenitoin ve karbamazepin voltaj kapılı sodyum kanallarını seçici inhibisyonuna neden olmaktadır. Topiramet ve valproat ise voltaj kapılı sodyum kanalı inhibisyonu ile birlikte T-tipi kalsiyum kanal akımlarının minimal düzeyde inhibisyonuna neden olur. Anti epileptiklerin sodyum ve kalsiyum kanalları ile olan etkileşimleri kardiyovasküler etkilerin en önemli sebebidir.

Karbamazepin, fokal nöbetleri olan hastalarda en sık reçete edilen ilaçlardan biridir. Kardiyookatif bir ilaç olduğundan sinüs disfonksiyonu veya atriyoventriküler (AV) ileti bozukluklarına yol açmaktadır. Karbamazepinin ani beklenmedik ölüm (SUDEP) için çok daha yüksek bir risk olduğunu gösteren çalışmalar vardır (62, 63, 64). Hesdorffer ve ark. vaka kontrol çalışmalarında karbamazepin ve lamotrijin kullanımının SUDEP riskine yol açtığı öne sürülmüştür ve ayrıca SUDEP riskinin anti epileptik mono terapi ya da poli terapiler ile ilişkili olmadığını göstermiştir (37). Ryu HU ve. Ark çalışmasında ise poli terapi alan epilepsi hastalarında SUDEP ihtimali daha yüksek çıkmıştır (65).

2.3.2. Epilepsinin ve Anti Epileptiklerin EKG' ye Etkileri

QT intervali ile ilgili yapılacak değerlendirmelerde düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanmalıdır. Epilepsili hastaların EKG' si Bazett formülü kullanılarak hesaplanan QTc aralığına göre incelenmiştir. EKG hesaplanmasında kullanılacak en ideal derivasyon DII'dir. QTc değişikliğinde ani kardiyak ölüm riski artar, ancak QTc değişikliğinin yönü (artma ya da azalma) belirsizdir. Anti epileptik ilaçların kardiyovasküler iletim sistemi üzerinde farklı etkileri vardır.

Bazı çalışmalar epilepsinin uzamış QTc aralığı ile ilişkili olduğunu öne sürse de; farklı çalışmalarda epilepsinin uzun QT ortaya çıkmasının aksine karbamazepin ile kısa QTc aralığı arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (66, 67). İlaç toksisitesi ya da önceden koroner hastalık öyküsü olmadıkça karbamazepin ile ani ölüm arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (68, 69). Başka bir çalışmada, karbamazepin monoterapisi alan nöbet vakalarında karbamazepin ile QTc aralığı arasında istatistiksel olarak yüksek anlamlı kabul edilemeyecek bir istatistiksel ilişki bildirilmiştir (70). Karbamazepin ayrıca atriyoventriküler bloklara ve bradiaritmeye neden olabilmektedir (71).

Siniscalchi ve ark. gerçekleştirdiğı çalışmada levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık 25 msn' lik bir QTc artışı bildirilmiştir (72). Farklı bir çalışmada ise, deneklere kıyasla valproat ile tedavi edilen epilepsi hastalarında QT aralıklarının daha uzun olduğunu göstermiştir (73).

Nöbetlerle nispeten değişen QT ve PR aralığı, SUDEP' e katkıda bulunabilecek nöral aracılı kardiyak uyarılabilirliğin önemli bir işareti olarak kabul edilebilir. Terapötik anti epileptik dozlarında meydana gelen EKG değişiklikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu sebeple anti epileptik ilaçlar ve / veya nöbetlerin kendisinin EKG üzerindeki etkilerinin daha anlaşılır olabilmesi için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

İktal hipoksemi, QTc aralığının uzaması veya kısalmasıyla geçici kardiyak repolarizasyon anormalliklerine neden olabilmektedir (74, 75). Çoğu çalışmada epilepsi tanılı hastalarda ortalama QTc aralıkları normal sınırlar içinde bulunurken (76), bazı çalışmalarda anormal QTc uzamasının da görüldüğü bildirilmiştir (77). Epilepsi

hastalarında ileti anormalliklerinin ve QT süresinde değişikliğin bir önemli sebebinin normal repolarizasyondan sorumlu olan kardiyak iyon kanallarının epilepsi hastalarında işlevsizliği olabileceği vurgulanmaktadır (78).

Kishk ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada; SUDEP ile pre iktal QTc, iktal QTc, post iktal QTc, QRS ve kalp hızı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (79). Post iktal süreçteki tespit edilen çeşitli patolojik EKG bulguları ve / veya aritmiler artmış SUDEP riskinin göstergesi olabileceği belirtilmektedir. Ancak literatürde bu bilgiyi destekleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **13.06.2022** tarihinde verilen HNEAH – KAEK **2022 / 128** sayılı toplantıda (HNEAH - KAEK KK / **117**) karar numarası ile onay alarak başlamıştır.

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Gözlemsel, tanımlayıcı, kesitsel ve prospektif nitelikte bir çalışma gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği' ne başvuran, tetkik ve tedavi sürecinde epileptik nöbet geçirdiği tespit edilen hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda 13.07.2022 ile 13.01.2023 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği' ne başvuran, dahil edilme kriterlerini sağlayan 205 kişi hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Acil servise epileptik nöbet ile başvuran, bilinen epilepsi öyküsü olan ya da ilk kez acil serviste tanı alan epilepsi hastalara ait veriler kullanılmıştır. Hastaların dahil edilme sürecinde bilgilendirme yapılmış ve hastalardan veya yakınlarından 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' aracılığıyla aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalamış olmak (kendisi ya da vasisi)
3. Bilinen epilepsi tanısı olmak ya da başvurusunda yeni tanı almak

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Gönüllü Olur Formu' nu imzalamamış olmak
3. Gebelik
4. Emzirme
5. KİBAS (Hemorajik Stroke, İskemik Stoke, Kitle, Travmatik İntra Kraniyal Kanama) Öyküsü
6. Kardiyak Aritmi ve / veya Koroner Arter Hastalığı Tanısı Olmak

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

3.3.1. Ekg Örneklerinin Toplanması

Epileptik nöbetin kalbin elektrofizyolojisine etkileri post iktal dönemde çekilecek EKG ile incelenmiştir. EKG' de kalp hızı, kalp ritmi, dalga süreleri ve dalga morfolojileri her hasta için tek tek kaydedilmiş ve böylece epileptik nöbet ile ilişkili EKG anormalliklerinin görülme sıklığı araştırılmıştır. Böylece EKG anormalliklerinin epileptik nöbet ile ilişkisinin anlamlılık derecesi araştırılmıştır.

3.3.2. Kan Örneği ve Laboratuvar Parametrelerinin Toplanması

Acil servise nöbet geçirme sonrası başvuran hastalarda rutin bakılan hemogram (lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, platelet değeri), biyokimya (elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, kreatin kinaz, etanol düzeyi, albümin), venöz kan gazı (laktat, bikarbonat düzeyi, pH) ve high sensitive troponin testleri değerlendirilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler frekans (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS), medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25 - 75. persentil) değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki kare ve Fisher's Exact test ile incelendi. Verilerin normallik varsayımına uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Bağımsız gruplara göre sürekli değişkenler arasındaki fark normal dağılıma uymadığı durumda Mann Whitney U Test ve Kruskal Wallis Test, uyduğu durumda Independent T - Test ve Tek yönlü ANOVA ile değerlendirildi. Üç ve daha fazla grubun parametrik olmayan karşılaştırmalarında anlamlı çıkan durumlar için post hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi, parametrik karşılaştırmalarda ise post-hoc test olarak Tukey HSD testi yapıldı. Araştırma verilerinin analizinde IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) kullanıldı ve 0,05' ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 205 hastamızın medyan yaşı 33 (IQR: 24 - 41) ve % 57,1'i erkekti. Hastalarımızın büyük bir bölümü (% 90,7) taburcu olurken, 7' sinin (% 3,4) servise ve 12' sinin (% 5,9) yoğun bakım ünitesine yatışı yapıldı. 35 hastamız (% 17,1) yeni tanı alırken, 170' i (% 82,9) bilinen epilepsi tanılıydı. Yeni ve bilinen epilepsi tanılı hastalarımızın özellikleri karşılaştırıldığında, iki grubun yaş ($p = 0,081$) ve cinsiyet ($p = 0,993$) dağılımları istatistiksel olarak benzer bulundu. Medyan parmak kan şekeri ($p = 0,014$) ve laktat ($p = 0,001$) değerleri yeni tanılılarda daha yüksek ve bikarbonat değeri ($p = 0,013$) yeni tanılılarda daha düşük olarak belirlendi. Yeni ve eski tanılı hastalarımızın diğer parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta Özellikleri (n = 205)

Değişkenler	Tüm Hastalarımız	Yeni Tanı	Bilinen Epilepsi Tanılı	P
Hasta Sayısı, (%)	205	35(17,1)	170(82,9)	-
Yaş (Yıl)	33(24-41)	39(26-51)	32(24-41)	0,081
Cinsiyet				
Erkek	117(57,1)	20(57,1)	97(57,1)	0,993
Kadın	88(42,9)	15(42,9)	73(42,9)	
Parmak Kan Şekeri	113(97-130)	121(108-140)	110(96-127)	0,014
Ateş	36,6(36,4-36,8)	36,6(36,5-36,8)	36,5(36,4-36,8)	0,254
Nabız	86(73-98)	83(69-94)	86(74-99)	0,185
Sistolik Tansiyon	123(110-134)	123(111-142)	122(110-132)	0,216
Lökosit	8270(6760-10860)	8300(7040-12480)	8100(6720-10840)	0,253
Nötrofil	5290(3690-7090)	5400(4030-7020)	5285(3660-7110)	0,416
Lenfosit	2220(1600-3210)	2500(1590-3740)	2165(1600-3050)	0,260
Hemogloblin	13,52±1,88	13,5±1,85	13,53±1,89	0,942
HTC	40,82±5,26	40,79±5,44	40,82±5,24	0,973
Trombosit	256000(209000-297000)	285000(208000-323000)	252000(209000-291000)	0,254
CRP (mg/dl)	1,63(0,63-4,75)	3,17(0,7-7,56)	1,51(0,59-4,09)	0,189
Üre (mg/dl)	24,4(19,3-30,2)	27(18,8-33)	24,05(19,3-29,3)	0,126
BUN (mg/dl)	11,4(9,01-14,11)	12,62(8,79-15,42)	11,24(9,01-13,69)	0,123
Kreatinin (mg/dl)	0,76(0,65-0,93)	0,75(0,65-0,98)	0,76(0,65-0,93)	0,518
Sodyum (mEq/l)	138(136-140)	138(135,1-140,4)	138(136,2-139,9)	0,872
Klor (mEq/l)	102,2(99,9-103,9)	101,3(99,1-103,5)	102,25(99,9-104)	0,280
Albumin (gr/l)	44,55±3,85	44,61±4,37	44,54±3,74	0,923
Na - Cl	35,88±3,05	36,06±3,32	35,84±3	0,704
HS - Troponin (ng/l)	3,46(3-5,89)	4(3-5,51)	3,44(3-6)	0,605
pH	7,35(7,31-7,38)	7,35(7,3-7,37)	7,35(7,31-7,38)	0,716
Bikarbonat	22,4(20-24)	21,6(17,8-23)	22,6(20,2-24,2)	0,013
Laktat	2,4(1,51-5,12)	4,41(2,3-8,16)	2,25(1,46-4,85)	0,001
NLR	2,05(1,44-3,61)	2,1(1,33-3,33)	2,05(1,44-3,62)	0,985
PLR	108,4(76,08-155,71)	88,54(67,91-171,85)	109,86(78,45-155,71)	0,300
CRP / Albumin	35,96(14,16-94,63)	66,36(14,42-171,87)	31,98(14,04-88,21)	0,156
Yatış Durumu				
Taburcu	186(90,7)	30(85,7)	156(91,8)	0,265
Servis	7(3,4)	1(2,9)	6(3,5)	
YBÜ	12(5,9)	4(11,4)	8(4,7)	

Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 3’ de araştırma grubundaki hastalarımızın hastalık ilişkili özelliklerine ait bulgular sunulmuştur. En sık izlenen nöbeti tipi % 48,8 ile tonik klonik nöbetti. Hastalarımızın % 68,8’ i jeneralize nöbet geçirmişti. 11’ inde (% 5,4) Status Epileptikus mevcuttu. Bilinen nöbet tanılı hastaların; 76’ sında (%44,7) nöbet karakterinin değişmediği ve 22’ sinde (% 12,9) nöbet karakterinin değiştiği gözlemlendi. Hastalarımızın en sık doz atlama (% 28,8), enfeksiyon (% 23,9) ve stres (% 16,1) sebebiyle nöbet geçirdiği saptandı. Levatirasetam (% 46,3), Karbamazepin (% 25,4) ve Valproik asit (% 24,9) kullanımının yüksek oranda olduğu görüldü.

Jeneralize tonik klonik nöbet tipi yeni tanılılarda daha yüksek oranda izlenirken (% 77,1 ve % 40,6), bilinen epilepsi tanılılarda nöbet tipi tespit edilemeyen nöbet (% 28,2 ve % 5,7) daha sık gözlemlendi ($p = 0,012$). Yeni tanılılarda jeneralize (% 91,4 ve % 64,1) ve bilinen epilepsi tanılılarda türü tespit edilemeyen nöbet (% 23,5 ve % 5,7) daha yüksek orandaydı ($p = 0,006$). İki grubun Status Epileptikus oranları açısından fark gözlemlenmedi ($p = 0,404$).

Tablo 3. Hastalık İlişkili Özellikler (n = 205)

Değişkenler	Tüm Hastalarımız (n=205)	Yeni Tanılı (n=35)	Bilinen Epilepsi Tanılı (n=170)	p
Nöbet Tipi (Geniş Sınıflandırma)				
Jeneralize Tonik	9(4,4)	1(2,9) ^a	8(4,7) ^a	0,012
Jeneralize Tonik-Klonik	96(46,8)	27(77,1) ^a	69(40,6) ^b	
Jeneralize Miyoklonik	6(2,9)	2(5,7) ^a	4(2,4) ^a	
Jeneralize Absans	5(2,4)	0(0) ^a	5(2,9) ^a	
Fokal (Parsiyel)	22(10,7)	1(2,9) ^a	21(12,4) ^a	
Jeneralize Atonik	2(1)	0(0) ^a	2(1,2) ^a	
Jeneralize Klonik	11(5,4)	2(5,7) ^a	9(5,3) ^a	
Atipik	4(2)	0(0) ^a	4(2,4) ^a	
Türü Tespit Edilemeyen	50(24,4)	2(5,7) ^a	48(28,2) ^b	
Parsiyel (Fokal) / Jeneralize				
Parsiyel (Fokal)	22(10,7)	1(2,9) ^a	21(12,4) ^a	0,006
Jenaralize	141(68,8)	32(91,4) ^a	109(64,1) ^b	
Türü Tespit Edilemeyen	42(20,5)	2(5,7) ^a	40(23,5) ^b	
Status Epileptikus	11(5,4)	3(8,6)	8(4,7)	0,404
Nöbet Tetikleyicisi				
<i>Doz Atlama</i>	59(28,8)	1(2,9)	58(34,1)	-
<i>Enfeksiyon</i>	49(23,9)	10(28,6)	39(23)	0,873
<i>Alkol</i>	6(2,9)	1(2,9)	5(2,9)	0,999
<i>Yorgunluk</i>	10(4,9)	1(2,9)	9(5,3)	0,999
<i>Stres</i>	33(16,1)	10(28,6)	23(13,6)	0,183
<i>Tespit Edilemeyen</i>	48(23,4)	12(34,3)	36(21,1)	0,077
Kullanılan İlaç (n=170)				
<i>Levatirasetam</i>	95(46,3)	-	95(55,9)	-
<i>Karbamazepin</i>	52(25,4)	-	52(30,6)	-
<i>Valproik asit</i>	51(24,9)	-	51(30)	-
<i>Fenitoin</i>	1(0,5)	-	1(0,6)	-
<i>Lamotrijin</i>	25(12,2)	-	25(14,7)	-
<i>Lakozamid</i>	5(2,4)	-	5(2,9)	-
<i>Topiramat</i>	5(2,4)	-	5(2,9)	-

Bulgular medyan(IQR) veya n(%) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 4' te hastalarımızın EKG bulgularına ait sonuçlar belirtilmiştir. Hastalarımızın % 88,3'ünde sinüs ritmi, % 24,4' ünde taşikardi, % 30,2' sinde T negatifliği ve % 4,9' unda 1.derece AV blok bulunmaktaydı. 199' unda (% 97,1) ST değişikliği izlenmedi. 189' unun (% 92,2) PR patolojisi ve 183' ünün (% 89,3) QTc patolojisi normal süredeydi. Ortalama PR süresi $154,29 \pm 23,58$, QTc süresi $417,61 \pm 27,68$ ve ortalama QRS süresi $90,83 \pm 11,09$ milisaniyeydi.

