



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

POST-COVID DÖNEMDE EPİLEPSİ
HASTALARINDAKİ NÖBET SIKLIĞI VE EEG
DEĞİŞİKLİKLERİ

Dr. İldem Garanti Maldar

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

POST-COVID DÖNEMDE EPİLEPSİ
HASTALARINDAKİ NÖBET SIKLIĞI VE EEG
DEĞİŞİKLİKLERİ

Dr. İldem Garanti Maldar

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Pınar Titiz
(Tıpta Uzmanlık Tezi)

ANKARA/2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR.....	71
ÖZGEÇMİŞ	80
EKLER.....	83

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin büyük kısmında kıymetli bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zeynep Neşe Öztekin'e,

Tez hazırlama sürecinde olduğu kadar eğitimim süresince de değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, manevi desteğini her zaman hissettiğim, hekimliğini örnek aldığım kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe Pınar Titiz'e,

Hem eğitimim boyunca hem de tez sürecimde desteklerini esirgemeyen, çok şey öğrendiğim hocalarım Doç. Dr. Güray Koç'a, Doç. Dr. Mehmet İlker Yön'e, Doç. Dr. Abidin Erdal'a ve Doç. Dr. Şadiye Gümüşyayla'ya,

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde eğitimimi sürdürdüğüm dönem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin değerli eğitim ve idari sorumlusu Prof. Dr. Hesna Bektaş'a ve tüm eğitim görevlileri ile uzman hekimlerine,

Özellikle asistanlığımın ilk yılını geçirdiğim Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, ardından Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, her birini tanımaktan ayrı ayrı mutluluk duyduğum, dostlukları kıymetli tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini daima yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde sonsuz emek, özveri ve fedakarlıkların sahibi canım annem Tülay Garanti ve babam Kemal Garanti'ye, biricik ablam Tanem Garanti'ye, benim için bir kardeşten farksız olan arkadaşlarım Nejla Erçal'a ve Pelin Ulukan'a ve doğduğu günden beri hayatıma neşe katan yeğenim Aras Batunlu'ya,

Hayatlarımızın birleştiği ilk günden itibaren sevgi ve desteğini her daim yanımda hissettiğim değerli eşim Barış Maldar'a

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İldem GARANTİ MALDAR

Ankara, 2023

KISALTMALAR

ACE-2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
Ach	: Asetilkolin
ANİ	: Antinöbet İlaç
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CASPR2	: Contactin-associated protein-like 2
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin ven trombozu
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
GABA	: Gama aminobütirik asit
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
HSYS	: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi
IBE	: Uluslararası Epilepsi Bürosu
IL-8	: İnterlökin-8
ILAE	: International League Against Epilepsy
LGI1	: Leucine-rich glioma-inactivated 1
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MIS-C	: Multisystem inflammatory syndrome in children
MTLE	: Mezial temporal lob epilepsisi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin

NMDA	: N-methyl-D-aspartate
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PNEN	: Psikojen non-epileptik nöbet
PTE	: Pulmoner tromboemboli
RNA	: Ribonükleik asit
RNS	: Responsive neurostimulation
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SPECT	: Single photon emission computed tomography
SPSS v23	: Statistical Package for Social Sciences program version 23
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEM	: Video elektroensefalografi
VNS	: Vagal nerve stimulation
VTE	: Venöz tromboemboliler

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
2.1. Birinci Basamak Nöbet Önleyici İlaçlar	20
2.2. Uzun dönemde ortaya çıkan COVID-19 komplikasyonları.....	29
4.1. Bireylere ait Demografik Bilgiler	41
4.2. Klinik Bilgiler Dağılımı	42
4.3. Epilepsi Durumu Dağılımı	43
4.4. Bireylere ait Hastane Yatışı Dağılımı.....	43
4.5. Bireylerin COVID-19 Geçirme Yılları Dağılımı	43
4.6. Nöbet Sıklığı Dağılımı	44
4.7. Bireylerin COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı Durumu.....	44
4.8. Bireylerin COVID-19 Sonrası Nöbet Şiddet Durumu	44
4.9. Bireylerin COVID-19 Hastalığı Sırasında Nöbet Geçirme Durumu	45
4.10. COVID-19 Pozitif iken Nöbet Varlığı Bazında Belirtilen Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	47
4.11. Bireylerin COVID-19 Hastalığı Geçirme Yılları Bazında Nöbet Sıklığı Dağılımı.....	49
4.12. COVID-19 Hastalığı Sonrası Nöbet Sıklığı Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması	50
4.13. COVID-19 Hastalığı Sonrası Nöbet Şiddeti Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması	53
4.14. COVID-19 Hastalığı Sonrası Status Epileptikus Durumu Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması.....	55
4.15. COVID-19 Hastalığı Öncesi ve Sonrası EEG Değişikliği.....	56
4.16. COVID-19 Hastalığı Sonrası EEG Durumu ile İlgili Değişkenlerin Karşılaştırılması	57
4.17. COVID-19 Hastalığı İlişkili Olan-Olmayan Epilepsi Durumu Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması.....	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
2.1. ILAE 2017 temel nöbet sınıflaması (basit sürüm).....	12
2.2. ILAE 2017 genişletilmiş nöbet sınıflaması	13
2.3. Yeni tanı almış epilepsi hastasında önerilen tedavi algoritması	23