EKG ritim özellikleri ($p = 0,269$), taşikardi / bradikardi ($p = 0,403$), ST değişikliği ($p = 0,680$), PR süresi ($p = 0,255$), QTc patolojisi ($p = 0,619$) ve EKG - QRS süresi ($p = 0,204$) bakımından yeni tanılı ve bilinen epilepsi tanılı olma durumuna göre anlamlı farklılık tespit edilmedi. T negatifliği oranı eski tanılılarda daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p = 0,064$). 1. derece AV blok oranı yeni tanılılarda anlamlı düzeyde yüksekti (% 14,3 ve % 2,9; $p = 0,015$). Bilinen epilepsi tanılı grupta normal süre PR oranı (% 94,1 ve % 82,9), yeni tanılı hastalarda uzun PR oranı (% 14,3 ve % 2,9) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p = 0,036$). Ortalama QTc süresinin yeni tanılı hastalarda daha kısa olduğu görüldü ($p = 0,040$).

Tablo 4. Hastaların Tanı Zamanına Göre EKG Bulguları (n = 205)

Değişkenler	Tüm Hastalarımız (n=205)	Yeni Tanılı (n=35)	Bilinen Epilepsi Tanılı (n=170)	P
EKG Ritmi				
Sinüs Ritmi	181(88,3)	29(82,9)	152(89,4)	0,269
RBBB	4(2)	2(5,7)	2(1,2)	
AF	1(0,5)	0(0)	1(0,6)	
Sinüs Aritmi	19(9,3)	4(11,4)	15(8,8)	
Taşikardi / Bradikardi				
Taşikardi	50(24,4)	6(17,1)	44(25,9)	0,403
Bradikardi	11(5,4)	3(8,6)	8(4,7)	
Normal	144(70,2)	26(74,3)	118(69,4)	
T Anormallliği				
Yok	143(69,8)	29(82,9)	114(67,1)	0,064
T Negatifliği	62(30,2)	6(17,1)	56(32,9)	
ST Değişikliği				
Yok	199(97,1)	34(97,1)	165(97,1)	0,680
ST Elevasyonu	3(1,5)	1(2,9)	2(1,2)	
ST Depresyonu	3(1,5)	0(0)	3(1,8)	
AV Blok				
Yok	195(95,1)	30(85,7)	165(97,1)	0,015
1. Derece	10(4,9)	5(14,3)	5(2,9)	
PR Patolojisi				
Normal Süre	189(92,2)	29(82,9) ^a	160(94,1) ^b	0,036
Kısa PR	5(2,4)	1(2,9) ^a	4(2,4) ^a	
Uzun PR	10(4,9)	5(14,3) ^a	5(2,9) ^b	
P Dalgasız Ritim	1(0,5)	0(0) ^a	1(0,6) ^a	
PR Süresi (msn)	154,29±23,58	158,43±30,46	153,43±21,9	0,255
QTc Patolojisi				
Normal Süre	183(89,3)	33(94,3)	150(88,2)	0,619
Kısa QT	1(0,5)	0(0)	1(0,6)	
Uzun QT	21(10,2)	2(5,7)	19(11,2)	
QTc Süresi (msn)	417,61±27,68	408,86±28,33	419,42±27,28	0,040
QRS Süresi (msn)	90,83±11,09	93±11,52	90,38±10,99	0,204

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Hastalarımızın yatış durumuna göre EKG bulguları Tablo 5' te karşılaştırılmıştır. EKG ritim özellikleri ($p = 0,217$), ST değişikliği ($p = 0,156$), PR süresi ($p = 0,225$), QTc patolojisi ($p = 0,707$) ve QTc süresi ($p = 0,337$) ile yatış durumu arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi. Taşikardi ve T negatifliği oranı ($p = 0,108$ ve $p = 0,355$) ve ortalama QRS süresi ($p = 0,090$) yoğun bakıma yatan yani status epileptikus kabul edilen grupta daha yüksek olup, bu fark anlamlı bulunmadı. Yoğun bakım (status epileptikus) hastalarımızda P dalgasız ritim (% 8,3) taburcu olan ve servise yatanlara göre (% 0) daha sık izlendi ($p = 0,027$).

Tablo 5. Hastaların Yatış Durumuna Göre EKG Bulguları (n = 205)

Değişkenler	Taburcu (n=186)	Servis (n=7)	YBÜ (n=12)	P
EKG Ritmi				
Sinüs Ritmi	164(88,2)	7(100)	10(83,3)	0,217
RBBB	4(2,2)	0(0)	0(0)	
AF	0(0)	0(0)	1(8,3)	
Sinüs Aritmi	18(9,7)	0(0)	1(8,3)	
Taşikardi / Bradikardi				
Taşikardi	41(22)	2(28,6)	7(58,3)	0,108
Bradikardi	11(5,9)	0(0)	0(0)	
Normal	134(72)	5(71,4)	5(41,7)	
T Anormalliği				
Yok	132(71)	5(71,4)	6(50)	0,355
T Negatifliği	54(29)	2(28,6)	6(50)	
ST Değişikliği				
Yok	181(97,3)	7(100)	11(91,7)	0,156
ST Elevasyonu	3(1,6)	0(0)	0(0)	
ST Depresyonu	2(1,1)	0(0)	1(8,3)	
AV Blok				
Yok	176(94,6)	7(100)	12(100)	0,999
1. Derece	10(5,4)	0(0)	0(0)	
PR Patolojisi				
Normal Süre	173(93) ^a	6(85,7) ^a	10(83,3) ^a	0,027
Kısa PR	3(1,6) ^a	1(14,3) ^a	1(8,3) ^a	
Uzun PR	10(5,4) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	
P Dalgasız Ritim	0(0) ^a	0(0) ^a	1(8,3) ^b	
PR Süresi (msn)	150(140-170)	140(140-160)	140(130-160)	0,225
QTc Patolojisi				
Normal Süre	166(89,2)	7(100)	10(83,3)	0,707
Kısa QT	1(0,5)	0(0)	0(0)	
Uzun QT	19(10,2)	0(0)	2(16,7)	
QTc Süresi (msn)	420(400-435)	412(399-428)	432(399,5-447,5)	0,337
EKG - QRS Süresi (msn)	90(80-100)	80(80-90)	95(90-102,5)	0,090

Bulgular medyan(IQR) veya n(%) ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 6’ te yatış durumuna göre hastalarımızın laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Servise yatırılanlarda kan şekeri (p = 0,009), CRP (p = 0,037) ve CRP / Albümin (p = 0,037) değerleri daha düşüktü. Yoğun bakımdakilerde lökosit (p = 0,036) ve nötrofil (p = 0,009) değerleri daha yüksek, pH (p = 0,004) ve bikarbonat (p = 0,009) daha düşük belirlendi. Nabız ve laktat değerleri yoğun bakımdakilerde daha yüksek izlenirken, bu fark anlamlı bulunmadı (p = 0,095 ve p = 0,062). Yatış durumuna göre diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p > 0,05).

Tablo 6. Hastaların Yatış Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları (n = 205)

Değişkenler	Taburcu (n=186)	Servis (n=7)	YBÜ (n=12)	P
Parmak Kan Şekeri	112,5(98-130) ^a	94(78-99) ^b	123(105-151,5) ^a	0,009
Ateş	36,5(36,4-36,8)	36,5(36,5-36,7)	36,7(36,6-37,05)	0,159
Nabız	85(72-96)	85(78-101)	105,5(79,5-134,5)	0,095
Sistolik Tansiyon	123(111-133)	126(115-142)	120,5(94,5-144)	0,786
Lökosit	8185(6720-10780) ^a	7250(5900-10380) ^a	11590(7905-15360) ^b	0,036
Nötrofil	5155(3680-7020) ^a	4480(3550-6770) ^a	7275(5655-9230) ^b	0,009
Lenfosit	2225(1590-3070)	2280(1230-3420)	2105(1645-5030)	0,792
Hemoglobin	13,4(12,3-14,8)	13,7(11,8-15,2)	13,9(11,7-14,75)	0,943
HTC	40,55(37,4-44,3)	42,1(35,4-44,2)	42,45(36,6-45,6)	0,912
Trombosit	255500(209000-295000)	372000(193000-386000)	233000(199000-340000)	0,180
CRP (mg/dl)	1,67(0,65-4,77) ^a	0,4(0,34-1,31) ^b	3,66(0,96-7,32) ^a	0,037
Üre (mg/dl)	24,25(19,3-29,3)	32,2(23,7-44,8)	22,05(16,2-34,05)	0,135
BUN (mg/dl)	11,33(9,02-13,69)	15,04(11,07-20,93)	10,3(7,57-15,91)	0,135
Kreatinin (mg/dl)	0,76(0,65-0,93)	1(0,6-1,07)	0,75(0,54-1,02)	0,596
Sodyum (mEq/l)	138(136-139,9)	137,3(136-141,7)	138,95(137,55-141,5)	0,440
Klor (mEq/l)	102,15(99,9-103,9)	101,3(99,4-103,9)	102,25(96,05-105,05)	0,844
Albumin (gr/l)	44,68(42,56-47,07)	44,14(40,73-46,49)	42,85(41,05-46,01)	0,333
Na - Cl	35,6(34,1-37,3)	37,8(33,7-43,3)	35,8(34,05-40,85)	0,295
HS - Troponin (ng/l)	3,46(3-5,89)	3,88(3-5)	4,07(3-47,69)	0,678
pH	7,35(7,32-7,38) ^a	7,34(7,23-7,36) ^{a,b}	7,27(7,07-7,34) ^b	0,004
Bikarbonat	22,4(20,2-24,1) ^a	22,8(15,4-24,6) ^a	18,25(14,3-20,85) ^b	0,009
Laktat	2,35(1,5-4,9)	2,2(1,2-14,2)	5,56(3,21-12,67)	0,062
NLR	2,01(1,4-3,33)	1,96(1,63-2,61)	3,53(2,55-4,72)	0,181
PLR	108,15(76,08-155,71)	160,34(95,32-203,33)	95,35(60,31-141,9)	0,185
CRP / Albumin	35,98(14,62-102,69) ^a	8,8(6,88-29,68) ^b	86,82(21,36-166,1) ^a	0,037

Bulgular medyan(IQR) ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Hastalarımızın başvuru öncesi geçirdikleri nöbet sayısına göre EKG bulguları Tablo 7’ de değerlendirilmiştir. Başvuru öncesinde tek nöbet ve birden fazla nöbet geçiren hastalarımızın EKG ritim özellikleri ($p = 0,397$), taşikardi / bradikardi ($p = 0,474$), T anormalliği ($p = 0,692$), AV blok ($p = 0,697$), PR patolojisi ($p = 0,319$), PR süresi ($p = 0,904$), QTc patolojisi ($p = 0,358$), QTc süresi ($p = 0,349$) ve ortalama QRS süresi ($p = 0,469$) dağılımları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. ST değişikliği olmayanların oranı başvuru öncesi tek nöbet geçiren grupta (% 98,7 ve % 91,3), ST depresyonu olanların oranı başvuru öncesi birden fazla nöbet geçiren grupta (% 6,5 ve % 0) anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

Tablo 8’ de başvuru öncesi geçirilen nöbet sayısına göre hastalarımızın laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Başvuru öncesinde birden fazla nöbet geçirenlerin sistolik tansiyon ($p = 0,042$), nötrofil ($p = 0,028$), bikarbonat ($p = 0,043$) ve NLR ($p = 0,002$) değerleri daha yüksek, lenfosit ($p = 0,023$) değerleri anlamlı düzeyde daha düşüktü. HS - Troponin ve PLR değerleri başvuru öncesinde birden fazla nöbet geçiren grupta daha yüksek olmakla birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,063$ ve $p = 0,080$). Başvuru öncesinde birden fazla nöbet geçirenlerin laktat değerleri daha düşük olup anlamlı bulunmadı ($p = 0,053$). Diğer laboratuvar bulgularının dağılımı iki grup arasında benzerdi ($p > 0,05$).

Tablo 7. Hastaların Başvuru Öncesi Geçirdikleri Nöbet Sayısına Göre EKG Bulguları

Değişkenler	Tek Nöbet (n=159)	Birden Fazla Nöbet (n=46)	P
EKG Ritmi			
Sinüs Ritmi	141(88,7)	40(87)	0,397
RBBB	3(1,9)	1(2,2)	
AF	0(0)	1(2,2)	
Sinüs Aritmi	15(9,4)	4(8,7)	
Taşikardi / Bradikardi			
Taşikardi	37(23,3)	13(28,3)	0,474
Bradikardi	10(6,3)	1(2,2)	
Normal	112(70,4)	32(69,6)	
T Anormallığı			
Yok	112(70,4)	31(67,4)	0,692
T Negatifliği	47(29,6)	15(32,6)	
ST Değişikliği			
Yok	157(98,7) ^a	42(91,3) ^b	0,015
ST Elevasyonu	2(1,3) ^a	1(2,2) ^a	
ST Depresyonu	0(0) ^a	3(6,5) ^b	
AV Blok			
Yok	152(95,6)	43(93,5)	0,697
1. Derece	7(4,4)	3(6,5)	
PR Patolojisi			
Normal Süre	148(93,1)	41(89,1)	0,319
Kısa PR	4(2,5)	1(2,2)	
Uzun PR	7(4,4)	3(6,5)	
P Dalgasız Ritim	0(0)	1(2,2)	
PR Süresi (msn)	154,18±23,81	154,67±23,02	0,904
QTc Patolojisi			
Normal Süre	139(87,4)	44(95,7)	0,358
Kısa QT	1(0,6)	0(0)	
Uzun QT	19(11,9)	2(4,3)	
QTc Süresi (msn)	418,59±28,17	414,24±25,92	0,349
EKG - QRS Süresi (msn)	91,13±10,81	89,78±12,11	0,469

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 8. Hastaların Başvuru Öncesi Geçirdikleri Nöbet Sayısına Göre Laboratuvar Bulguları (n = 205)

Değişkenler	Tek Nöbet (n=159)	Birden Fazla Nöbet (n=46)	p
Parmak Kan Şekeri	112(96-127)	117(101-138)	0,203
Ateş	36,5(36,4-36,8)	36,6(36,4-36,8)	0,422
Nabız	86(74-98)	84,5(71-105)	0,896
Sistolik Tansiyon	121(110-131)	131(109-142)	0,042
Lökosit	8080(6720-10780)	8535(7200-11960)	0,191
Nötrofil	5060(3660-6880)	6110(3880-8210)	0,028
Lenfosit	2290(1680-3240)	1865(1290-2720)	0,023
Hemoglobin	13,52±1,86	13,53±1,97	0,976
HTC	40,75±5,09	41,06±5,87	0,726
Trombosit	259000(208000-302000)	242500(213000-297000)	0,572
CRP (mg/dl)	1,63(0,63-4,2)	1,72(0,59-6,43)	0,436
Üre (mg/dl)	24,9(20-30,2)	22,75(17,4-30,3)	0,206
BUN (mg/dl)	11,63(9,34-14,11)	10,63(8,13-14,15)	0,204
Kreatinin (mg/dl)	0,77(0,65-0,94)	0,71(0,62-0,93)	0,232
Sodyum (mEq/l)	138(136,5-139,8)	137,65(136-140)	0,681
Klor (mEq/l)	102,2(99,7-103,9)	102,15(100-104,6)	0,624
Albumin (gr/l)	44,73±3,58	43,93±4,64	0,214
Na – Cl	35,96±2,91	35,58±3,51	0,450
HS - Troponin (ng/l)	3,42(3-5,08)	4,93(3-8,36)	0,063
pH	7,35(7,31-7,37)	7,36(7,33-7,39)	0,159
Bikarbonat	22,1(19,8-23,7)	22,75(21-25)	0,043
Laktat	2,5(1,53-6,1)	1,84(1,43-3,6)	0,053
NLR	1,96(1,33-3,31)	2,85(1,94-5,01)	0,002
PLR	104,33(75,67-144,89)	139,05(78,55-205,45)	0,080
CRP / Albumin	35,65(14,15-91,23)	38,43(14,16-136,49)	0,489

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Bilinen epilepsi tanılı hastalarımızın kullandıkları ilaç sayısına göre EKG bulguları Tablo 9' da özetlenmiştir. Mono terapi ve poli terapi alma durumu ile EKG ritmi ($p = 0,189$), taşikardi / bradikardi ($p = 0,426$), T anormalliği ($p = 0,231$), ST değişikliği ($p = 0,999$), AV blok ($p = 0,333$), PR patolojisi ($p = 0,599$), PR süresi ($p = 0,381$), QTc süresi ($p = 0,173$) ve EKG - QRS süresi ($p = 0,346$) arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı. Poli terapi alanlarda QTc patolojisi normal süre olanlar (% 98,2 ve % 83,3), mono terapi alan grupta ise uzun QT süresi olanlar (% 15,8 ve % 1,8) daha yüksek orandaydı ($p = 0,005$).

Tablo 10' da bilinen epilepsi tanılı hastalarımızın kullandıkları ilaç sayısına göre laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Poli terapi alan grupta lenfosit ($p = 0,020$), hemoglobin ($p = 0,032$), HTC ($p = 0,024$), kreatinin ($p = 0,049$) ve laktat ($p = 0,018$) değerleri mono terapi alan gruba göre daha düşük ve PLR düzeyleri ise daha yüksek izlendi ($p = 0,007$). Medyan üre ve BUN değeri politerapi alan grupta daha düşük ($p = 0,093$ ve $p = 0,092$) ve NLR değeri daha yüksek ($p = 0,089$) olup, bu fark anlamlı bulunmadı. Mono terapi ve poli terapi alanların diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 9. Bilinen Epilepsili Hastalarda Kullanılan İlaç Sayısına Göre EKG Bulguları (n=170)

Değişkenler	Monoterapi (n=114)	Politerapi (n=56)	p
EKG Ritmi			
Sinüs Ritmi	102(89,5)	50(89,3)	0,189
RBBB	0(0)	2(3,6)	
AF	1(0,9)	0(0)	
Sinüs Aritmi	11(9,6)	4(7,1)	
Taşikardi / Bradikardi			
Taşikardi	33(28,9)	11(19,6)	0,426
Bradikardi	5(4,4)	3(5,4)	
Normal	76(66,7)	42(75)	
T Anormallliği			
Yok	73(64)	41(73,2)	0,231
T Negatifliği	41(36)	15(26,8)	
ST Değişikliği			
Yok	110(96,5)	55(98,2)	0,999
ST Elevasyonu	2(1,8)	0(0)	
ST Depresyonu	2(1,8)	1(1,8)	
AV Blok			
Yok	112(98,2)	53(94,6)	0,333
1. Derece	2(1,8)	3(5,4)	
PR Patolojisi			
Normal Süre	108(94,7)	52(92,9)	0,599
Kısa PR	3(2,6)	1(1,8)	
Uzun PR	2(1,8)	3(5,4)	
P' siz Ritim	1(0,9)	0(0)	
PR Süresi (msn)	152,39±21,43	155,54±22,88	0,381
QTc Patolojisi			
Normal Süre	95(83,3) ^a	55(98,2) ^b	0,005
Kısa QT	1(0,9) ^a	0(0) ^a	
Uzun QT	18(15,8) ^a	1(1,8) ^b	
QTc Süresi (msn)	421,42±27,98	415,34±25,58	0,173
EKG - QRS süresi (msn)	89,82±10,97	91,52±11,03	0,346

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 10. Bilinen Epilepsili Hastalarda Kullanılan İlaç Sayısına Göre Laboratuvar Bulguları (n=170)

Değişkenler	Monoterapi (n=114)	Politerapi (n=56)	p
Parmak Kan şekeri	109,5(96-126)	111(98,5-130)	0,657
Ateş	36,5(36,4-36,7)	36,55(36,4-36,8)	0,635
Nabız	88(75-103)	83(74-95,5)	0,307
Sistolik Tansiyon	121(111-132)	124(109,5-132,5)	0,950
Lökosit	8375(6880-10940)	7595(6050-10655)	0,138
Nötrofil	5290(3670-7090)	5085(3580-7500)	0,665
Lenfosit	2375(1660-3310)	1890(1535-2395)	0,020
Hemoglobin	13,74±1,74	13,08±2,12	0,032
HTC	41,46±4,85	39,53±5,79	0,024
Trombosit	251500(208000-294000)	256000(214000-288500)	0,583
CRP (mg/dl)	1,54(0,55-4,05)	1,44(0,7-4,67)	0,510
Üre (mg/dl)	24,45(19,3-30,3)	21,95(19,15-27)	0,093
BUN (mg/dl)	11,42(9,02-14,16)	10,25(8,95-12,62)	0,092
Kreatinin (mg/dl)	0,78(0,65-0,97)	0,71(0,61-0,87)	0,049
Sodyum (mEq/l)	138(136,4-139,6)	138(136-140)	0,743
Klor (mEq/l)	102,1(99,9-103,6)	102,6(100,75-104,1)	0,281
Albumin (gr/l)	44,38±3,8	44,85±3,64	0,447
Na – Cl	35,97±2,9	35,57±3,21	0,413
HS - Troponin (ng/l)	3,28(3-5,56)	4,39(3-6,38)	0,118
Ph	7,35(7,31-7,38)	7,35(7,31-7,38)	0,850
Bikarbonat	22,4(20-24)	22,75(20,45-24,4)	0,481
Laktat	2,45(1,56-5,12)	1,7(1,41-3,04)	0,018
NLR	1,95(1,29-3,27)	2,41(1,61-4,05)	0,089
PLR	100,78(70,66-146,2)	127,26(95,05-168,35)	0,007
CRP / Albumin	32,24(11,47-83,17)	31,87(16,02-101,28)	0,369

Bulgular ort±SS veya medyan(IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda levatirasetam kullanımına göre EKG bulguları Tablo 11’ de belirtilmiştir. EKG ritmi ($p = 0,570$), taşikardi / bradikardi ($p = 0,318$), AV blok ($p = 0,385$), PR patolojisi ($p = 0,466$), PR süresi ($p = 0,143$), QTc süresi ($p = 0,772$) ve EKG - QRS süresi ($p = 0,495$) Levatirasetam kullanımına göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Levatirasetam kullanan grupta T negatifliği daha düşük oranda (% 25,3 ve % 42,7; $p = 0,017$) ve ST değişikliği olmayanlarda daha yüksek orandaydı (% 98,9 ve % 94,7; $p = 0,036$). QTc patolojisi normal süre olanların oranı levatirasetam kullanan grupta (% 92,6 ve % 82,7) ve uzun QT olanların oranı levatirasetam kullanmayan grupta (% 16 ve % 7,4) daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p = 0,065$).

Tablo 11. Bilinen Epilepsili Hastalarda Levatirasetam Kullanımına Göre EKG Bulguları (n=170)

Değişkenler	Kullanmıyor (n=75)	Kullanıyor (n=95)	P
EKG Ritmi			
Sinüs Ritmi	67(89,3)	85(89,5)	0,570
RBBB	0(0)	2(2,1)	
AF	0(0)	1(1,1)	
Sinüs Aritmi	8(10,7)	7(7,4)	
Taşikardi / Bradikardi			
Taşikardi	22(29,3)	22(23,2)	0,318
Bradikardi	5(6,7)	3(3,2)	
Normal	48(64)	70(73,7)	
T Anormallığı			
Yok	43(57,3)	71(74,7)	0,017
T Negatifliği	32(42,7)	24(25,3)	
ST Değişikliği			
Yok	71(94,7) ^a	94(98,9) ^b	0,036
ST Elevasyonu	2(2,7) ^a	0(0) ^a	
ST Depresyonu	2(2,7) ^a	1(1,1) ^a	
AV Blok			
Yok	74(98,7)	91(95,8)	0,385
1. Derece	1(1,3)	4(4,2)	
PR Patolojisi			
Normal Süre	73(97,3)	87(91,6)	0,466
Kısa PR	1(1,3)	3(3,2)	
Uzun PR	1(1,3)	4(4,2)	
P' siz Ritim	0(0)	1(1,1)	
PR Süresi (msn)	150,67±21,71	155,64±21,93	0,143
QTc Patolojisi			
Normal Süre	62(82,7)	88(92,6)	0,065
Kısa QT	1(1,3)	0(0)	
Uzun QT	12(16)	7(7,4)	
QTc Süresi (msn)	418,73±29,17	419,96±25,85	0,772
EKG - QRS Süresi (msn)	89,73±10,3	90,89±11,53	0,495

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Bilinen epilepsi tanılı hastalarda karbamazepin kullanımına göre EKG bulguları Tablo 12’ de verilmiştir. EKG ritim özellikleri ($p = 0,570$), T anormalliği ($p = 0,758$), ST değişikliği ($p = 0,999$), AV blok ($p = 0,642$), PR patolojisi ($p = 0,623$), PR süresi ($p = 0,398$) ve EKG-QRS süresi ($p = 0,707$) Karbamazepin kullanımına göre istatistiksel açıdan benzer bulundu. Karbamazepin kullanmayan grupta taşikardi oranının daha yüksek olduğu görülürken, bu farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p = 0,143$). QTc süresi normal olanlar karbamazepin kullanan grupta (% 94,2 ve % 85,6), uzun QTc olanlar karbamazepin kullanmayan grupta (% 14,4 ve % 3,8) daha yüksek oranda izlendi ($p = 0,029$). Ayrıca, karbamazepin kullanmayanlarda ortalama QTc süresi kullanan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($424,61 \pm 26,18$ ve $407,63 \pm 26,27$; $p < 0,001$).

Tablo 12. Bilinen Epilepsili Hastalarda Karbamazepin Kullanımına Göre EKG Bulguları

Değişkenler	Kullanmıyor (n=118)	Kullanıyor (n=52)	P
EKG Ritmi			
Sinüs Ritmi	106(89,8)	46(88,5)	0,787
RBBB	1(0,8)	1(1,9)	
AF	1(0,8)	0(0)	
Sinüs Aritmi	10(8,5)	5(9,6)	
Taşikardi / Bradikardi			
Taşikardi	35(29,7)	9(17,3)	0,143
Bradikardi	4(3,4)	4(7,7)	
Normal	79(66,9)	39(75)	
T Anormalliği			
Yok	80(67,8)	34(65,4)	0,758
T Negatifliği	38(32,2)	18(34,6)	
ST Değişikliği			
Yok	113(95,8)	52(100)	0,999
ST Elevasyonu	2(1,7)	0(0)	
ST Depresyonu	3(2,5)	0(0)	
AV Blok			
Yok	115(97,5)	50(96,2)	0,642
1. Derece	3(2,5)	2(3,8)	
PR Patolojisi			
Normal Süre	110(93,2)	50(96,2)	0,623
Kısa PR	4(3,4)	0(0)	
Uzun PR	3(2,5)	2(3,8)	
P' siz Ritim	1(0,8)	0(0)	
PR Süresi (msn)	152,48±21,45	155,58±22,96	0,398
QTc Patolojisi			
Normal Süre	101(85,6) ^a	49(94,2) ^b	0,029
Kısa QT	0(0) ^a	1(1,9) ^a	
Uzun QT	17(14,4) ^a	2(3,8) ^b	
QTc Süresi (msn)	424,61±26,18	407,63±26,27	<0,001
EKG - QRS süresi (msn)	90,59±11,17	89,9±10,64	0,707

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 13’ de bilinen epilepsi tanıli hastalarımızda valproik asit kullanımına göre EKG bulguları karşılaştırılmıştır. Valproik asit kullanımı ile EKG bulguları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Tablo 13. Bilinen Epilepsili Hastalarda Valproik Asit Kullanımına Göre EKG Bulguları

Değişkenler	Kullanmıyor (n=119)	Kullanıyor (n=51)	P
EKG Ritmi			
Sinüs Ritmi	106(89,1)	46(90,2)	0,849
RBBB	1(0,8)	1(2)	
AF	1(0,8)	0(0)	
Sinüs Aritmi	11(9,2)	4(7,8)	
Taşikardi / Bradikardi			
Taşikardi	31(26,1)	13(25,5)	0,529
Bradikardi	7(5,9)	1(2)	
Normal	81(68,1)	37(72,5)	
T Anormallliği			
Yok	81(68,1)	33(64,7)	0,669
T Negatifliği	38(31,9)	18(35,3)	
ST Değişikliği			
Yok	117(98,3)	48(94,1)	0,107
ST Elevasyonu	0(0)	2(3,9)	
ST Depresyonu	2(1,6)	1(2)	
AV Blok			
Yok	116(97,5)	49(96,1)	0,637
1. Derece	3(2,5)	2(3,9)	
PR Patolojisi			
Normal Süre	112(94,1)	48(94,1)	0,895
Kısa PR	3(2,5)	1(2)	
Uzun PR	3(2,5)	2(3,9)	
P’ siz Ritim	1(0,8)	0(0)	
PR Süresi (msn)	153,47±21,62	153,33±22,77	0,969
QTc Patolojisi			
Normal Süre	107(89,9)	43(84,3)	0,502
Kısa QT	1(0,8)	0(0)	
Uzun QT	11(9,2)	8(15,7)	
QTc Süresi (msn)	418,03±27,93	422,65±25,7	0,314
EKG - QRS süresi (msn)	89,96±11,06	91,37±10,87	0,443

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Tablo 14’ te bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda lamotrijin kullanımına göre EKG bulguları sunulmuştur. Lamotrijin kullanımına göre diğer EKG bulguları arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 14. Bilinen Epilepsili Hastalarda Lamotrijin Kullanımına Göre EKG Bulguları

Değişkenler	Kullanmıyor (n=145)	Kullanıyor (n=25)	P
EKG Ritmi			
Sinüs Ritmi	129(89)	23(92)	0,999
RBBB	2(1,4)	0(0)	
AF	1(0,7)	0(0)	
Sinüs Aritmi	13(9)	2(8)	
Taşikardi / Bradikardi			
Taşikardi	35(24,1)	9(36)	0,273
Bradikardi	6(4,1)	2(8)	
Normal	104(71,7)	14(56)	
T Anormalliği			
Yok	95(65,5)	19(76)	0,303
T Negatifliği	50(34,5)	6(24)	
ST Değişikliği			
Yok	142(97,9) ^a	23(92) ^a	0,138
ST Elevasyonu	2(1,4) ^a	0(0) ^a	
ST Depresyonu	1(0,7) ^a	2(8) ^b	
AV Blok			
Yok	140(96,6)	25(100)	0,999
1. Derece	5(3,4)	0(0)	
PR Patolojisi			
Normal Süre	136(93,8)	24(96)	0,627
Kısa PR	3(2,1)	1(4)	
Uzun PR	5(3,4)	0(0)	
P’ siz Ritim	1(0,7)	0(0)	
PR Süresi (msn)	153,82±22,09	151,2±21,08	0,583
QTc Patolojisi			
Normal Süre	127(87,6)	23(92)	0,780
Kısa QT	1(0,7)	0(0)	
Uzun QT	17(11,7)	2(8)	
QTc Süresi (msn)	418,36±26,57	425,56±30,99	0,224
EKG - QRS Süresi (msn)	90,48±11,19	89,8±9,95	0,775

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test. Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda tanı zamanına göre EKG bulguları Tablo 15’te karşılaştırılmıştır. Tanı zamanı ile T anormalliği ($p = 0,375$), ST değişikliği ($p = 0,542$), AV blok ($p = 0,402$), PR patolojisi ($p = 0,819$), PR süresi ($p = 0,138$) ve EKG - QRS süresi ($p = 0,558$) arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi. Sinüs ritmi 0 - 5 yıl eve 11 yıl ve üstü tanılı olanlarda ve sinüs aritmi 6 - 10 yıl arası olanlarda daha sık izlense de bu fark anlamlı değildi ($p = 0,112$). 6 - 10 yıl arası tanılılarda taşikardi oranı ve 11 yıl ve üstü tanılılarda bradikardi oranı daha yüksek olup anlamlı bulunmadı ($p = 0,099$). Üç grubun ortalama QTc süreleri arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p = 0,021$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda 6 - 10 yıl arası tanılıların ortalama QTc süresi 11 yıl ve üstü tanılılara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($430,9 \pm 25,23$ ve $414,24 \pm 29,38$).