ÖZET

Amaç: Epileptik nöbet; beyindeki anormal, aşırı veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici belirti ve/veya semptomların ortaya çıkmasıdır. Epilepsi; nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarla karakterize olan, epileptik nöbetlerin oluşumuna kalıcı bir yatkınlık yaratan, en yaygın kronik nörolojik durumlardan biridir. Tüm dünyada hızla yayılarak pandemiye neden olan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)’a bağlı solunum sistemi bulguları yanında, nörolojik belirtiler de ortaya çıkmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunun nörolojik semptomları, esas olarak proinflatuar sitokinlerin sinir sistemine girmesi veya bu sitokinlerin mikrogliya ve astrositler tarafından üretilmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yüksek düzeyde olan proinflatuar sitokinler kan-beyin bariyerinin bozulmasına, glutamat ve aspartat artışına, gama aminobütirik asit (GABA) düzeylerinin düşmesine ve aynı zamanda iyon kanallarının işlevinin bozulmasına neden olarak epileptik nöbet oluşumuna yol açabilir. Çalışmamızda güncel bilgiler ve veriler ışığında, epileptik hastaların COVID-19 hastalığı geçirdikten sonraki dönemde, öncesindeki döneme göre nöbet sıklığında artış olup olmadığı ve elektroensefalografi (EEG) bulguları üzerinde değişiklik olup olmadığı karşılaştırılarak COVID-19’un epilepsi hastaları üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Epilepsi polikliniğine Nisan 2023 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında başvuran hastaların verileri kesitsel retrospektif olarak taranarak gözden geçirildi. Epilepsi tanılı 18-80 yaş arasındaki bireylerden daha önce COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction–PCR) pozitifliği olanlar çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerin demografik verileri, epilepsinin primer etyolojik faktörü, COVID-19 enfeksiyonu öncesi ve sonrası dönemdeki; nöbet sıklıkları, ilaç kullanımları, EEG bulguları, nörolojik yakınmaları kaydedildi. Elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences program version 23 (SPSS v23) programı ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya epilepsi polikliniğimizde takipli epilepsi hastalarından, COVID-19 hastalığı öyküsü olan 227 birey dahil edildi. Bu bireylerden 19 tanesinin COVID-19 hastalığı sonrası epilepsi tanısı aldıkları saptanmış olup COVID-19 ilişkili

epilepsi olarak kabul edildi. Komorbid hastalığa sahip olmanın COVID-19 ilişkili epilepsi geliştirme risk faktörü olduğu saptandı. COVID-19'a bağlı hastane servis ve yoğun bakım yatış ihtiyacının gelişmesi, komorbid hastalığa sahip olmak, enfeksiyon öncesi dönemde nöbet sıklığı yüksekliği ve aktif epilepsiye sahip olmanın COVID pozitifliği sırasında nöbet geçirme riskini artıran faktörler olduğu saptandı. COVID-19 hastalığı esnasında nöbet geçirmiş olan epilepsi hastalarının ve COVID-19 hastalığı nedeniyle servis yatış ihtiyacı olan hastaların, COVID-19 enfeksiyonu sonrasında nöbet sıklıklarının artmış olduğu tespit edildi. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle servis yatış ihtiyacı gelişmesi, COVID pozitifliği sırasında nöbet geçirmiş olmak ve COVID-19 enfeksiyonu sonrası nöbet sıklığı artışı olmasının; COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışında etkili olduğu saptandı. COVID-19 hastalığı sırasında servis ve yoğun bakıma yatış ihtiyacı gelişmesinin, COVID-19 pozitifliği sonrası status epileptikus geliştirme riskini artırdığı saptandı. Çalışmamızda hastalarımızın COVID-19 hastalığından sonraki 3 aylık periyod içinde çekilen EEG'lerinde herhangi bir ek nörofizyolojik bulgu saptanmamış olup, özellikle COVID-19 hastalığına bağlı yoğun bakım ihtiyacının geliştiği bireylerde epileptiform deşarjlarda artış olduğu tespit edildi.

Sonuç: COVID-19 hastalığı öncelikle solunum sistemine ait bulgularla prezante olmakla birlikte, diğer pek çok sistemde olduğu gibi, nörolojik tutulumla da yol açabilmektedir. Çalışmamızda epilepsi hastalarını değerlendirdiğimizde COVID-19 hastalığı sonrasında nöbet sıklığı ve şiddetinde artış ve hatta status epileptikus gelişebileceği tespit edilmiştir. COVID-19 hastalığının epilepsi hastaları üzerine olan etkisi ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar ile daha da netlik kazanacaktır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Elektroensefalografi, Epilepsi, Nöbet

ABSTRACT

Objective: Epileptic seizure is a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain. Epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures, and by the neurobiologic, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. Due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19), which spreads rapidly all over the world and causes a pandemic, in addition to respiratory system symptoms, also neurological symptoms occur. The neurological symptoms of COVID-19 infection mainly result from the entry of proinflammatory cytokines into the nervous system or the production of these cytokines by microglia and astrocytes. High levels of proinflammatory cytokines may lead to the deterioration of the blood-brain barrier, increase in glutamate and aspartate, decrease in gama aminobütirik asit (GABA) levels, and at the same time impair the function of ion channels, leading to the formation of epileptic seizures. The long-term effects of COVID-19 on patients with epilepsy remain unclear, and data on this are limited. In our study, we aimed to understand the effect of COVID-19 on epilepsy by comparing epileptic patients in the post-COVID-19 period, whether there is an increase in seizure frequency compared to before, and whether there is a change in EEG findings in the light of current information and data.