Tablo 15. Bilinen Epilepsili Hastalarda Tanı Zamanına Göre EKG Bulguları

Değişkenler	0-5 yıl (n=33)	6-10 yıl (n=30)	11 yıl ve üstü (n=82)	P
EKG Ritmi				
Sinüs Ritmi	31(93,9)	22(73,3)	74(90,2)	0,112
RBBB	0(0)	1(3,3)	1(1,2)	
AF	0(0)	0(0)	1(1,2)	
Sinüs Aritmi	2(6,1)	7(23,3)	6(7,3)	
Taşikardi / Bradikardi				
Taşikardi	6(18,2)	11(36,7)	19(23,2)	0,099
Bradikardi	0(0)	0(0)	7(8,5)	
Normal	27(81,8)	19(63,3)	56(68,3)	
T Anormalliği				
Yok	19(57,6)	21(70)	58(70,7)	0,375
T Negatifliği	14(42,4)	9(30)	24(29,3)	
ST Değişikliği				
Yok	32(97)	30(100)	80(97,6)	0,542
ST Elevasyonu	1(3)	0(0)	0(0)	
ST Depresyonu	0(0)	0(0)	2(2,4)	
AV Blok				
Yok	31(93,9)	30(100)	79(96,3)	0,402
1. Derece	2(6,1)	0(0)	3(3,7)	
PR Patolojisi				
Normal Süre	30(90,9)	30(100)	75(91,5)	0,819
Kısa PR	1(3)	0(0)	3(3,7)	
Uzun PR	2(6,1)	0(0)	3(3,7)	
P' siz Ritim	0(0)	0(0)	1(1,2)	
PR Süresi (msn)	153,94±23,31	146,33±18,29	155,8±23,01	0,138
QTc Patolojisi				
Normal Süre	29(87,9)	22(73,3)	74(90,2)	0,102
Kısa QT	0(0)	0(0)	1(1,2)	
Uzun QT	4(12,1)	8(26,7)	7(8,5)	
QTc Süresi (msn)	418,67±25,53 ^{a,b}	430,9±25,23 ^a	414,24±29,38 ^b	0,021
EKG - QRS Süresi (msn)	88,94±9,5	89,17±10,91	91,1±12,12	0,558

Bulgular ort±SS veya n(%) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

5. TARTIŞMA

Epilepsi günümüz tıp dünyasında en sık görülen serebral hastalıktır. Güncel bir çok çalışmaya rağmen etioloji net olarak aydınlatılamamıştır (80). Cinsiyet olarak incelendiğinde epilepsi hastalığının literatürde en sık erkeklerde görüldüğü tespit edilmiştir. Örnek olarak; L. Forsgren ve ark. 1985 yılında İsveç’ te 713 hasta ile yaptığı çalışmada erkek cinsiyetin kadına oranı 1 olarak tespit edilmiştir (81), 1996 yılında Sawhney ve ark. çalışmasında 407 hastanın % 60.9’ u erkek olarak tespit edildi (82), R. Koul ve ark. 1985’ te Hindistan’da yaptığı demografik çalışmada ise 157 hastanın % 60.5’ i erkekti (83). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet daha sık (% 57.1) görülmüştür. Erkeklerin 20’ si yeni tanı epilepsi iken, kadınlarda yeni tanı sayısı 15’ dir.

Çalışmamıza katılan 205 hastanın ortalama yaşı 33 (IQR: 24 - 41) tü. Bunlardan yeni tanı olarak değerlendirilen hastaların yaş ortalaması 39 (IQR: 26 – 51) iken, bilinen epilepsi tanılı olan hastalar için yaş ortalaması 32 (IQR: 24 – 41) olarak tespit edildi. Acil servislerde epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalara bakacak olursak; İspanya’ da Navarro Perez ve ark. tek merkezli acil servis çalışmasında 232 hastanın yaş ortalaması 49.8 tespit edildi (84). Abhijit G. Honavar ve ark. 2019’ da acil serviste yaptığı çalışmaya retrospektif çalışmaya katılan 477 epileptik nöbet geçiren hastanın yaş ortalaması 41.4 tespit edildi (85). 2022 yılında V. Gajate – Garcia ve ark. İspanya’ da bir acil kliniğinde yaptığı çalışmada ise 153 hastanın ortalama yaşı 58’ di. Lakin bu çalışmada % 24 kadarlık bir hasta grubunu serebrovasküler hastalıklara sekonder tanılı epilepsililer oluşturmuştur (86). Bizim çalışmamızda serebrovasküler hastalık geçmişi olanlar ve diğer bazı yaşa bağlı artan komorbid durumlar dışlama kriteri olarak alındığı için yaş ortalamamız literatüre göre düşük olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamıza katılan hastalarımızın 170’ i bilinen epilepsi tanısı olanlar iken, 35’ i daha önceden epilepsi tanısı olmayıp ilk epileptik nöbet kabul edilenlerdi. Yeni tanı epilepsili hastalarımızın oranı % 17.1’ idi. Suna ve ark. çalışmasında yeni tanılı epilepsi oranı % 16.8 ile bizim çalışmamıza çok yakındı (87). Dickson ve ark. İngiltere’ de bir acil

tıp kliniğinde yaptığı çalışmada daha önceden epilepsi tanısı olmayıp ilk epileptik nöbet olarak acil serviste takip edilen hastaların, total epileptik nöbetle başvuranlara oranı % 13.2' de kaldı (88). Alonso ve ark. İspanya' da acil servislere yönelik yaptığı prospektif çalışmada ise yeni tanı nöbet oranı % 34'dü (89). Bizim çalışmamızda da bilinen epilepsi tanılı hastalar daha çok olup, literatüre benzer şekilde yeni tanı epilepsi oranı daha düşüktür.

Çalışmamızdaki 205 hastanın başvuru anındaki parmak kan şekeri ortalama 113' tü. Yeni tanı epilepsi kabul edilen 35 hastanın ortalama parmak kan şekeri 121 iken, bilinen epilepsi tanılı 170 hastanın kan şekeri ortalaması 110' du. İstatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p = 0,014$). Fakat her iki grubun ortalaması da aşırılık teşkil etmemektedir. Hipogliseminin ve hipergliseminin nöbet tetikleyici ve nöbet şiddetini alevlendirdiği ile ilgili çalışmalar literatürde vardır (90, 91, 92).

Çalışmamıza katılan 170 bilinen epilepsi tanılı ve 35 yeni tanı alan epilepsi hastasının diğer başvuru vital bulguları (sistolik kan basıncı ve kalp tepe atımı) arasında anlamlı farklar görülmemiştir. Çalışmamıza katılan 170 bilinen epilepsi tanılı ve 35 yeni tanı alan epilepsi hastasının başvuru hemogram parametreleri (lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, platelet sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit miktarı) arasında anlamlı farklar görülmemiştir.

Çalışmamızdaki yeni tanı alan 35 epilepsi hastasının laktat değerleri, bilinen epilepsi tanılı 170 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p = 0.001$). Bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda da yeni tanı epilepsi hastalarımızda da ortalama venöz kan gazı laktat düzeyleri referans aralığının üzerinde tespit edildi. Jessica ve ark. 2022 yılında ABD' de yayınlanan bir acil tıp kliniğinde yapılan çalışmasında yüksek serum laktat düzeyinin mortalite ve hastanede kalış süresine bir etkisi olmadığı hatta laktat seviyesi daha düşük hastaların hastane kalış sürelerinin daha fazla olduğu saptandı (93). Orringer ve ark. çalışmasında hastalarda nöbet sonrası hemen alınan venöz kan örneklerinde laktat düzeylerinin belirgin olarak yükseldiğini ve kan pH değerlerinin tipik olarak 1 saat içinde normale döneceğini göstermişlerdir (94).

Çalışmamızda yeni tanı alan 35 epilepsi hastasının bikarbonat değerleri, bilinen epilepsi tanılı 170 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p = 0.013$). Yeni tanı epilepsili hastalarımızda bikarbonat düzey ortalamaları 21.6 meq / lt tespit edildi. Bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda ise ortalaması 22.6 meq/lt tespit edildi. Literatürde jeneralize nöbet geçiren hastalarda metabolik asidoz geliştiği bildirilmektedir (95).

Çalışmamızda epileptik nöbet türlerine göre hastaları kategorize ettiğimizde; yeni tanı hastalarda jeneralize nöbet ve eski tanı hastalarda türü tespit edilemeyen nöbet istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek orandaydı ($p = 0,006$). Literatüre bakıldığı zaman jeneralize nöbetlerin daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Fisher ve ark. 2017' de yayınlanan çalışmasında ve en sık görülen nöbet tipi jeneralize tonik klonik nöbetti (96). Suna ve ark. çalışmasında da % 76 oranda en sık jeneralize tonik klonik nöbetler görüldü (87). Nöbet türlerinin geniş sınıflandırmasında en sık görülen nöbet tipi 96 hasta ile tonik klonik hasta grubuydu, onu 22 hasta ile fokal nöbetli hastalar takip etti. Hem yeni tanı epilepsi hastalarımızda hem de bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda en sık jeneralize tonik klonik tip epileptik nöbet görüldü. Jeneralize tonik klonik nöbet tipi yeni tanı hastalarımızda bilinen epilepsi tanılı hastalarımıza göre istatistiki olarak anlamlı daha yüksek oranda izlenirken; bilinen epilepsi tanılı hastalarımızda anamnezle beraber diğer semptomların değerlendirilmesi sonucu net tespiti yapılamayan nöbet tipi (geniş sınıflandırmaya göre) yeni tanı epilepsili hastalarımıza göre istatistiksel olarak daha anlamlı izlendi ($p = 0,012$). Hauser ve ark. çalışmasında % 60 ile fokal nöbetler en sık yeni tanı nöbetler olarak bulunmuştur, jeneralize nöbetler ise % 40 oranında kalmıştır (97). Çalışmamızdaki hastaların ağırlıklı olarak jeneralize tonik klonik nöbet olması literatürdeki bazı çalışmalarla uyumsuzdur. Bu duruma sebep olarak anamnezle beraber diğer semptomların değerlendirilmesi sonucu net bir tespiti yapılamayan nöbet tipinin çalışmamızda % 20 civarında olması ve bunların içerisinde parsiyel nöbet ağırlığının fazla olabileme ihtimalini düşündük.

Çalışmamıza katılan 205 hastamızın nöbetini tetikleyici etkenleri inceledik. En sık tespit ettiğimiz neden % 28.8 ile hastaların kullandığı anti epileptiğin en az bir doz

atlanmasıydı. Bunu %23.4 ile herhangi bir enfektif duruma sekonder gelişen epileptik nöbet takip etti. Yeni tanı epilepsili hastalarımızın ise en sık nöbet tetikleyicisinin ‘anamnez ve sorgulamalar sonucu bilinmeyen / tespit edilemeyen’ olduğu saptandı. Bilinen epilepsi tanılı hastalarda da en sık tetikleyicinin kullanılan anti epileptiğin en az bir doz atlanması olduğu görüldü. Nöbet tetikleyici unsurların hiçbiri hasta gruplarımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vermedi. Literatürde bununla ilgili çalışmalara baktığımızda stresin en sık nöbet tetikleyici faktör olduğunu gösteren; Temkin ve ark., Novakova ve ark., McKee ve ark. ile Lang ve ark. çalışmaları vardır (98, 99, 100, 101). Gyimesi ve ark. çalışmasında anti epileptik ilaçlarını düzenli kullanan hastalarda nöbet sıklığının kullanmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmış (102). Balamurugan ve ark. çalışmasında da anti epileptik düzenli kullanımın nöbet sıklığını azaltıcı bir faktör olduğu sonucuna varılmış (103).

Çalışmamızda epilepsi tanılı 170 hastamızı kullandığı anti epileptik ilaçlara göre sınıfladığımızda; hastalarımızın hepsi en az bir çeşit de olsa anti epileptik ilaç kullanıyordu. Hastalarımızın en sık kullandığı anti epileptik ilaçlar sırasıyla; levetirasetam (% 55.9), karbamazepin (% 30.6), valproik asit (% 30) ve lamotrijindi (% 14.7). 1990 yılına kadar yalnızca 6 klasik ilaç karbamazepin, etosüksimid, fenobarbital, valproik asit, fenitoin, primidon epilepsi tedavisi için kullanılıyordu. Günümüzde ise levetirasetam, vigabatrin, felbamat, lamotrijin, topiramet ve okskarbazepin kullanımı oldukça yaygınlaştı (104, 105). Cerda ve ark. İspanya’ da 2016 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada en sık reçetelendirilen anti epileptik ilacın bizim çalışmamızdaki gibi levetirasetam (% 42.6) olduğu görüldü (106). Levetirasetamın yan etki profili ve oldukça geniş spektrumlu olması günümüz tıp dünyasında onu anti epileptik tedavide ön sıraya taşıdı. Daha çok hasta içeren çok merkezli çalışmalar yaparak anti epileptik ilaç kullanım dağılımını daha sağlıklı inceleyebiliriz.

Çalışmamızda yer alan hastalarımızın acil servisteyken postiktal halde çekilen EKG’ leri çalışmamızın ana konusudur. Hastalarımızı yeni tanı epilepsili hastalar ve bilinen epilepsi tanısı olan hastalar olarak kategorize ettik. 205 hastamızın %88.3’ünün EKG ritmi normal aritmik olmayan sinüs ritmiydi. Yeni tanı epilepsi hastalarımız ile bilinen

epilepsi tanıli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ritim farklılığı tespit edilmese de, yeni tanı epilepsili hastalarımızda sinüs ritmi harici diğer ritimlerin görülme oranı bilinen epilepsi tanıli hastalara göre daha yüksek tespit edildi. Literatürde yeni tanı epilepsi ve bilinen epilepsi tanıli hastaları direk olarak EKG ritim özelliklerine göre kategorize eden bir çalışma yoktur. Sevcencu C. ark. % 80 ile epileptik nöbetlerde en sık görülen kalp ritmini sinüs ritmi ve anomaliyi de sinüs taşikardi olarak gösterdi (107). Bu da bizim çalışmamız ile uyumlu oldu.

Çalışmamızda yeni tanı epilepsi hastalarımız ile bilinen epilepsi tanıli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir kalp hızı farklılığı tespit edilmedi. Her iki grupta da normal kalp hızı en sık görülürken, ikinci sıklıkta sinüs taşikardi yer aldı. Jansen ve ark. ile Oppenheimer ve ark. çalışmalarında epileptik deşarjların sağ insular kortekse yayılmasının, kalp atış hızını etkileyen sempatik parasempatik değişikliklerin birincil nedeni olduğunu ortaya koymaktadır (108, 109). Bateman ve ark. çalışmasında epileptik nöbetin çoğunlukla kalp hızında önemli değişiklik yapmadığını ortaya koydu (110). Zare ve ark. retrospektif bir çalışmasında hastaların pre iktal, iktal ve post iktal kalp hızı kayıtlarını takip etti. İktal dönemde en yüksek olmak kaydıyla post iktal dönemde de hastaların çoğunda görülen kalp hızı anomalişi taşikardiydi (111). Bu sonuçlar çalışmamızla uyumluydu.

Çalışmamızda hastaların % 69.8' inde herhangi bir T dalga anomalişi görülmedi. %30.2' sinde ise normalde olması beklenmeyen, en az bir EKG derivasyonunda T dalga negatifliği saptandı. Bilinen epilepsi tanıli hastalarımızda oransal olarak bu T dalga negatifliği daha sık görülse de her iki hasta kategorimizde bu alanda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı. Stollberger ve ark. çalışmasında epileptik nöbetleri takiben T dalga inversiyonları veya ST segment yükselmesi/depresyonu görülebildiği bildirilmiştir (112). Opherk ve ark. 112 epileptik nöbet vakası irdelediği başka bir çalışmada da T dalga inversiyonlarının epileptik nöbetlere zaman zaman eşlik eden bir EKG bulgusu olduğunu göstermiştir (113).

Çalışmamızdaki hastaların % 97' sinde herhangi bir ST segment anomalisi tespit edilmedi. Hastalarımızın % 1.5' inde benign erken repolarizasyon düşündüren prekordiyal derivasyonların en az birinde olan ST segment elevasyonu görüldü. %1.5 hastamızda ise en az bir derivasyonda olmak koşuluyla ST segment depresyonu görüldü. Hastalarımıza ait bazal EKG' ler elimizde olmadığı için bu oluşumların son nöbete bağlı mı yoksa kronik mi olduğunu belirleyemedik. ST segment anomalisi olan hiçbir hastamızda acil kardiyak invaziv girişim ihtiyacı oluşmadı. Bilinen epilepsi tanılı hastalarımız ile yeni tanı epilepsili hastalarımız arasında ST segment analizi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmeydi. Zijlmans ve ark. epileptik nöbetin EKG üzerine etkilerini irdedeği bir çalışmada hastalarda epileptik nöbete bağlı olarak EKG' de ST segment değişimleri görüldüğü bildirilmiştir (114).

Çalışmamıza katılan 205 hastayı EKG PR intervallerine göre analiz ettiğimizde; yeni tanı epilepsili hastalarımızda PR intervali ortalama 158,4 msn ölçüldü. Buna rağmen yeni tanı epilepsili hastalarımızla bilinen epilepsi tanılı hastalarımız arasında PR interval süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmeydi. %92.2 hastamızın PR interval süresi normaldi. Hastalarımızın % 4.9' unda uzun PR intervali, % 2.4' unda ise kısa PR intervali görüldü. İstatistiksel olarak baktığımızda bilinen epilepsi tanılı hastalarda normal süre PR oranı, yeni tanı hastalarda ise uzun PR oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,036$). Asadollahi ve ark. çalışmasında epilepsi hastalarının ortalama EKG PR interval süreleri epilepsi hastası olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu (115). Hastalarımızın bazal EKG' leri mevcut olmadığı için gerçekten bu EKG' lerin epileptik nöbetle mi ilişki olduğunu tam olarak bilemiyoruz, lakin kendi hastalarımız içinde % 4.9' luk bir uzun PR intervalli hasta vardı. Kısa PR intervalli hasta oranımız ise % 2.4' tü. Gomes ve ark. ile Bexton ve ark. gerçekleştirdiği geniş katılımlı epidemiyolojik çalışmalarda toplumda kısa PR intervali görülme oranının %1-2 olduğu saptanmıştır (116, 117). Bizim çalışmamızda ise bu oran daha yüksek görüldü.

Hastaları AV blok varlığına göre kategorize ettiğimizde; 195 hastamızda AV blok görülmedi. 10 hastamızda 1. derece AV blok görüldü. 2 ve 3. derece AV blok ritimli EKG'ler hiçbir hastamızda görülmedi. İstatistiksel olarak baktığımızda 1. derece AV blok oranı yeni tanıli hastalarda anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0.015$). Çalışmamızda 1. Derece AV blok oranı % 4.9' du. Literatüre baktığımızda Opherk ve ark. çalışmasında ise epileptik nöbet esnasında AV blok tespit edilen epilepsi hastası oranı bizim çalışmamıza yakın oranda % 3' tü (113). Suna ve ark. çalışmasında ise nöbet geçiren hastaların aynı şekilde % 3' ünde AV blok görüldü (87). Dewinsky ve ark. bir olgu sunumunda epileptik nöbet geçiren bir hastada yüksek dereceli AV bloğa bağlı bradikardi ve asistoli gelişimi görülmüş (118).

Bilinen epilepsi tanıli hastalarımız ile yeni tanı epilepsi hastalarımız arasında QRS kompleks süreleri bakımından istatistiksel anlamlı fark oluşmadı, birbirlerine oldukça yakın değerler elde edildi. Literatüre bakıldığında Zijlmans ve ark. çalışmasında epileptik nöbetlerin hastaların EKG'lerinde QRS kompleks genişlemesine neden olabileceği gösterilmiştir (114). Tavares ve ark. Brezilya' da sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada epilepsi tanıli sıçanların kontrol grubuna göre EKG QRS komplekslerinde istatistiksel anlamlı artış oldu (119).

Çalışmamızdaki 205 hastamızı EKG QT interval sürelerine göre de analiz ettik. QT hesaplamada kalp hızına göre sonuç veren Bazett Formülü' nü kullandık. Böylelikle analizlerimizi düzeltilmiş QT yani QTc ile yaptık. 183 hastamızda her iki cinsiyet referans QTc değerlerine göre anormali saptanmadı. 21 hastamızda QT interval uzunluğu, sadece 1 hastamızda ise QT interval kısalığı görüldü. Yeni tanı epilepsi hastalarımızda bilinen epilepsi tanıli hastalarımıza göre normal QTc görülme oranı daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı. Ortalama QTc süresine baktığımızda ise yeni tanıli hastalarımızda bilinen epilepsi tanıli hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p=0,04$). Tüm hastaların ortalama QTc süresi ise 417,6 msn hesaplandı. Bu değer QTc' nin evrensel referans aralığındaydı. Hem erkek hem de kadınlarda QTc < 350 msn ise kısa QTc kabul edilir. Erkeklerde QTc > 440 msn, kadınlarda QTc > 460 msn ise uzun QTc kabul edilir. Arada kalan değerler ise evrensel

referans aralığıdır. Hem yeni tanıli epilepsili hastalarımızda hem de bilinen epilepsi tanıli hastalarımızda ortalama QTc süreleri evrensel referans aralığındaydı. QT interval anomalilerinin ani kardiyak ölüm ilişkisi bilinmektedir. Literatürde epileptik nöbet ile QT interval ilişkisini inceleyen birçok çalışma vardır. Hem uzun QT intervali hem de kısa QT intervali yaratan epileptik nöbetler çalışılmıştır. Surges ve ark. bir vaka kontrol çalışmasında 38 hasta kullandı ve 9 hastasında nöbetle beraber oluşan QT interval uzaması görüldü (120). Nasef ve ark. Mısır’ da yaptığı başka bir çalışmada epilepsi hastaları ve sağlıklı gönüllüler olarak iki grup belirlendi ve epilepsi hastalarında QT interval uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktı (121). Ayrıca, 2010 yılında Brotherstone ve ark. epileptik hastalarda farklı epilepsi formlarında nöbetler sırasında QTc’ nin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır (122). Araştırmalar sonucunda toplumda kısa QT insidansı erişkinlerde ortalama % 0.02 - % 0.1 bulunmuştur (123). Bizim çalışmamızda da yalnızca 1 hastada (% 1 >) kısa QTc tespit edildi. Suna ve ark. çalışmasında uzun QT oranı % 5.3 iken kısa QT oranı % 4.4’ tü (87). Janiszewska ve ark. 2007 deki çalışmasında sağlıklı bireylerde uzun QT görülme oranının % 2.5 olduğu belirtilmiştir (124). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın % 10,2’ sinde uzun QTc tespit edildi. Burdan varacağımız sonuç epileptik nöbetlerin ya kendisi ya kullanılan ilaçlar ya da patogenezindeki yolaklar QT uzaması yapabilir, literatür de bunu destekler çok çalışma var. QT kısalması ile epilepsi arasındaki ilişki ise literatürde çok daha kısıtlıdır.

Çalışmamıza katılan 205 hastayı acil servisten taburculuk, nöroloji servisine yatış ve yoğun bakım yatışı olarak kategorize ettik. % 90.7 hastamız acil servisteki müdahale ve takiplerin ardından herhangi bir komplikasyon gelişmediği için gerek acil tıp hekimlerinin gerekse de nöroloji hekimlerinin önerileriyle acil servisten taburcu edildi. % 3.4 hastamıza bazı klinik durumlar neticesinde nöroloji servisine takip amaçlı yatış verildi. % 5.9 hastamız ise status epileptikus olarak kabul edilip yoğun bakım ünitesine interne edildi. Literatürde epilepsi hastalarının acil servis başvuru sonrası akıbetlerine ilişkin çalışmalar mevcut. Kılıç ve ark. çalışmasında acil servise başvuran epileptik nöbet geçiren hastalarda taburculuk oranı % 90’ dı (125). Kamppi ve ark. retrospektif bir çalışmasında acil sağlık hizmetlerine çağrılar ya da bireysel ayaktan acil servise başvuran epileptik nöbet

vakalarında yaklaşık olarak % 40 oranda hastaneye yatış gerçekleşti (126). Suna ve ark. çalışmasında başvurular sonucu status epileptikus kabul edilen hastaların oranı % 7 idi ve bizim çalışmamızdaki orana (% 5.9) oldukça benzerdi (87). İngiltere’ de Dickson ve ark. çalışmasında ise tüm hastane verileri taranmış ve epileptik nöbet şüphesi ile acil servise getirilen hastalar içinde status epileptikus oranı % 3.5 bulundu (127). Epilepsi şüpheli olup daha sonra tanı almayanlar, başka nedenler tespit edilenler çalışma dışı kaldı. Iyer ve ark. acil serviste prospektif olarak yaptığı başka bir çalışmada ise 350 vaka nöbet geçirerek acil servise başvuran hastanın hastaneye yatış oranı % 69’ du. Lakin yatış verilen hastaların gerçekten epileptik nöbete bağlı mı yattığı çalışmada belirtilmedi (128). Status epileptikus olarak tanı koyulan ve yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta oranımız literatüre benzer sonuçlar verdi.

İstatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmada da yoğun bakım ünitesine yatırılan yani status epileptikus tanısı verilen hastalarımızda taşikardi oranı normal kalp hızının üzerinde çıktı. Acil servisten taburcu olan hastalarımızda taşikardi % 22 iken, yoğun bakıma yatan hastalarımızda % 58,3’ tü. Dikkat çekici lakin istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmayan başka bir parametre ise yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarımızda normalde olması beklenmeyen, en az bir EKG derivasyonunda T dalga negatifliği oranı % 50’ idi. Acil servisten taburcu olan hastalarımızda ise bu oran % 29’ da kaldı. Yoğun bakıma yatırılan hastalarımızın istatistiksel anlam oluşturmada da oransal olarak dikkat çeken diğer EKG parametresi ise QT interval süre anomalisidir. Yoğun bakıma yatırılan hastalarımızda QTc süre ortalaması, acil servisten taburcu edilen hastalarımıza göre 12 msn daha kısaydı, lakin tüm hasta kategorilerinde ortalamalar cinsiyet bazına uyumlu normal referans aralığındaydı. Hasta yatış durumuna göre EKG analiz tablomuzda istatistiksel olarak anlamlı çıkan tek parametre ise atriyal fibrilasyon oranıdır; yoğun bakıma yatırılan hastalarımızda, acil servisten taburcu edilen hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır ($p = 0,027$). Boggs ve ark. çalışmasında status epileptikuslu hastaların EKG’ lerinde takip sırasında önemli patolojik değişimler olduğunu gösterdi (129). Hocker ve ark. yaptığı çalışmada refrakter status epileptikuslu hastalar incelendi ve % 37 kadarında en az bir EKG derivasyonunda yeni T dalga

inversiyonu görüldü, % 66' sında sinüs taşikardi görüldü (130). Bizim çalışma sonuçlarımız ile örtüştü. Hocker ve ark. bu çalışmasında status epileptikuslu hastalarda EKG QT interval uzama anomalisi % 23 oranında tespit edildi (130). Bizim çalışmamızda ise % 16.7 oranındaydı. Hocker ve ark. bu çalışmasında status epileptikuslu hastalarda atriyal fibrilasyon görülme oranı % 20' idi (130). Bizim çalışmamızda ise yoğun bakım ünitesine yatırılan yani status epileptikuslu hastalarımızda atriyal fibrilasyon görülme oranı % 8.3' tü, bu oran yatış durumuna göre kategorize ettiğimiz diğer hastalarımıza göre istatistiksel anlamlı yüksek çıkmıştı. Chinardet ve ark. çok merkezli retrospektif çalışmasında status epileptikuslu 155 hasta irdelendi; en sık EKG bulgusu sinüs taşikardi idi, T dalga inversiyon oranı ise % 42' idi (131).

Literatürde status epileptikus özelinde bir çalışma olmasa da epileptik nöbet ile enfektif parametre yüksekliği ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Rana ve ark. çalışmasında çeşitli inflamatuvar süreçlerin ve mediyatörlerin epileptik nöbet tetikleyici olduğu vurgulanmıştır (132). Sohn ve ark. bir acil serviste prospektif yaptığı çalışmada; epileptik nöbetlerin sıklıkla vücut sıcaklığında, beyaz küre sayısında ve C - reaktif protein seviyelerinde bir artışa neden olduğundan bahsetmiştir (133). Bizim çalışmamızda C – reaktif protein seviyeleri, yoğun bakıma yatan hastalarımızda (status epileptikus) diğer hastalarımıza göre istatistiksel anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p = 0,037$). Lakin kategorizasyonların (servis yatışı / taburculuk / yoğun bakım yatışı) ortalamaları açısından bakıldığında referans dışı bir değer görülmedi. Özetleyecek olursak çalışma sonuçlarımız lökosit sayısı, nötrofil miktarı ve C – reaktif protein seviyelerinin epileptik nöbetlerce yükseleceği status epileptikus hastalarında açıkça görülür. Status epileptikus hastalarında bu anlamlı yükseliş, epileptik nöbetin en agresif seyrinin bu hastalarda olduğuyla ilişkilidir. Enfeksiyonlar nöbetler ve edinilmiş epilepsi için en yaygın risk faktörleri arasındadır, bununla ilişkili birçok çalışma literatürde mevcuttur (134, 135, 136).

Wijidicks ve ark. retrospektif çalışmasında status epileptikus kabul edilen hastalarda sıklıkla metabolik ve laktik asidozun geliştiğini göstermiştir (137). Kılıç ve ark. acil serviste yaptığı çalışmada ortalama 7.24 ve altında bir pH' ın, 17 mmol / lt' nin altında bir bikarbonat miktarının ve 7.65 mmol / lt' nin üzerinde bir laktat değerinin tekrarlayan nöbet

risk artışı açısından istatistiksel anlamı bulunmuştur (125). Kendi çalışmamızda yoğun bakıma yatırılan yanı status epileptikus kabul edilen hastalarımızın venöz kan gazı pH ortalaması 7.27 ($p = 0,004$); venöz kan gazı bikarbonat değeri ortalaması ise 18.25 mmol / lt ($p = 0,009$) bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız ve literatür örtüşmektedir.

Çalışmamızda bir diğer istatistiki anlam oluşturan parametre ise C – reaktif protein (CRP) / albümindir. Bu oransal parametrenin son yıllarda bilhassa Covid – 19 pandemisiyle beraber tıp dünyasında kullanım alanı arttı (138). Akut enfektif durumlarda, kronik inflamatuvar süreçlerde, iskemik inmede ve bazı malignitelerde bu oranlamalara göre mortalite hesaplamaları yapılmış ve istatistiksel anlam elde edilmiştir (139, 140, 141, 142). Literatürde epilepsi ile CRP / albümin parametresi epilepsi ilişkisi ile ilgili çalışma henüz yapılmadı. Bizim çalışmamız bu anlamda ilktir. Nöroloji servisine yatan hastalarımızın CRP / albümin parametresi istatistiksel olarak acil servisten taburcu olan hastalarımız ve yoğun bakıma yatan (status epileptikuslu) hastalarımıza göre düşük bulundu ($p = 0,037$). Yoğun bakıma yatan (status epileptikuslu) hastalarımızda ise diğer hastalarımıza göre CRP / albümin oranı dikkat çekici derecede yüksek çıktı.

Çalışmamıza katılan 205 hastamızı acil servise başvuru öncesi (aynı gün içerisinde) geçirdikleri nöbet sayısına göre kategorize ettik. % 77.6 hastamız tek nöbet geçirerek başvururken, diğer % 22.4 hastamız birden fazla sayıda nöbet geçirerek başvurdu. Literatürde yakın zamanlı yapılan retrospektif bir çalışmada Bozali ve ark. 867 nöbet geçirme sonucu acile başvuran hastayı analiz etti. Hastaların % 21’ inde acil servise gelene kadar birden fazla nöbet aktivitesi oluştu (143). Bu oran bizim çalışmamızla örtüşmektedir. EKG’ sine ST değişikliği olmayan hasta oranı başvuru öncesi tek nöbet geçiren grupta; ST depresyonu olan hasta oranı başvuru öncesi birden fazla nöbet geçiren grupta istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p = 0,015$). Daha önceki tablolarımızda yoğun bakıma yatırılan (status epileptikuslu) hastalarımızın verilerinde gördüğümüz ST segment patoloji oranı acil servisten taburcu olan hastalarımıza göre daha yüksek olduğudur.

Hastalara ait vital bulguları ve laboratuvar parametrelerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlam oluşturan parametreler; sistolik kan basıncı, nötrofil miktarı,

lenfosit miktarı, bikarbonat miktarı ve NLR' dir. Acil servise başvuru öncesi birden fazla nöbet geçiren hastalarımızda sistolik kan basıncı tek nöbet geçiren hastalarımıza göre istatistiksel anlamlı yüksek çıktı ($p = 0,042$). Tek ve çoklu nöbet ayırımına göre bir çalışma olmasa da tansiyon yüksekliği ile epilepsi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Jaychandran ve ark. çalışmasında iktal dönemde hastaların % 74' ünde kan basıncında artma, % 25' inde hipertansif sınırın üstünde kan basınç ölçümü (sistolik kan basıncı > 140 mmHg) ve % 9 kadarında hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) görüldü (144). Jardine ve ark. ile Cerullo ve ark. çalışmalarında epileptik nöbete bağlı olarak kan basıncı ve kalp hızı eş zamanlı artmaktadır (145, 146).

Çalışmamızda nötrofil miktarı; hastaneye başvuru öncesi (aynı gün içerisinde) birden fazla nöbet geçiren hasta kategorimizde tek nöbet geçiren hasta kategorimize göre istatistiksel olarak anlamı yüksek çıkmıştır ($p = 0,028$). Literatürde başvuru öncesi geçirilen nöbet sayısına göre kategorize edilmiş nötrofil miktar mukayeseli bir çalışma bulunmamaktadır; aynı şekilde hastaneye başvuru öncesi (aynı gün içerisinde) birden fazla nöbet geçiren hasta kategorimizde lenfosit miktarı tek nöbet geçiren hasta kategorimize göre istatistiksel olarak anlamı yüksek çıkmıştır ($p = 0,023$). Literatürde başvuru öncesi geçirilen nöbet sayısına göre kategorize edilmiş lenfosit miktar mukayeseli bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda NLR değeri; hastaneye başvuru öncesi (aynı gün içerisinde) birden fazla nöbet geçiren hasta kategorimizde tek nöbet geçiren hasta kategorimize göre istatistiksel olarak anlamı yüksek çıkmıştır ($p = 0,002$). Literatürdeki birkaç çalışma; artan NLR düzeylerinin, beyin glioma beyin metastazları dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde daha kötü bir prognoz veya daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu ve inflamatuvar beyin hastalığında hastalık gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (147, 148, 149). Epilepside de inflamatuvar mekanizmalarla ilişki olduğundan NLR incelemesi mantıklı olacaktır (132). Güneş ve ark. prospektif çalışmasında jeneralize epileptik nöbetlerde sağlıklı kontrol grubuna göre NLR düzeyi istatistikel anlamlı yüksek bulundu (150). Eroğlu ve ark. retrospektif çalışmasında epilepsi hastaları ile sağlıklı kontrol grup arasında NLR düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (151).