Materials and Methods: The study was conducted as a cross-sectional and observational study between April 2023 and August 2023 in Ankara Bilkent City Hospital Epilepsy outpatient clinic. Individuals between the ages of 18-80, who were diagnosed with epilepsy with a previous COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) positivity were included in the study. Demographic data of the volunteers, primary etiological factor of epilepsy, pre- and post-COVID-19 infection; frequency of seizures, drug use, electroencephalogram (EEG) findings, neurological complaints were recorded. Collected data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences program version 23 (SPSS v23). The level of significance was assumed as $p<0,050$.

Results: 227 individuals with a history of COVID-19 disease from epilepsy patients followed in our epilepsy outpatient clinic were included in the study. 19 of

these individuals were diagnosed with epilepsy after COVID-19 disease and were accepted as COVID-19-related epilepsy. It was determined that having a comorbid disease was a risk factor for developing COVID-19-related epilepsy. It was determined that the need for hospitalization and intensive care hospitalization due to COVID-19, having a comorbid disease, high seizure frequency in the pre-infection period and having active epilepsy were factors that increased the risk of seizures during COVID-19 positivity. It was determined that epilepsy patients who had seizures during COVID-19 disease and patients who needed service hospitalization due to COVID-19 disease had an increased frequency of seizures after COVID-19 infection. Developing the need for hospitalization due to COVID-19 infection, having a seizure during COVID-19 positivity, and an increase in seizure frequency after COVID-19 infection; were found to be effective in increasing the severity of seizures after COVID-19 disease. It was determined that the need for hospitalization in the service and intensive care unit during COVID-19 disease increased the risk of developing status epilepticus after COVID-19 positivity. In our study, no additional neurophysiological findings were detected in the EEGs taken within the 3-month period after the COVID-19 disease of our patients, but an increase in epileptiform discharges was detected especially in individuals who needed intensive care due to COVID-19 disease.

Conclusion: Although COVID-19 disease presents primarily with respiratory system findings, it can also lead to neurological involvement as in many other systems. When we evaluated epilepsy patients in our study, it was determined that the frequency and severity of seizures might increase and even status epilepticus could develop after COVID-19 disease. The effect of COVID-19 disease on epilepsy patients will become more clear with future studies.

Keywords: COVID-19, Electroencephalogram, Epilepsy, Seizure

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'un sonundan bu yana, yeni bir tür koronavirüs pnömonisi olan Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Çin'in Wuhan kentinde başlamış olup hızla küresel olarak yayıldı. COVID-19'un patojeni olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), esas olarak solunum sistemini tutar ve ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji veya yorgunluğa neden olur (1). Solunum sisteminin yanı sıra vücutta diğer pek çok sistemde tutulumu yol açan bu tablo nörolojik tutulumu da sebep olabilmektedir (2). En sık dokümanite edilmiş olan nörolojik tutulum bulguları tat ve koku alma duyusunda değişiklik, baş ağrısı ve inmedir. Bu nörolojik tutulum bulgularının yanında epileptik nöbetlerin de %0.7 oranında ortaya çıkabildiği raporlanmıştır (3). Epileptik nöbet; beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici işaretler ve/veya semptomlardan oluşan bir tablodur (4). Epilepsi, provoke edilmemiş nöbetlerin spontan tekrarlaması ile karakterize, yaygın bir kronik nörolojik durumdur (5). COVID-19 geçirmiş olan epilepsi hastalarında hangi faktörlerin nöbetleri kolaylaştırdığı ve COVID-19'un epilepsi hastalarının prognozunu etkileyip etkilemediği ile ilgili verilerimiz her geçen gün sunulan ilgili yayınlarla artmakla birlikte halen sınırlı sayıdadır. Son dönemde COVID 19'un epilepsi üzerindeki çeşitli etkileri incelenmiş olmakla birlikte COVID-19'un uzun dönemde epilepsili hastalar üzerindeki etkileri hala belirsizliğini korumaktadır. Araştırmamızda güncel bilgiler ve veriler ışığında, epileptik hastaların COVID-19 ile enfekte olduktan sonraki dönemde, öncesine göre nöbet sıklığında artış olup olmadığı, EEG bulgularında değişiklik olup olmadığı ve hangi faktörlerin bunlar üzerinde etkili olduğu değerlendirilerek, COVID-19'un epilepsi üzerine etkisini araştırmayı ve bu konu ile ilgili mevcut verilere katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsi Tanımı

Epilepsi oldukça yaygın görülen ciddi nörolojik hastalıklardan biridir. Beyinde meydana gelen aşırı, senkron, anormal nöral aktivite sonucunda ortaya çıkan semptom ve bulgular epileptik nöbet şeklinde tanımlanmaktadır. Epilepsi ise beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluğudur ve bu durum bireylerde nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olur(6).

Aşağıdaki durumlardan herhangi biri varlığında epilepsiden söz edebiliriz;

1. >24 saat arayla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş nöbet
2. Tekrarlayan provoke edilmemiş nöbetlere yüksek eğilim; 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirme riskinin klinik, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme ile yüksek (>%60) olduğunun gösterildiği tek nöbet
3. Bir epilepsi sendromunun teşhisi (7)

2.1.2. Epilepsinin Tarihçesi

İlk tanımlamalar, nöbetleri zihin ve beden yetilerinin bireyden "ele geçirildiği" olaylar olarak tanımladığından, Epilepsi kelimesi Yunancada "ele geçirmek" anlamına gelen *epilambanein* kelimesinden türemiştir. Epilepsinin evrimi boyunca özünde zihni ve bedenin yetilerini ele geçirme fikri sabit kalmakla birlikte; büyü, bilim, teoloji gibi olayın önemini açıklayan teoriler zamanla değişiklik göstermiştir. Klinik gözlem, tanısal değerlendirme ve bu alanda kullanılan ilaçlarla ilgili gelişmeler, beynin birçok gizemini açığa çıkarıp, tanımlı teorilerde devrim yaratarak, bugün bilinen şekliyle epilepsiyi antik çağda hakim olan ilkel ve son derece doğaüstü kavramların çok ötesine getirmiştir (8).

MÖ 2.000 yılına ait Mezopotamya metinlerinde epilepsi, günahkarlardan alınan intikamın bir ürünü olarak düşünülüyordu ve büyü terapileri ile tedavi ediliyordu, bulaşıcı olduğu düşünülüyordu. Epilepsinin ilahi bir kökeni olduğu teorilerinin ilk resmi çürütülmesi, Hipokrat'ın Kutsal Hastalık kitabında epilepsiyi tıbbi bir durum olarak ilan etmesi ve hastalığın kaynağının beyin olduğunu belirtmesi

ile gerçekleşti. Böylece Hipokrat dönemi, tıbbın doğaüstü olandan kurtuluşunun başlangıcı oldu (8).

Yüzyıllar sonra doktor ve filozof Galen, Hipokrat teorilerini anatomi ve fizyolojideki yeni gelişmelerle birleştirerek, epilepsiyi iki tür nöbet şeklinde yeniden tanımladı: birincil idiyopatik ve sempatik. Galen'e göre tüm epilepsi nöbetleri beyinden kaynaklanıyordu. 'Birincil idiyopatik' olarak sınıflandırdığı ilk grupta, epilepsinin doğrudan beyni ilgilendiren bir bozuklukla ilişkili olduğunu savundu. İkinci durumda ise beyin etkileniminin "sempatik" olduğunu, yani beynin kendi içinde sağlıklı olmasına rağmen vücudun başka bir yerinde, özellikle de hastalarda auranın mideden yukarıya doğru hareket ettiğini fark etmiş olması nedeniyle, midede başlayan bir hastalık sürecinden kaynaklandığını düşündü ve bu düşünce Orta ağ'dan Modern ağ'ın başlangıcına kadar tıbbı hakim oldu (9).

Rönesans'a geçişle birlikte, tanısıl değerlendirme gerçek epilepsi nöbeti ile cinnet geçirme ve histerik nöbetler arasında ayırcı tanı yapmayı gerektirdi. 19. yüzyılda, epilepsinin merkezi sinir sisteminden kaynaklandığı kabul edilse de korku, üzüntü veya öfke, aşırı cinsellik, anormal adet görme, hamilelik, kafa travması gibi durumlarla ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülüyordu (8).

İlerlemeler etkili terapötiklerin keşfiyle sonuçlandı. 1857'de Sir Charles Locock, histerik epilepsi olarak adlandırdığı hastalığın tedavisinde potasyum bromür tedavisinin etkinliğini bildirdi. 1912'de, fenobarbitalin nöbet önleyici özellikleri, yerleşik bir psikiyatrist olan Alfred Hauptman tarafından tesadüfen keşfedildi. Hauptman'ın, tonik-klonik nöbetler sırasında yataklarından düşen hastaların sesiyle sık sık uyanık kalması sebebiyle, kendi uyku kalitesini artırmak için ilacı yakınlarında yaşayan epilepsili kişilere vermesi sonucunda hastalarda nöbet sıklığı üzerindeki yararlı etkilerinin olduğu fark edildi (8).

Epilepsi tedavisindeki bu gelişmelerin yanı sıra patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasında da gelişmeler olmuştur. 19. yüzyılda Theodore Herpin, bugün epileptik auralar olarak bilinen periferik semptomların klinik fenomenolojisinin ayrıntılı bir açıklamasını dökümante etti ve bu auraların kökeninin merkezi sinir sistemi olduğunu öne sürdü. Hughlings Jackson daha sonra benzer gözlemler yaptı, ancak daha da ileri giderek bu periferik semptomların fokal epilepsideki lokalizasyonu nasıl yansıttığını açıkladı. Daha sonra "Jacksonian yayılım" Jean-Martin Charcot

tarafından tanımlandı. 19. yüzyılın ikinci yarısında, Gustav Fritsch ve Eduard Hitzig, korteksin elektrikle uyarılmasının periferik hareketlerle sonuçlandığını gösterdi. Buna ve Jackson'ın gözlemlerine dayanarak David Ferrier, kortikal merkezleri ve bunların motor fonksiyon bağıntılarını belirlemek için hayvanlar üzerinde kapsamlı deneyler yaptı. 20. yüzyılın başında, Harvey Cushing'in epilepsi hastalarına yönelik intraoperatif Faradik stimülasyonu, insanlarda kortikal haritalamayı teşvik etti. Bu çalışmalar nihayetinde 1937'de Wilder Penfield'in homunculus'unun temelini oluşturdu ve çağdaş beyin cerrahisinde devrim yarattı (8).

Elektrik deşarjı kavramı, epilepsi için en büyük teşhis aracı olan elektroensefalogramın icadının temelini oluşturdu. Bir nöropsikiyatrist olan Hans Berger, kariyerinin çoğunu insan beyin aktivitesini kaydetmeye adanmıştı. Berger, 1924'te ilk insan elektroensefalogramını başarıyla kaydetti (8).