114 hastamız (% 67) monoterapi alırken 56 hastamız (% 33) ise politerapi alıyordu. Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalar epilepsi hastalarının bizim çalışmamızdaki gibi çoğunun monoterapi aldığını gösteriyordu. Bilhassa yaşlılar, kadınlar ve komorbiditesi çok fazla olan hastalarda monoterapi daha da sık tercih ediliyordu (152, 153). Eski dönemlerde politerapinin epilepsi yönetiminde daha başarılı olacağı söylenirken, özellikle 1970 itibariyle hastaya en uygun ajanı seçilerek yapılan monoterapinin de epilepsi yönetiminde başarılı, hatta yan etki azalımı sebebiyle de uygun olduğunu çalışmalarda gösterildi (154). Lakin monoterapide hasta bazlı zaman zaman epileptik nöbet kontrol başarısızlığı ilaç doz artırımı ile de düzeltilemiyorsa politerapi ihtiyacı doğar, Deckers ve ark. randomize çok merkezli çalışmalarında bu sonuca varmıştır (155).

Çalışmamıza katılan 170 bilinen epilepsi tanılı hastamızı monoterapi ve politerapi kategorilerinde EKG bulgularına göre kıyasladık. EKG ritim analizi, EKG üzerinden kalp hızı analizi, T dalga anomalisi, ST segment anomalisi, AV blok patolojileri analizi, PR interval süre analizi, QTc analizi ve QRS kompleks analizi yapıldı. Politerapi alan hastalarımızda QT intervali normal süre olanlar, monoterapi alan grupta ise uzun QT interval süresi olanlar istatistiksel olarak daha yüksek orandaydı ($p = 0,005$). Bunun haricinde bu kıyaslamalarda istatistiki anlam veren başka bulgu görülmedi. Ayrıca her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da monoterapi alan hastalarımızda taşikardi görülme sıklığı ve EKG T dalga inversiyonu görülme sıklığı politerapi alan hastalarımıza göre daha fazlaydı. Literatürde monoterapi ve politerapi ile EKG arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar mevcuttur. Pack ve ark. çalışmasında monoterapi alan epilepsi hastalarında istatistiksel olarak politerapi alan hastalara göre SUDEP riskinin daha az olduğu gösterildi (63). Aksini iddia eden çalışmalar da literatüre girmiştir. Hesdorffer ve ark. üç vaka kontrol çalışmasından elde edilen bilgileri birleştirdiler ve SUDEP riskinin monoterapi veya politerapi ile ilişkili olmadığını gösterdiler (62). Krishnan ve ark. çalışmasında ise daha detaylı sonuçlar elde edilmiştir; politerapi alan epilepsi hastalarında monoterapi alan epilepsi hastalarına göre EKG PR interval süresinde anlamlı fark yok iken, QT intervali daha kısa bulundu (156). Walczak ve ark. çalışmasında sık jeneralize nöbetlerin kardiyak patolojileri tetikleyebileceği ayrıca politerapinin kendisi de kardiyak

etkilenme yapabileceği gösterilmiştir (157). Çalışmamızda bilinen epilepsi tanılı hastalarımız içinde normal referans aralığı dışında uzun QT intervali olan 19 hastamız vardı. Bunların yalnızca 1 tanesi politerapi alırken geri kalan 18' i monoterapi almaktaydı. Bizim çalışma sonuçlarımız QT interval uzamasına anti epileptik ilaç çeşitlilik artışının bir etkisi olmadığını, bilakis tek tür anti epileptik ilaç kullananların QT interval uzama eğiliminin arttığını gösterdi.

Çalışmamıza katılan bilinen epilepsi tanılı 170 hastayı monoterapi antiepileptik kullanımı ve politerapi antiepileptik kullanımı açısından kategorize etmiştik. Bu kategoriler için ayrı ayrı vital parametreler ve acil laboratuvar değerleri analizi yaptık. Lenfosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit yüzdesi, serum kreatinin miktarı, venöz kan gazı laktat seviyesi ve PLR haricinde istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemedi. Poli terapi alan grupta lenfosit sayısı ($p = 0,020$), hemoglobin miktarı ($p = 0,032$), HTC yüzdesi ($p = 0,024$), serum kreatinin düzeyi ($p = 0,049$) ve venöz kan gazı laktat düzeyi ($p = 0,018$) değerleri mono terapi alan gruba göre daha düşük; PLR düzeyleri ise daha yüksek izlendi ($p = 0,007$). Literatürde Bengleil ve ark. pediatrik epilepsi hastalarında yaptığı çalışmada; monoterapi alanlarda hemoglobin miktarı ve platelet sayısı politerapi alan hastalara göre, HTC yüzdesi ise politerapi alan hastalarda monoterapi alan hastalara göre daha yüksekti (158). Ghamari ve ark. çalışmasında mono terapi alan hastalar ile politerapi alan hastalar biyokimyasal ve hematolojik parametreler yönüyle kıyaslanmıştı. Hemoglobin miktarı ve HTC yüzdesi monoterapi alan hastalarda daha yüksek iken; platelet sayısı ve lenfosit sayısı politerapi alan hastalarda daha yüksek bulundu. Politerapi alan hastalar ile mono terapi alan hastalar arasındaki lenfosit miktar fark oranı platelete göre daha belirgindi. Dolayısıyla PLR seviyesi monoterapi alan hastalarda daha yüksekti (159). PLR seviyesi de tıpkı NLR gibi güncel bir parametre olup, NLR ile aynı tıbbi alanlarda kullanım çalışmaları vardır.

Çalışmamıza katılan 170 bilinen epilepsi tanılı hastayı kullandığı anti epileptik ilaçlara göre kategorize ettik. En sık kullanılan anti epileptikler sırasıyla; levetirasetam (% 55.9), karbamazepin (% 30.6), valproik asit (% 30) ve lamotrijindi (% 14.8 hasta). Bu 4 ilacı ayrı ayrı kullanan hastalar ve kullanmayan hastalar olarak ayırdık; hepsinin EKG

özelliklerini inceledik. Hindistan’ da Haroon ve ark. çalışmasında en sık reçete edilen anti epileptik ilaç valproik asit ve ardından karbamazepindi (160). Kariyaswami ve ark. çalışmasında ise en sık reçete edilen anti epileptik ilaç yeni nesil ilaçlardan olan levetirasetamdır. Gerek monoterapi olarak gerekse de politerapi olarak valproik asit veya karbamazepin ile kombine edilerek reçetelenmiştir (161).

Çalışmamıza katılan bilinen epilepsi tanılı hastalarımızın % 55.9’ u levetirasetam kullanıyordu. Levatirasetam kullanan hastalarımızda EKG T negatifliği kullanmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha düşük oranda iken ($p = 0,017$); levetirasetam kullanan hastalarımızda EKG ST segmenti normal olma oranı kullanmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha yüksekti ($p = 0,036$). Uzun QT intervaline sahip olan hastalarımızın oranı levatirasetam kullanmayan grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aynı şekilde kalp hızı etkilerine baktığımızda kalp hızı normal olma oranı istatistiksel anlam oluşturmada da levetirasetam kullanan hastalarımızda daha yüksek bulundu. Yani derleyecek olursak levetirasetam kullanan hastalarımızda kardiyak açıdan olumsuz etkilenim oranı kullanmayanlara göre düşük kaldı, kardiyak açıdan çalışmamızda levetirasetam olumlu sonuçlar verdi. Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalar arasında görüş birliği yoktur. Aydın ve ark. çalışmasında levetirasetam tedavisi öncesi ve sonrasında EKG’ de hiçbir parametre açısından anlamlı fark görülmedi (162). Siniscalchi ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık 25 ms’lik bir QTc artışı bildirilmiştir (72). Hulhoven ve ark. randomize, plasebo ve aktif kontrollü çalışmasında levetirasetam doz artırımı ile QTc uzaması arasında istatistiksel ilişki bulunamadı (163). Levatirasetamın voltaj bağımlı blokaj özelliğinden ötürü EKG’ de değişimlere sebep olacağı düşünülse de günümüzdeki çalışmalar hala tam olarak aydınlatmaya yetmemektedir. Bizim çalışma sonuçlarımız da EKG’ de levetirasetama bağlı patolojik değişiklik olmadığını gösterdi..

Çalışmamıza katılan bilinen epilepsi tanılı hastalarımızın % 30.6’ sı karbamazepin kullanıyordu. QT interval süresi uzun olan hastalarımız karbamazepin kullanmayan grupta kullananlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sıkı, QT interval süresi normal olan hastalarımız ise karbamazepin kullanan grupta daha sıkı ($p = 0,029$). Bilinen epilepsi

tanılı 170 hastamızın % 11.2' si uzun QT' liydi ve bu hastaların 17' si karbamazepin kullanmazken yalnızca 2' si kullanmaktaydı. Ayrıca, karbamazepin kullanmayan hastalarımızda ortalama QTc süresi kullanan gruba göre istatistiksel olarak daha anlamlı yüksekti; lakin hem kullananlarda hem de kullanmayanlardaki ortalama QTc süresi normal referans aralığındaydı ($p < 0,001$). Literatüre baktığımızda anti epileptik ilaçlar içerisinde kardiyovasküler etkileşim ile ilgili en sık çalışma karbamazepine yöneliktir. Apfelbaum ve ark. acil servislere yönelik yaptığı karbamazepin toksikasyon vaka serisinde doz aşımı karbamazepin seviyesinin kalp hızı üzerinde istatistiksel anlamlı bir değişim yapmadığı görüldü (69). Ide ve ark. çalışmasında karbamazepinin negatif kronotropik özellikte olabileceği belirtildi (164). Hojer ve ark. çalışmasında ise sinüs taşikardinin karbamazepinin en sık yan etkisi olduğu; lakin toksik dozlarda sinüs bradikardi, AV bloklar ve kavşak kaçış ritimleri görülebileceği gösterildi (165). Özetle literatürde karbamazepinin kalp hızına yönelik etkisi ile ilgili net bir görüş birliği yoktur. Genel kanı terapötik doz ile toksik doz arası etki farklarının olacağıdır. Bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlı olmasa da karbamazepin tedavisi alan hastalarımızda kalp hızının normal olma eğilimi daha fazlaydı. Teh ve ark. çalışması ile Surges ve ark. çalışmasında karbamazepin ile kısa QTc aralığı arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (66, 67). Bizim çalışmamızda patolojik olarak kısa QT' den bahsedemeyiz, lakin karbamazepin kullanan hastalarımızda QTc ortalaması anlamlı olarak daha kısaydı. Amin ve ark. çalışmasında ise karbamazepin monoterapisi alan nöbet vakalarında karbamazepin ile QTc aralığı arasında istatistiksel olarak yüksek anlamlı kabul edilemeyecek bir istatistiksel ilişki bildirilmiştir (70). Tüm bu çalışmalardan çıkardığımız sonuç; karbamazepin kullanımının kardiyak etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bilhassa QTc etkisi açısından çok sayıda çalışma vardır ve karbamazepinin bilinen ilaç mekanizması QTc' ye etki etme potansiyeli barındırdığı için bu hipotezleri aydınlatıcı çok sayıda çalışma yapılmalıdır.

İstatistiksel anlam oluşturmada valproik asit kullanan hastalarımızda taşikardi oranı ve QTc süre ortalamaları kullanmayanlara göre daha fazlaydı. Aynı şekilde istatistiksel anlam oluşturmayacak derecede lamotrijin kullanan hastalarımızda QTc süre

ortalamaları kullanmayanlara göre daha fazlaydı. Her iki ilaç da voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe ederek anti epileptik etkinlik gösterir. Literatüre baktığımızda Aslan ve ark. çalışmasında valproik asit ile tedavi edilen hastaların diğerlerine göre QT süreleri daha uzun görülmüştür (73). Asoğlu ve ark. çalışmasında ise valproik asit tedavisi alan erkek hastalarda QTc süre ortalaması diğer anti epileptik ilaç kullanan hastalara göre daha yüksek çıkmıştır (166). Chavez ve ark. lamotrijin intoksitasyonu içerikli olgu sunumunda doz aşımı bir alımda EKG’ de sodyum kanal blokaj bulguları ve QT uzaması görüldü (167). Steinhoff ve ark. çalışmasında lamotrijine bağlı olarak görülen EKG değişimi istatistiksel anlamlı olarak yalnızca PR uzamasıydı (168). Gerek valproik asit gerekse de lamotrijin için elektrokardiyografik açıdan net bir kanı oluşmamış olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli oluşu ve hasta sayısının az olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık da hastaların epilepsi tanısı konmadan önceki elektrokardiyografi bilgilerine ulaşılamamasıdır. Çok merkezli, daha fazla hasta ile, bu hastalara ait dökümanite bazal elektrokardiyografilerin de incelenmesi epilepsi hastalarında elektrokardiyografi değişikliklerini ortaya koyacaktır.

7. SONUÇ

Çalışmamızda dikkat çeken sonuçları; epileptik nöbet hastalarımızda en sık görülen EKG anomalisi sinüs taşikardiydi. Uzun QT' ye sahip hasta oranımız toplum ortalamasının üzerindeydi. Status epileptikus tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarımızda diğer hastalarımıza göre kalp hızı, T negatifliği, venöz kan gazı laktat düzeyi, enfektif parametreler (lökosit sayısı, nötrofil sayısı) ve NLR daha yüksek bulundu. Monoterapi alan hastalarımızda taşikardi sıklığı ve uzun QT sıklığı politerapi alan hastalarımıza göre daha fazlaydı. Levetirasetam kullanan hastalarımızda EKG anomalilerinin oranı kullanmayanlara göre daha düşüktü. Karbamazepin kullanan hastalarımızda QTc ortalamaları anlamlı şekilde kullanmayanlara göre düşük çıktı. Valproik asit ve lamotrijinin kardiyak açıdan olumlu ya da olumsuz bir etkisi bulunamadı.

8. KAYNAKLAR

- 1) Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jun 1;5(6):a022426. doi: 10.1101/cshperspect.a022426. PMID: 26033084; PMCID: PMC4448698.
- 2) Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi: 10.1159/000503831. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852003.
- 3) Labat R. Paris, France: Académie internationale d'histoire de sciences; [Aug;2020]. 1951. *Traité Akkadien de Diagnostics et Pronostics Médicaux*.
- 4) Guekht A, Bornstein NM. Seizures after stroke. *Handb Clin Neurol*. 2012;108:569-83. doi: 10.1016/B978-0-444-52899-5.00016-2. PMID: 22939054.
- 5) Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. The causes of Epilepsy. In *Epilepsy*. Hopkins A (ed.) London: Chapman& Hill Medical; 1995:59-85.
- 6) Kotagal P, Lüders HO. Recent advances in childhood epilepsy. *Brain Dev*. 1994 Jan-Feb;16(1):1-15. doi: 10.1016/0387-7604(94)90106-6. PMID: 8059922.
- 7) Deutch AY, Roth RH, Neurotransmitters. Ed: Zigmoud MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. *Fundamentals of neuroscience*. Pp. Academic Press, Newyork,USA, 1999; 193-234.
- 8) Walton NY, Gunawan S, Treiman DM. Brain amino acid concentration changes during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *Exp Neurol*. 1990 Apr;108(1):61-70. doi: 10.1016/0014-4886(90)90008-g. PMID: 1969357.
- 9) vanDonselaar CA, Stroink H, Arts WF, DutchStudyGroup of Epilepsy in Childhood. How confident are we of the diagnosis of epilepsy? *Epilepsia* 2006; 47 Suppl1:9.
- 10) Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ (May 2003). "Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to the diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection". *Br J Gen Application* . 53 (490): 358-64. PMID 12830562 .
- 11) DeToledo JC, Lowe MR, Gonzalez J, Haddad H (August 2004). "Risk of aspiration pneumonia after an epileptic seizure: retrospective analysis of 1634 adult patients". *Epilepsy Behavior* . 5(4): 593–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.03.009 . PMID 15256199 .
- 12) Olsen TS, Høgenhaven H, Thage O. Epilepsy after stroke. *Neurology*. 1987 Jul;37(7):1209-11. doi: 10.1212/wnl.37.7.1209. PMID: 3601084.
- 13) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26. PMID: 20196795.