2.1.3. Epilepsinin Görülme Sıklığı

Yakın dönemde yapılan çalışmalara göre, dünyada yaklaşık 65 milyon epilepsi hastası bulunmaktadır (10). Epilepsi prevalansı ve insidansına ilişkin tahminler, dünya çapında önemli ölçüde farklılık göstermektedir ve bu muhtemelen etiyoloji ve nöbet tipi gibi klinik özelliklerin yanı sıra, ölçüm ve raporlamadaki farklılıklardan da kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte genel olarak epilepsi prevalansı 4-10/1000, yaşam boyu birikmiş insidans ortalama %3 ve genel epilepsi insidansı 20- 50/100.000 olarak bildirilmektedir (11).

Epilepsi çocukluk ve ergenlik döneminde en sık görülen, erişkinlerde ise serebrovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalıktır. Yaşamın ilk yılında ve 60 yaş üzeri erişkinlerde daha sık görülmekte olup bimodal dağılım göstermektedir (11). Ergenlik dönemi sonrası, bazı olguların remisyonu girmesi ve epileptik popülasyondaki ölüm oranlarının artmasına bağlı epilepsi prevalansı azalmaktadır. İdiopatik epilepsi yaşamın ilk on yılında ortaya çıkma eğiliminde olduğundan, bu yaş grubunda epilepsi oranlarının yüksek saptanmasına neden olmaktadır (12). Yeni başlangıçlı nöbetlerin yaklaşık yarısı ise 65 yaş üzeri kişilerde görülmektedir. Hem epilepsi, hem de akut semptomatik nöbetler yaşlı hastalarda sık görülmektedir (13).

Cinsiyetin genellikle epilepsi oluşumunu etkilediği düşünülmesine de epilepsi insidansındaki farklılıklara katkıda bulunabilmektedir. Yapılan bir çalışmada epilepsi insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksek olma eğiliminde bulunmuş ancak raporlanmış olan bu sonucun, kadın bireylerin evlenmesine engel teşkil edebilecek veya sosyal olarak dışlanabilecekleri bir ülkede yaşıyor olmaları nedeniyle epilepsi teşhislerini gizleme olasılıkları ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür(14).

2.1.4. Epilepsi Etiyolojisi

Epilepsinin etiyolojisi tedavinin, klinik seyrin ve prognozun ana belirleyicisi olmasına ve "epilepsi altta yatan nörolojik hastalığın bir belirtisidir" felsefesinin benimsenmiş olmasına rağmen mevcut epilepsi sınıflandırmaları etiyolojiyi ayrıntılı olarak içermemektedir. Epilepsinin etiyolojisi idiyopatik, semptomatik, provoke ve kriptojenik olmak üzere dört kategoriye ayrılır (15).

2.1.4.1. İdiyopatik Epilepsi:

Ağırlıklı olarak genetik temeli olan veya genetik olduğu varsayılan epilepsileri kapsar ve altta yatan nöroanatomik veya nöropatolojik anormallik bulunmaz. Şimdiye kadar genetik temelleri belirlenememiş multigenik veya kompleks kalıtmı varsayılan epilepsiler bu grupta yer alır (15).

2.1.4.2. Semptomatik Epilepsi:

Edinilmiş veya genetik bir nedene bağlı olarak gelişmiş, altta yatan hastalık veya durumun göstergesi olan büyük anatomik veya patolojik anormallikler ve/veya klinik özelliklerle ilişkili epilepsiler bu grupta yer alır. Kökenleri genetik de olsa, edinilmiş de olsa serebral patolojik değişikliklerle ilişkili olan gelişimsel ve konjenital bozukluklar bu kategoriye dahil edilmektedir. Ayrıca, epilepsinin diğer serebral veya sistemik etkilere sahip daha geniş bir fenotipin yalnızca bir özelliği olduğu tek gen bozuklukları ve diğer genetik bozukluklar da bu gruba dahil edilmektedir. Semptomatik epilepsi, kriptojenik epilepsiden farklı olarak sonuçta belirli bir nedene dayandırılmaktadır (15).

2.1.4.3. Provoke Epilepsi:

Nöbetlerin baskın nedeninin belirli bir sistemik veya çevresel faktör olduğu ve nedensel hiçbir büyük nöroanatomik veya nöropatolojik değişikliğin olmadığı bir epilepsi olarak tanımlanır. Bazı “provokasyonlu epilepsilerin” genetik bir temeli, bazılarının ise edinilmiş bir temeli olacaktır ancak birçoğunda hiçbir doğal neden tanımlanamamaktadır. Genellikle genetik temelli refleks epilepsiler de bu kategoriye dahildir.

2.1.4.4. Kriptojenik Epilepsi:

Nedeninin belirlenemediği ancak büyük olasılıkla semptomatik olduğu varsayılan bir epilepsi olarak tanımlanmıştır. Bu tür vakaların sayısı azalmakla birlikte şu anda bu, yetişkin başlangıçlı epilepsi vakalarının en az %40'ını oluşturan önemli bir kategoridir.

Sıkça tekrarlandığı gibi, epilepsi vakalarının büyük çoğunluğu çok faktörlüdür. Herhangi bir bireysel durumda, epilepsi genellikle hem genetik hem de kazanılmış etkilerin sonucudur ve aynı zamanda provoke edici faktörlerden de etkilenir. Bununla birlikte çoğu durumda vakanın baskın bir nedeni vardır. Klinik uygulamada, baskın nedenin bu şekilde atanmasının gerekli ve değerli olmasının birçok nedeni vardır. En son Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy-ILAE) Sınıflandırma Komisyonu raporunda ise idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik terimlerinin yerini genetik, yapısal/metabolik ve bilinmeyen terimlerinin alması önerilmiştir (15).