- 14) Gastaut H, Gastaut JL. Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia*. 1976 Sep;17(3):325-36. doi: 10.1111/j.1528-1157.1976.tb03411.x. PMID: 824125.
- 15) Devous MD Sr. Single-photon emission computed tomography in neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005 Apr;2(2):237-49. doi: 10.1602/neurorx.2.2.237. PMID: 15897948; PMCID: PMC1064989.
- 16) Horsely V. An address on the origin and place of epileptic disorder. *BrMed J*. 1892; 1 :693–6.
- 17) Chugani DC, Chugani HT. New directions in PET neuroimaging for neocortical epilepsy. *Adv Neurol*. 2000;84:447-56. PMID: 11091887.
- 18) Engel J Jr, Brown WJ, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC, Crandall PH. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol*. 1982 Dec;12(6):518-28. doi: 10.1002/ana.410120604. PMID: 6984318.
- 19) Mathieson G. Pathology of temporal lobe foci. In: Penry JK, Daly DD, editors. *Complex partial seizures and their treatment*. New York: RavenPress; 1975 p. 163–85.
- 20) Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R, Yaghmai F, Faught E, Gallagher B, Snead OC. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):681-7. doi: 10.1212/wnl.43.4.681. PMID: 8469322.
- 21) Kuzniecky R, Garcia JH, Faught E, Morawetz RB. Cortical dysplasia in TLE: MRI correlations. *Ann Neurol*. 1991; 29 :293–8.
- 22) Pachori RB, Patidar S. Epileptic seizure classification in EEG signals using second-order difference plot of intrinsic mode functions. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014 Feb;113(2):494-502. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.11.014. Epub 2013 Dec 7. PMID: 24377902.
- 23) Chen H, Koubeissi MZ. Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Apr;25(2):431-453. doi: 10.1212/CON.0000000000000705. PMID: 30921017.
- 24) Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jan;86(1):75-7. doi: 10.1016/0013-4694(93)90069-8. PMID: 7678394.
- 25) Zacharaki EI, Mporas I, Garganis K, Megalooikonomou V. Spike pattern recognition by supervised classification in low dimensional embedding space. *Brain Inform*. 2016 Jun;3(2):73-83. doi: 10.1007/s40708-016-0044-4. Epub 2016 Mar 16. PMID: 27747608; PMCID: PMC4883172.
- 26) Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Dec 9;4(1):48-56. doi: 10.1136/svn-2018-000175. PMID: 31105979; PMCID: PMC6475084.
- 27) Horváth L, Fekete I, Molnár M, Válczy R, Márton S, Fekete K. The Outcome of Status Epilepticus and Long-Term Follow-Up. *Front Neurol*. 2019 Apr 26;10:427. doi: 10.3389/fneur.2019.00427. PMID: 31105639; PMCID: PMC6498966.
- 28) Peng P, Peng J, Yin F, Deng X, Chen C, He F, Wang X, Guang S, Mao L. Ketogenic Diet as a Treatment for Super-Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Front Neurol*. 2019 Apr 26;10:423. doi: 10.3389/fneur.2019.00423. PMID: 31105638; PMCID: PMC6498987.

- 29) Ramos AB, Cruz RA, Villemarette-Pittman NR, Olejniczak PW, Mader EC Jr. Dexamethasone as Abortive Treatment for Refractory Seizures or Status Epilepticus in the Inpatient Setting. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019 Jan-Dec;7:2324709619848816. doi: 10.1177/2324709619848816. PMID: 31104535; PMCID: PMC6537247.
- 30) Won SY, Dubinski D, Sautter L, Hattingen E, Seifert V, Rosenow F, Freiman T, Strzelczyk A, Konczalla J. Seizure and status epilepticus in chronic subdural hematoma. *Acta Neurol Scand.* 2019 Sep;140(3):194-203. doi: 10.1111/ane.13131. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31102548.
- 31) Matricardi S, Canafoglia L, Ardisson A, Moroni I, Ragona F, Ghezzi D, Lamantea E, Nardocci N, Franceschetti S, Granata T. Epileptic phenotypes in children with early-onset mitochondrial diseases. *Acta Neurol Scand.* 2019 Sep;140(3):184-193. doi: 10.1111/ane.13130. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31102535.
- 32) Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2018 Jan;46(1):138-145. doi: 10.1097/CCM.0000000000002843. PMID: 29099419.
- 33) Devinsky O, Bundock E, Hesdorffer D, Donner E, Moseley B, Cihan E, Hussain F, Friedman D. Resolving ambiguities in SUDEP classification. *Epilepsia.* 2018 Jun;59(6):1220-1233. doi: 10.1111/epi.14195. Epub 2018 May 23. PMID: 29791724.
- 34) Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, Boon P, Crespel A, Dworetzky BA, Høgenhaven H, Lerche H, Maillard L, Malter MP, Marchal C, Murthy JM, Nitsche M, Pataria E, Rabben T, Rheims S, Sadzot B, Schulze-Bonhage A, Seyal M, So EL, Spitz M, Szucs A, Tan M, Tao JX, Tomson T. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2013 Oct;12(10):966-77. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24012372.
- 35) 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 Mar;60(3):297-300. doi: 10.1136/jnnp.60.3.297. PMID: 8609507; PMCID: PMC1073853.
- 36) Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology.* 2017 Jul 11;89(2):170-177. doi: 10.1212/WNL.0000000000004094. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28592455.
- 37) Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A; ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia.* 2011 Jun;52(6):1150-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x. Epub 2011 Jan 28. PMID: 21671925.
- 38) Appleton RE. Mortality in paediatric epilepsy. *Arch Dis Child.* 2003 Dec;88(12):1091-4. doi: 10.1136/ad.88.12.1091. PMID: 14670777; PMCID: PMC1719402.
- 39) Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology.* 2020 Jan 28;94(4):e419-e429. doi:

10.1212/WNL.00000000000008741. Epub 2019 Dec 12. Erratum in: *Neurology*. 2020 Mar 10;94(10):459. PMID: 31831600; PMCID: PMC7079690.

40) Goldman AM. Mechanisms of sudden unexplained death in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2015 Apr;28(2):166-74. doi: 10.1097/WCO.0000000000000184. PMID: 25734955; PMCID: PMC5034868.

41) Chahal CAA, Salloum MN, Alahdab F, Gottwald JA, Tester DJ, Anwer LA, So EL, Murad MH, St Louis EK, Ackerman MJ, Somers VK. Systematic Review of the Genetics of Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Potential Overlap With Sudden Cardiac Death and Arrhythmia-Related Genes. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 7;9(1):e012264. doi: 10.1161/JAHA.119.012264. Epub 2019 Dec 21. PMID: 31865891; PMCID: PMC6988156

42) Bagnall RD, Crompton DE, Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017 Jul 20;8:348. doi: 10.3389/fneur.2017.00348. PMID: 28775708; PMCID: PMC5517398.

43) Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord*. 2017 Mar 1;19(1):1-9. doi: 10.1684/epd.2017.0891. PMID: 28218059.

44) Esen Melez İ, Arslan MN, Melez DO, Şanlı AN, Koç S. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Retrospective Autopsy Study of 112 Epileptic Patients. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017 Sep;54(3):225-233. doi: 10.5152/npa.2016.14863. Epub 2016 Mar 18. PMID: 29033634; PMCID: PMC5630100.

45) Kassahun G, Moges G, Demessie Y. Assessment of Patients' Adherence to Antiepileptic Medications at Dessie Referral Hospital, Chronic Follow-Up, South Wollo, Amhara Region, North East Ethiopia. *Neurol Res Int*. 2018 Sep 9;2018:5109615. doi: 10.1155/2018/5109615. PMID: 30271635; PMCID: PMC6151205.

46) Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Park EL, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul-Aug;18(4):269-278. doi: 10.5698/1535-7597.18.4.269. PMID: 30254528; PMCID: PMC6145395.

47) Karceski S. Pregnancy, anti-seizure medications, and seizures. *Neurology*. 2018 Sep 25;91(13):e1271-e1274. doi: 10.1212/WNL.00000000000006231. PMID: 30249683.

48) Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020 May 15;168:107966. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966. Epub 2020 Jan 14. PMID: 32120063.

49) Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Sep;41(3):336-351. doi: 10.1002/npr2.12196. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34296824; PMCID: PMC8411307.

- 50) Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 15;12(12):CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Apr 1;4:CD011412. PMID: 29243813; PMCID: PMC6486134.
- 51) Li ZR, Wang CY, Zhu X, Jiao Z. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Mar;60(3):305-318. doi: 10.1007/s40262-020-00963-2. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33447943.
- 52) Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct;29(1):13-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23911354; PMCID: PMC3775962.
- 53) Gupta M. Levetiracetam-induced leukocytoclastic vasculitis. *Indian J Pharmacol*. 2017 Jan-Feb;49(1):124-126. doi: 10.4103/0253-7613.201020. PMID: 28458437; PMCID: PMC5351226.
- 54) Jansen AC, Andermann E. Progressive Myoclonus Epilepsy, Lafora Type. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Dec 28, 2007.
- 55) Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 08;2:CD003032.
- 56) Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 7;4(4):CD003277. doi: 10.1002/14651858.CD003277.pub4. PMID: 33825230; PMCID: PMC8095011.
- 57) Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigeveno F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018 Dec;63:17-25. doi: 10.1016/j.seizure.2018.10.016. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30391662.
- 58) Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019 Apr;32(2):246-252. doi: 10.1097/WCO.0000000000000659. PMID: 30664067.
- 59) Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs*. 2018 Sep;78(14):1433-1442. doi: 10.1007/s40265-018-0964-9. PMID: 30178160; PMCID: PMC6182468.
- 60) Rugg Gunn, Fergus J. ve Diana Holdright. "Epilepsy and heart." *English Cardiology Journal* 17.5 (2010): 223-229.
- 61) Schuele SU. Effects of seizures on cardiac function. *J Clin Neurophysiol*. 2009 Oct;26(5):302-8. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181b7f13b. PMID: 19752744.
- 62) Hesdorffer DC, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. Potential role of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):113-9. doi: 10.1007/s40263-012-0006-1. PMID: 23109241.

- 63) Pack AM. SUDEP: What Are the Risk Factors? Do Seizures or Antiepileptic Drugs Contribute to an Increased Risk? *Epilepsy Curr.* 2012 Jul;12(4):131-2. doi: 10.5698/1535-7511-12.4.131. PMID: 22936881; PMCID: PMC3423210.
- 64) Ryvlin P, Montavont A, Kahane P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr Opin Neurol.* 2006 Apr;19(2):194-9. doi: 10.1097/01.wco.0000218238.90711.f4. PMID: 16538096.
- 65) Ryu HU, Hong JP, Han SH, Choi EJ, Song JH, Lee SA, Kang JK. Seizure Frequencies and Number of Anti-epileptic Drugs as Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *J Korean Med Sci.* 2015 Jun;30(6):788-92. doi: 10.3346/jkms.2015.30.6.788. Epub 2015 May 13. PMID: 26028933; PMCID: PMC4444481.
- 66) Teh HS, Tan HJ, Loo CY, Raymond AA. Short QTc in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Med J Malaysia.* 2007 Jun;62(2):104-8. PMID: 18705439.
- 67) Surges R, Scott CA, Walker MC. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology.* 2010 Feb 2;74(5):421-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc706. PMID: 20124208; PMCID: PMC2872619.
- 68) Matteoli S, Trappolini M, Curione M, Fanari F, Borgia MC, Puletti M. Effetti della carbamazepina sull'eccitoconduzione cardiaca in soggetti giovani: studio seriato con ECG-dinamico [Effects of carbamazepine on heart conduction in young patients: a serial study using ambulatory ECG]. *G Ital Cardiol.* 1994 Apr;24(4):391-7. Italian. PMID: 8056214.
- 69) Apfelbaum JD, Caravati EM, Kerns WP 2nd, Bossart PJ, Larsen G. Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity. *Ann Emerg Med.* 1995 May;25(5):631-5. doi: 10.1016/s0196-0644(95)70176-1. PMID: 7741340.
- 70) Amin OSM, Shwanni SS, Noori SF, Hasan AM. Carbamazepine and the QTc interval: any association? *Neurology Asia.* 2010;15:119–123.
- 71) Celik IE, Akyel A, Colgecen M, Ozeke O. A rare cause of 2:1 atrioventricular block: carbamazepine. *Am J Emerg Med.* 2015 Oct;33(10):1541.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2015.07.055. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26306438.
- 72) Siniscalchi A, Scaglione F, Sanzaro E, Iemolo F, Albertini G, Quirino G, Manes MT, Gratteri S, Mercuri NB, De Sarro G, Gallelli L. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. *Clin Drug Investig.* 2014 Dec;34(12):879-86. doi: 10.1007/s40261-014-0243-9. PMID: 25385363.
- 73) Aslan, K.; Deniz, A.; Demir, T.; Karaaslan, B.; Bozdemir, H. Is cardiac repolarization time different between epilepsy patients on antiepileptic drugs and healthy subjects? *J. Turk. Chapter ILAE* **2018**, 24, 15–20.

- 74) Seyal M, Pascual F, Lee CY, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia*. 2011 Nov;52(11):2105-11. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03262.x. Epub 2011 Sep 11. PMID: 21906052; PMCID: PMC3203996.
- 75) Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, Johnson JN, Ackerman MJ, Britton J. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy Res*. 2011 Aug;95(3):237-45. doi: 10.1016/j.eplesyres.2011.04.005. Epub 2011 May 10. PMID: 21561737.
- 76) Kändler L, Fiedler A, Scheer K, Wild F, Frick U, Schneider P. Early post-convulsive prolongation of QT time in children. *Acta Paediatr*. 2005 Sep;94(9):1243-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02083.x. PMID: 16278992.
- 77) Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, Belluzzo M, Seldenrijk A, Penninx BW, Sander JW, Tan HL, Thijs RD. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Mar;86(3):309-13. doi: 10.1136/jnnp-2014-307772. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946773; PMCID: PMC4345521.
- 78) Shah AJ, Bhosale A, Bangar P, Jain A, Toadkar J, Rawat S, Kerkar PG. QTc interval in idiopathic epilepsy. *J Assoc Physicians India*. 2005 Jun;53:577-8. PMID: 16121820.
- 79) Kishk NA, Sharaf Y, Ebraheim AM, Baghdady Y, Alieldin N, Afify A, Eldamaty A. Interictal cardiac repolarization abnormalities in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Feb;79:106-111. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.028. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29274604.
- 80) Yeni SN. Epilepsi Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics* 2008; 1(2): 9-16.
- 81) Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia*. 1992 May-Jun;33(3):450-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb01690.x. PMID: 1592018.
- 82) Sawhney IM, Lekhra OP, Shashi JS, Prabhakar S, Chopra JS. Evaluation of epilepsy management in a developing country: a prospective study of 407 patients. *Acta Neurol Scand*. 1996 Jul;94(1):19-23. doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00033.x. PMID: 8874588.
- 83) Koul R, Razdan S, Motta A. Prevalence and pattern of epilepsy (Lath/Mirgi/Laran) in rural Kashmir, India. *Epilepsia*. 1988 Mar-Apr;29(2):116-22. doi: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb04406.x. PMID: 3258235.
- 84) M.P. Navarro-Pérez, A. Vilorio-Alebesque, E. Garcés-Antón, M. Marín-Gracia, A. García-Noain, S. Santos-Lasaosa, J.A. Mauri-Llerda[REV NEUROL 2021;72:419-425] PMID: 34109997DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7212.2020590>
- 85) Honavar AG, Anuranjana A, Markose AP, Dani K, Yadav B, Abhilash KPP. Profile of patients presenting with seizures as emergencies and immediate noncompliance to antiepileptic medications. *J Family Med Prim Care*. 2019 Dec 10;8(12):3977-3982. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_864_19. PMID: 31879646; PMCID: PMC6924224.

- 86) Gajate-García V, Gutiérrez-Viedma Á, Romeral-Jiménez M, Serrano-García I, Parejo-Carbonell B, Montalvo-Moraleda T, Valls-Carbó A, García-Morales I. Seizures in the Emergency Department: Clinical and diagnostic data from a series of 153 patients. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Jun 18;S0213-4853(20)30047-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.02.007. Epub ahead of print. PMID: 32565035.
- 87) Suna N, Suna I, Gutmane E, Kande L, Karelis G, Viksna L, Folkmanis V. Electrocardiographic Abnormalities and Mortality in Epilepsy Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2021 May 16;57(5):504. doi: 10.3390/medicina57050504. PMID: 34065703; PMCID: PMC8156797.
- 88) Dickson JM, Taylor LH, Shewan J, Baldwin T, Grünewald RA, Reuber M. *BMJ Open*. 2016 Feb 23;6(2):e010573. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010573. PMID: 26908532
- 89) Fernández Alonso C, Alonso Avilés R, Liñán López M, González Martínez F, Fuentes Ferre M, Gros Bañeres B; ACESUR. Differences in emergency department care of adults with a first epileptic seizure versus a recurrent seizure: a study of the ACESUR (Acute Epileptic Seizures in the Emergency Department) registr. *Emergencias*. 2019 Abr;31(2):91-98. English, Spanish. PMID: 30963736.
- 90) Huang CW, Hsieh YJ, Pai MC, Tsai JJ, Huang CC. Nonketotic hyperglycemia-related epilepsy partialis continua with ictal unilateral parietal hyperperfusion. *Epilepsia*. 2005 Nov;46(11):1843-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00285.x. PMID: 16302867.
- 91) Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am*. 1998 Jul;82(4):721-38. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70021-3. PMID: 9706118.
- 92) Singh BM, Strobos RJ. Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. *Ann Neurol*. 1980 Aug;8(2):155-60. doi: 10.1002/ana.410080205. PMID: 6775582.
- 93) Jessica Sop, Jessica Rogers, Nnennaya Opara, Alfred Tager, Scott Dean, Mark L Gustafson. *medRxiv* 2022.02.04.22270161; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.04.22270161>
- 94) Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med*. 1977 Oct 13;297(15):796-9. doi: 10.1056/NEJM197710132971502. PMID: 19702.
- 95) Brivet F, Bernardin M, Cherin P, Chalas J, Galanaud P, Dormont J. Hyperchloremic acidosis during grand mal seizure lactic acidosis. *Intensive Care Med*. 1994;20(1):27-31. doi: 10.1007/BF02425050. PMID: 8163754.
- 96) Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060.