2.1.5. Epilepsi Patofizyolojisi

Epileptogenez, moleküler ve hücrel değişiklikler kaskadının tetiklenmesi ile epileptik olmayan bir beyinde spontan nöbetlerin oluşmasına neden olan bir süreçtir. Bu süreçte bir nöron ağı içerisindeki eksitator ve inhibitör aktivitenin eksitator yönde bozulması sonucu aşırı, hipersenkron, devamlı boşalmalar görülür. Bu süreç uzun sürdüğü zaman, normal nöronal süreci de kesintiye uğratarak diğer nöronal ağları da etkilemektedir. Jeneralize epilepsilerde korteksten talamusa uzanan, beyin her iki hemisferini etkilemiş geniş ve yaygın epileptik aktiviteye neden olan hasarlanmış ağlar bulunur. Bu ağlar fokal epilepsilerde ise, çoğunlukla limbik veya neokortikal bölgeler

gibi yalnızca bir hemisferdeki nöronal devreleri içerir. Epileptojenik ağlara neden olan eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengesizlik, yalnızca uyarım artışı veya inhibisyon kaybına bağlı olmayıp bunun dışında absans nöbetler veya limbik epilepsiler gibi bazı durumlarda olduğu gibi olgunlaşmamış beyindeki inhibisyondaki anormal artış da epileptojenik olabilmektedir (16).

Epilepsi ile karakterize sık tekrarlayan nöbeti olan kronik hastalıklarda veya sağlıklı kişilerde görülen hipoglisemi, hiponatremi gibi metabolik bozukluklar ve elektrolit bozuklukları durumunda nöbetler gelişmektedir. En sık nöbete neden olan sebepler arasında menenjit, ensefalit gibi santral sinir sistemi infeksiyonları, inme, kafa travması gibi akut santral hasara neden olan durumlar, hipokalsemi, hipoglisemi / hiperglisemi, hiponatremi gibi metabolik anormallikler, alkol yoksunluk sendromu, merkezi sinir sistemi stimülasyonu etkisi olan kafein, aminofilin, teofilin veya antihistaminikler, trisiklik antidepressanlar gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçların kullanımı ve yüksek ateş sayılabilir. Bunlara ek olarak vasküler malformasyon, inme, subaraknoid hemoraji gibi vasküler hastalıklar, menenjit, ensefalit, abse gibi intrakranial enfeksiyonlar, tümör , travma, heterotopiler, kortikal displaziler gibi konjenital hastalıklar ve Alzheimer hastalığı gibi dejeneratif hastalıklara bağlı ortaya çıkan yapısal beyin hasarı da epileptik nöbet gelişiminde önemli rol oynamaktadır (6).

Jeneralize epilepsilerin çoğunun genetik bir temeli olduğu düşünülürken, fokal epilepsilerin büyük kısmının, özellikle de ilaca dirençli epilepsilerin, yapısal serebral anormalliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de beyinde herhangi bir lezyon saptanmamış fokal epilepsilerde, son dönemde yapılan genetik çalışmalarla genetik mutasyonların varlığı dökümanite edilmektedir. Şu ana kadar yapısal anormalliklerin nöbet aktivitesine neden olduğu patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Nöbetler birincil olarak kortikal nöronlardaki anormal aktiviteden kaynaklanır, ancak beyaz cevherdeki glial hücreler ve aksonlar da ikincil olarak sorumlu tutulabilir. Hayvan modellerinden anlaşılabildiği kadarıyla epileptojenik beyin hasarı; prokonvülsan kimyasallara, elektriksel stimülasyona veya travmatik beyin hasarına bağlı gelişmektedir. Şimdiye kadar en iyi tespit edilmiş olan ve genellikle ameliyat geçiren kişilerden alınan rezeke beyin dokusunda saptanmış epileptojenik lezyon, mezial temporal sklerozdur. Karakteristik patolojik bulgular; spesifik alanlarda uyarıcı ve inhibe edici nöronların kaybı, aksonal filizlenme, sinaptik

yeniden yapılanma ve glial fonksiyonel veya yapısal değişikliklerdir. Başlangıçta beyin hasarının hipokampal hücre kaybına neden olduğu, ardından kollateral aksonal filizlenme ve sinaptik devrenin yeniden düzenlenmesi ile sonuçlandığı ve sonunda spontan nöbetler ortaya çıkana kadar limbik devrelerde inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengeyi etkilediği düşünülmektedir. Ortaya çıkmış epileptogenezi geriye döndürmek veya altta yatan hastalığı engellemeye yönelik tedaviler geliştirilebilmesi açısından birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında nörodejeneratif proteinlerin (insan tau ve β -amiloid gibi) birikmesi, nörogenez, proinflamatuvar süreçler (interlökin 1 β , dönüştürücü büyüme faktörü β ve aktivin reseptörü benzeri kinaz gibi), nöronal voltajdaki ve ligand kapılı iyon kanallarındaki değişiklikler, nörotransmitter salınımı veya alımı özellikleri ve beyinden türetilen nörotrofik faktör, tropomiyosin reseptör kinaz, memeli rapamisin hedefi (Mammalian Target of Rapamycin-mTOR) yolu, adenosin/adenosin kinaz ve mikroglia aktivasyonu gibi hücre içi sinyal kaskadları yer almaktadır. Bu süreçlerden hangisinin epileptogenezin temeli olduğu henüz belirlenmemiştir ve klinik olarak onaylanmış bir antiepileptojenik tedavi bulunmamaktadır (16).

Beyinde temel inhibisyonun sorumlu nörotransmitter γ -aminobütirik asid (GABA) olup, bunu GABA_A ve GABA_B reseptörleri aracılığıyla yapmaktadır (17). GABA; GABA_A reseptörüne bağlandığı zaman, klor iyonlarının hücre içine akışı gerçekleşir ve bu sayede nöronal elektriksel aktivite inhibe olur (18). GABA_A'nın inhibe olmasının beyinde epileptik deşarjlara yol açtığı gösterilmiştir. Buna ek olarak çalışmalarda epileptogenez sırasında GABA_A reseptörlerinin aşırı eksprese olabildiği de gösterilmiştir. Epilepsi ve nöbet gelişiminde GABA_B reseptörlerinin önemi ise tam olarak anlaşılamamıştır (19). GABA, GABA_B reseptörüne bağlandığında potasyum geçişine izin vermekte, kalsiyumun hücre içine girişini azaltmakta ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik salınımını engellemektedir (20). GABA_B reseptörlerinin fokal epilepsilerdeki önemi henüz net olmamakla birlikte primer jeneralize epilepsilerle bağlantılı oldukları düşünülmektedir. Bir GABA_B agonisti olan baklofen, prokonvülzan etkiye sahiptir (19).

Beyinde başlıca eksitator nörotransmitter ise glutamattır (21). Sekonder epilepsi sendromları başta olmak üzere çok sayıda epilepsi tipinin aşırı glutamaterjik sinaptik iletimine bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hem epileptik hayvan

modellerinde, hem de epilepsisi olan kişilerde glutamat ve aspartat seviyelerinin artmış olduğu saptanmıştır (22). Beyinde başlıca nöbet oluşumunda rol oynayan ve epileptogeneze katkıda bulunan yapılar; temporal lob, hipokampus, amigdala ve piriform kortekstir (23). Medial septal alandan çok sayıda kolinerjik innervasyon alan hipokampüste, muskarinik asetilkolin (Ach) reseptörlerinin aktive edilmesinin, senkronize nöronal boşalımı sebep olduğu anlaşılmıştır. Asetilkolinin bir diğer reseptörü olan nikotinik Ach reseptör aktivasyonunun ise beyinde hem eksitator hem de inhibitör etkisi bulunmaktadır (24). Çok miktarda kolinerjik innervasyonu olan entorinal kortekste kolinerjik aktivite, epileptik deşarjların artarak devam etmesine yol açmaktadır. Kolinerjik modülasyon değişiklikleri erişkinde en sık nöbete yol açan, temporal bölgedeki epileptik deşarjları başlatabilmektedir. Kolinerjik baskılanımın ise nöbet eşiğini düşürerek hipokampal epileptik deşarjları arttırabildiği saptanmıştır (24–29).

Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde birçok farklı tipte epilepsi sendromunun bulunması, epilepsi genlerinin henüz tam olarak belirlenememesi ve epilepsinin patofizyolojisinin karmaşıklığı nedeniyle nöbetlerin tam olarak nasıl ve neden ortaya çıktığını kesin olarak bilmek zordur (6).

2.1.6. Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması

Epilepsinin sınıflandırması ile ilgili çalışmalar, 1964 yılında ILAE tarafından başlatılmıştır (30). Sınıflandırma ile farklı nöbet tipleri gruplandırılarak o gruba uygun tedavi sağlanması hedeflenmesinin yanında, klinisyenlerin hem kendi aralarında hasta bakımı konusunda işbirliğini kolaylaştırmak, hem de epilepsi hastaları ve hasta yakınlarına nöbet tiplerini anlatırken ortak bir dilin oluşturulması hedeflenmiştir (31). Orjinal 1981 ve 1989 yayınlarından uzun zaman sonra Nisan 2017’de ILAE, nöbetlerin ve epilepsilerin sınıflandırılmasına ilişkin üç yardımcı makale yayınlarak modern bir tanımlayıcı şablon sağladı. Yeni sınıflandırma; nöbet tiplerini, epilepsi tiplerini ve epilepsi sendromlarını içeren üç terminoloji düzeyi sunar (32). ILAE 2017 Epilepsi sınıflandırması, ayrıntılı sınıflandırmaya ihtiyaç duyabilecekler için hem genişletilmiş sürümde, hem de genel anlamda pratik yapan ve ayrıntıda boğulmak istemeyenler için basit sürümde tasarlanmıştır (33).