- 97) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991 Jul-Aug;32(4):429-45. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x. PMID: 1868801..
- 98) Temkin NR, Davis GR. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia*. 1984 Aug;25(4):450-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1984.tb03442.x. PMID: 6745217.
- 99) Novakova B, Harris PR, Ponnusamy A, Reuber M. The role of stress as a trigger for epileptic seizures: a narrative review of evidence from human and animal studies. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):1866-76. doi: 10.1111/epi.12377. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24117321.
- 100) McKee HR, Privitera MD. Stress as a seizure precipitant: Identification, associated factors, and treatment options. *Seizure*. 2017 Jan;44:21-26. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.009. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28063791.
- 101) Lang JD, Taylor DC, Kasper BS. Stress, seizures, and epilepsy: Patient narratives. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:163-172. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.005. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29414547.
- 102) Gyimesi C, Bóné B, Tóth M, Horváth R, Komoly S, Janszky J. Antiepileptikumok alkalmazása az epilepszia kezelésében és hatásosságuk követése [Antiepileptic drugs in treatment of epilepsy and follow up of their efficacy]. *Ideggyogy Sz*. 2013 Mar 30;66(3-4):76-88. Hungarian. PMID: 23750423.
- 103) Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, Dang N, Tripathi M. Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure*. 2013 Nov;22(9):743-7. doi: 10.1016/j.seizure.2013.05.018. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23806632.
- 104) Onat F, Eflkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Bora Ç, Yeni SN, Gürses C (editörler). *Epilepsi*. (İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2008:595-607.
- 105) Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol*. 2004 Oct;3(10):618-21. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00882-8. PMID: 15380158.
- 106) Mercadé Cerdá JM, López Gonzalez FJ, Serrano Castro P, Castro Vilanova MD, Campos Blanco DM, Querol Pascual MR; en representación del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN. Observational multicentre study into the use of antiepileptic drugs in Spanish neurology consultations. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Mar;35(2):115-125. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2018.01.011. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29530436.
- 107) Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):725-37. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02479.x. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20067509.
- 108) Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure*. 2010 Oct;19(8):455-60. doi: 10.1016/j.seizure.2010.07.008. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20688543.
- 109) Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1727-32. doi: 10.1212/wnl.42.9.1727. PMID: 1513461.

- 110)** Bateman LM, Spitz M, Seyal M. Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: report on two deaths in video-EEG-monitored patients. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):916-20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02513.x. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20132291.
- 111)** Zare M, Salari M, Tajmiriahi M, Saadatnia M, Norouzi R. *J Res Med Sci*. 2013 March;18(Ek 1):S32-4. PMID: 23961281
- 112)** Stöllberger C, Sauerberg M, Finsterer J. Immediate versus delayed detection of Takotsubo syndrome after epileptic seizures. *J Neurol Sci*. 2019 Feb 15;397:42-47. doi: 10.1016/j.jns.2018.12.005. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30583237.
- 113)** Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res*. 2002 Dec;52(2):117-27. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00215-2. PMID: 12458028.
- 114)** 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 Aug;43(8):847-54. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.37801.x. PMID: 12181003.
- 115)** Asadollahi M, Shahidi M, Ramezani M, Sheibani M. *Seizure*. 2019 Jul;69:7-10. doi: 10.1016/j.seizure.2018.07.002. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30952092
- 116)** Gomes JA, El-Sherif N. Atrioventricular block. Mechanism, clinical presentation, and therapy. *Med Clin North Am*. 1984 Jul;68(4):955-67. doi: 10.1016/s0025-7125(16)31108-7. PMID: 6381931.
- 117)** Bexton RS, Camm AJ. First degree atrioventricular block. *Eur Heart J*. 1984 Mar;5 Suppl A:107-9. doi: 10.1093/eurheartj/5.suppl_a.107. PMID: 6373267.
- 118)** Devinsky O, Pacia S, Tatambhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: a case report and literature review. *Neurology*. 1997 Jun;48(6):1712-4. doi: 10.1212/wnl.48.6.1712. PMID: 9191793.
- 119)** Tavares JG, Vasques ER, Arida RM, Cavaleiro EA, Cabral FR, Torres LB, Menezes-Rodrigues FS, Jurkiewicz A, Caricati-Neto A, Godoy CM, Gomes da Silva S. *Braz J Med Biol Res*. 2015 Feb;48(2):140-5. doi: 10.1590/1414-431X20144311. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25590352
- 120)** Surges R, Adjei P, Kallis C, Erhuero J, Scott CA, Bell GS, Sander JW, Walker MC. Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2010 Feb;51(2):233-42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02330.x. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19817816.
- 121)** Maram Samy Nasef, Ahmed Abdelmonem Gaber, Yousry Aboelnaga Abdelhamid, Islam Bastawy, Salem Taha Abdelhady & Mona Mokhtar Wahid el din *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* volume 57, Article number: 6 (2021).
- 122)** Brotherstone R, Blackhall B, McLellan A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. *Epilepsia*. 2010 Feb;51(2):221-32. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02281.x. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19732135.

- 123) Guerrier K, Kwiatkowski D, Czosek RJ, Spar DS, Anderson JB, Knilans TK. Short QT Interval Prevalence and Clinical Outcomes in a Pediatric Population. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1460-4. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003256. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26386018.
- 124) Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Łoskot G, Łoskot M, Weglarz L, Hollek A, Szydlowski L. Challenges of diagnosis of long-QT syndrome in children. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Sep;30(9):1168-70. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00832.x. PMID: 17725765.
- 125) Kılıc TY, Yesilaras M, Atilla OD, Sever M, Aksay E. Can venous blood gas analysis be used for predicting seizure recurrence in emergency department? *World J Emerg Med*. 2014;5(3):187-91. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.03.005. PMID: 25225582; PMCID: PMC4163810.
- 126) Kämppi L, Puolakka T, Ritvanen J, Tuppurainen K, Pääkilä J, Kuisma M, Peltola J. *Eur J Neurol*. 2023 Mar 28. doi: 10.1111/ene.15800. Online ahead of print. PMID: 36974739
- 127) Dickson JM, Jacques R, Reuber M, Hick J, Campbell MJ, Morley R, Grünewald RA. *BMJ Open*. 2018 Oct 21;8(10):e023352. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023352. PMID: 30344177
- 128) Parameswaran M. Iyer, Patricia H. McNamara, Margaret Fitzgerald, Liam Smyth, Christopher Dardis, Tania Jawad, Patrick K. Plunkett, Colin P. Doherty *Epilepsy Res Treat*. 2012; 2012: 273175. Published online 2012 May 29. doi: 10.1155/2012/273175 PMCID: PMC3420717
- 129) Boggs JG, Painter JA, DeLorenzo RJ. *Epilepsy Res*. 1993 Jan;14(1):87-94. doi: 10.1016/0920-1211(93)90077-k. PMID: 8449182
- 130) Hocker S, Prasad A, Rabinstein AA. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):518-22. doi: 10.1111/epi.12017. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23157562
- 131) Chinardet P, Gilles F, Cochet H, Chelly J, Quenot JP, Jacq G, Soulier P, Lesieur O, Beuret P, Holleville M, Bruel C, Bailly P, Sauneuf B, Sejourne C, Galbois A, Fontaine C, Perier F, Pichon N, Arrayago M, Mongardon N, Schnell D, Lascarrou JB, Convers R, Legriel S. *Crit Care Med*. 2023 Mar 1;51(3):388-400. doi: 10.1097/CCM.0000000000005768. Epub 2022 19 December. PMID: 36533915
- 132) Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018 May 15;15(1):144. doi: 10.1186/s12974-018-1192-7. PMID: 29764485; PMCID: PMC5952578.
- 133) Sohn HS, Kim SK, Lee SY. Inflammatory markers associated with seizures. *Epileptic Disord*. 2016 Mar;18(1):51-7. doi: 10.1684/epd.2016.0794. PMID: 26806580.
- 134) Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jun;71(6):570-5. doi: 10.4065/71.6.570. PMID: 8642886.
- 135) Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner RG, Kakooza-Mwesige A, Ae-Ngibise K, Owusu-Agyei S, Masanja H, Kamuyu G, Odhiambo R, Chengo E, Sander JW, Newton CR; SEEDS group. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):253-63. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70003-6. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23375964; PMCID: PMC3581814.

- 136)** Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Jul;53(7):600-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03928.x. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21518343.
- 137)** Wijdicks EF, Hubmayr RD. Acute acid-base disorders associated with status epilepticus. *Mayo Clin Proc*. 1994 Nov;69(11):1044-6. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61370-6. PMID: 7967756.
- 138)** Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, Yilmaz N, Kose S. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021 Feb;91:107285. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107285. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33348293; PMCID: PMC7833970.
- 139)** Lucijanac M, Galusic D, Krecak I, Sedinic M, Soric E, Holik H, Perisa V, Moric Peric M, Zekanovic I, Stoos-Veic T, Kusec R. C reactive protein to albumin ratio as prognostic marker in primary and secondary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec;61(12):2969-2974. doi: 10.1080/10428194.2020.1789627. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32654566.
- 140)** Kocatürk M, Kocatürk Ö. Assessment of relationship between C-reactive protein to albumin ratio and 90-day mortality in patients with acute ischaemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(3):205-211. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0020. Epub 2019 May 30. PMID: 31145464.
- 141)** Shibutani M, Nagahara H, Fukuoka T, Iseki Y, Matsutani S, Wang EN, Maeda K, Hirakawa K, Ohira M. Prognostic Significance of the C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Trifluridine/Thymidine Phosphorylase Inhibitor as Later-line Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2019 Feb;39(2):1051-1057. doi: 10.21873/anticancer.13212. PMID: 30711994.
- 142)** Li YJ, Yang X, Zhang WB, Yi C, Wang F, Li P. Clinical implications of six inflammatory biomarkers as prognostic indicators in Ewing sarcoma. *Cancer Manag Res*. 2017 Sep 28;9:443-451. doi: 10.2147/CMAR.S146827. PMID: 29033609; PMCID: PMC5628701.
- 143)** Bozali G, Kose A, Babus SB, Kaleağası SH, Temel GO. Characteristics of the patients who admitted to the emergency department with seizures and the factors affecting the frequency of admission. *Neurosciences (Riyadh)*. 2021 Apr;26(2):163-170. doi: 10.17712/nsj.2021.2.20200092. PMID: 33814369; PMCID: PMC8024132.
- 144)** Jaychandran R, Chaitanya G, Satishchandra P, Bharath RD, Thennarasu K, Sinha S. Monitoring peri-ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Res*. 2016 Sep;125:10-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.05.013. Epub 2016 May 31. PMID: 27300719.
- 145)** Jardine DL, Crozier IG, Ikram H, Anderson TJ. Paroxysmal hypertension during a complex partial seizure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jul;71(1):132-3. doi: 10.1136/jnnp.71.1.132. PMID: 11439967; PMCID: PMC1737472.

- 146)** Cerullo A, Tinuper P, Provini F, Contin M, Rosati A, Marini C, Cortelli P. Autonomic and hormonal ictal changes in gelastic seizures from hypothalamic hamartomas. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Nov;107(5):317-22. doi: 10.1016/s0013-4694(98)00074-1. PMID: 9872433.
- 147)** Kayhan A, Korkmaz TS, Baran O, Kemerdere R, Yeni SN, Tanriverdi T. Preoperative Systemic Inflammatory Markers in Different Brain Pathologies: An Analysis of 140 Patients. *Turk Neurosurg.* 2019;29(6):799-803. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.24244-18.2. PMID: 30649826.
- 148)** Zheng SH, Huang JL, Chen M, Wang BL, Ou QS, Huang SY. Diagnostic value of preoperative inflammatory markers in patients with glioma: a multicenter cohort study. *J Neurosurg.* 2018 Sep;129(3):583-592. doi: 10.3171/2017.3.JNS161648. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099300.
- 149)** Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *BMC Cancer.* 2015 Sep 4;15:617. doi: 10.1186/s12885-015-1629-7. PMID: 26341881; PMCID: PMC4559944.
- 150)** Güneş M, Büyükgöl H. Relationship between generalized epileptic seizure and neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and neutrophil mediated inflammation. *Int J Neurosci.* 2020 Nov;130(11):1095-1100. doi: 10.1080/00207454.2020.1722662. Epub 2020 Feb 6. PMID: 31983256.
- 151)** Eroglu T., Aydin Turkoglu S., Bolac E. S., Yildiz S., Yildiz N. Hemogram parameters in epilepsy may be indicators of chronic inflammation and hypoxemia. *Journal of Neurology and Clinical Neuroscience .* 2017;1(1):17–20.
- 152)** Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:117-24. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00323.x. PMID: 16302885.
- 153)** Harms SL, Eberly LE, Garrard JM, Hardie NA, Bland PC, Leppik IE. Prevalence of appropriate and problematic antiepileptic combination therapy in older people in the nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Jun;53(6):1023-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53323.x. PMID: 15935028.
- 154)** Shorvon SD, Reynolds EH. Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *Br Med J.* 1977 Jun 25;1(6077):1635-7. doi: 10.1136/bmj.1.6077.1635. PMID: 406001; PMCID: PMC1607741.
- 155)** Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia.* 1997 May;38(5):570-5. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01142.x. PMID: 9184603.
- 156)** Krishnan V, Krishnamurthy KB. Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Oct;29(1):240-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.07.021. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23992874.
- 157)** Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a

prospective cohort study. *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):519-25. doi: 10.1212/wnl.56.4.519. PMID: 11222798.

158) Bengleil et al. (2022) Hematological consequences of antiepileptic drug therapy among children with epilepsy. *Mediterr J Pharm Pharm Sci*. 2 (1): 46-54. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6399498>

159) Tolou Ghamari Z, Mehavari Habibabadi J, Palizban A A. Evidence-Based Pharmacotherapy of Epilepsy. *Arch Neurosci*. 2015;2(1):e18468. <https://doi.org/10.5812/archneurosci.18468>.

160) Haroon A, Tripathi M, Khanam R, Vohora D. Antiepileptic drugs prescription utilization behavior and direct costs of treatment in a national hospital of India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Oct;15(4):289-93. doi: 10.4103/0972-2327.104338. PMID: 23349595; PMCID: PMC3548368.

161) Kariyawasam SH, Bandara N, Koralagama A, Senanayake S. Challenging epilepsy with antiepileptic pharmacotherapy in a tertiary teaching hospital in Sri Lanka. *Neurol India*. 2004 Jun;52(2):233-7. PMID: 15269479.

162) Aydin H, Korkut O. Effect of levetiracetam therapy on electrocardiographic parameters. *Arch Pediatr*. 2023 Apr;30(3):149-152. doi: 10.1016/j.arcped.2022.11.002. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36473752.

163) Hulhoven R, Rosillon D, Bridson WE, Meeus MA, Salas E, Stockis A. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover study. *Clin Ther*. 2008 Feb;30(2):260-70. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.02.002. PMID: 18343264.

164) Ide A, Kamijo Y. Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level. *Intern Med*. 2007;46(9):627-9. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6280. Epub 2007 May 1. PMID: 17473503.

165) Hojer J, Malmlund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31:449-458.

166) Asoğlu R, Özdemir M, Aladağ N, Asoğlu E. Evaluation of Cardiac Repolarization Indices in Epilepsy Patients Treated with Carbamazepine and Valproic Acid. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 6;56(1):20. doi: 10.3390/medicina56010020. PMID: 31935975; PMCID: PMC7022319.

167) Chavez P, Casso Dominguez A, Herzog E. Evolving Electrocardiographic Changes in Lamotrigine Overdose: A Case Report and Literature Review. *Cardiovasc Toxicol*. 2015 Oct;15(4):394-8. doi: 10.1007/s12012-014-9300-0. PMID: 25448877.

168) Steinhoff BJ, Stodieck SR, Tiecks FP, Wedel R, Polatschek B. Kardiale Nebenwirkungen und EKG-Veränderungen unter Lamotrigin?--Eine klinische Untersuchung [Cardiac side effects and ECG changes with lamotrigine?--A clinical study]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr (1985)*. 1994;145(3):8-12. German. PMID: 7533939.