2.1.6.1. Temel Nöbet Sınıflandırması (Basit Sürüm):

Şekil 2.1, ILAE sınıflandırmasının nöbet tiplerinin temel versiyonunu özetlemektedir. Bir nöbetin başlangıcı önce (1) fokal, (2) jeneralize, (3) bilinmeyen veya (4) sınıflandırılmayan olarak tanımlanır. Fokal nöbet, belirli bir odaktan başlayan nöbettir. "Fokal" terimi, eski "parsiyel" terimine karşılık gelir ve değiştirilmesinin nedeni bu nöbetlerin belirli bir odaktan başladığının düşünülmesidir. Buna karşılık, "parsiyel" terimi daha geniş bir beyin bölümünü ifade eder ancak bu nöbetler küçük bir kısımdan kaynaklandığı için fokal odak olarak tanımlanmasının daha doğru olacağı düşünülmüştür. Bir nöbet "jeneralize" olarak tanımlandığında ise nöbet başlangıcında her iki hemisferin de aktive olduğu anlamına gelir. Her iki hemisfer aktivasyonunun asimetrik olması önemli olmayıp, başlangıçta her iki hemisferin de dahil olması gerekir. Bir nöbeti fokal veya jeneralize olarak sınıflandırmak için hasta öyküsünden ve destekleyici çalışmalardan (Manyetik rezonans görüntüleme, Bilgisayarlı tomografi, elektroensefalografi vb.) yeterli veri elde edilemiyorsa, başlangıcı bilinmeyen olarak sınıflandırılır. Sınıflandırmanın bir parçası olarak "bilinmeyen başlangıç"a sahip olmanın avantajı, başlangıç hakkında hiçbir şey bilinmese bile, nöbetin geri kalanının bir tanımının sınıflandırılmasına izin vermesidir. Örneğin, bir aile üyesi içeri girdiği zaman nöbet geçiren kişinin yerde tüm vücudunun titrediğini, tepki vermediğini, salyalarının aktığını ve dilini ısırıldığını tarif ettiği zaman, tetikleyicinin bilinmediği bu nöbetin sınıflandırılması "bilinmeyen başlangıçlı, bilateral, tonik klonik nöbet" şeklinde olacaktır. Bu nöbet, fokal veya jeneralize başlangıçlı olabilir ve daha önce bu nöbet sınıflandırılmazken şimdi sınıflandırılabilir. "Sınıflandırılmayan" grubu, nöbetlerin sınıflamasının bir parçası olmaya devam etmektedir, ancak bir tür nöbet grubu olarak "bilinmeyen başlangıç" başlığı eklenmesi nedeniyle buna muhtemelen daha az ihtiyaç duyulacaktır (33).

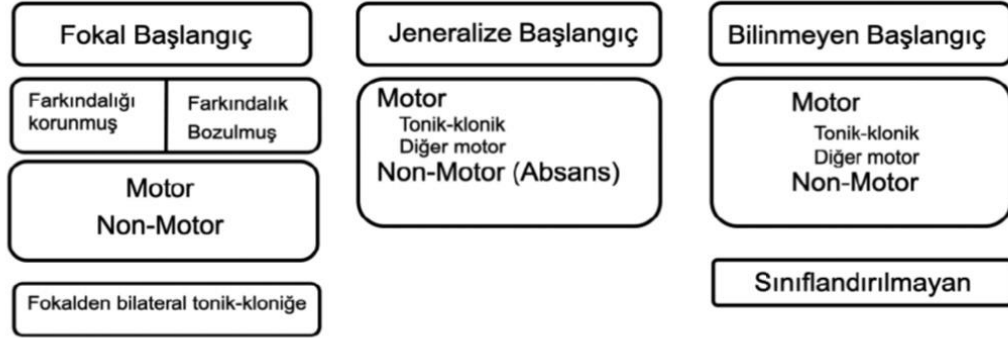
Başlangıç tipini belirledikten sonra, nöbetin bilinci bozup bozmadığını ayırt etmek gerekir. Bunun için seçenekler (1) farkındalığı korunmuş veya (2) farkındalığı bozulmuş gruplardır. Nöbet esnasında bilinç bozukluğu eşlik ediyorsa "farkındalığın bozulduğu nöbet", bilinç bozukluğu eşlik etmiyorsa "farkındalığın korunduğu nöbet" grubuna dahil olur. Bu terim başlangıç terimiyle birleştirilir, böylece daha önce basit parsiyel olarak adlandırılan nöbet grubu "fokal, farkındalığın korunduğu nöbetler"

şeklinde, kompleks parsiyel olarak adlandırılan grup ise "fokal farkındalığın bozulduğu nöbetler" şeklinde sınıflandırılır. Bu iki grup birbirinden farklı olsalar ve farklı şekilde sınıflandırılırsalar da, biri diğerinden daha karmaşık veya basit değildir. "Jeneralize" terimi bilincin bozulduğunu ima ettiğinden, jeneralize nöbetler için farkındalık tanımı yoktur (33).

Temel nöbet sınıflandırmasındaki son aşama, fokal veya jeneralize bir nöbetin bir motor bileşene sahip olup olmadığını tanımlar. "Motor" terimi, "fokal başlangıçlı, farkındalığın bozulduğu motor nöbet", "jeneralize başlangıçlı non-motor nöbet" ve "bilinmeyen başlangıçlı motor nöbet" gibi daha önce açıklanan terimlere eklenir. Jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı nöbetler için motor komponent "tonik-klonik" veya "diğer motor" olarak tanımlanabilir. Fokal nöbetler için "motor" terimi yalnızca motor başlangıç varsa kullanılmalıdır. Bu terimi, fokal odaktan bilateral hemisferleri kapsayacak şekilde yayılan bir nöbette kullanmak uygun değildir; çünkü bu vakalar "fokalden bilateral tonik-kloniğe" grubu ile tanımlanır ve "jeneralize" terimi jeneralize başlayan nöbetler için ayrıldığından, eskiden bu gruba karşılık gelen "sekonder jeneralize" terimi artık kullanılmamalıdır. "Bilinmeyen başlangıç" kategorisinin eklenmesi, daha fazla bilginin (motor bileşeni olup olmadığı gibi) belirtilmesini sağlar. Sınıflandırılmayan nöbetlere başka tanımlamalar eklenmez (33).

Bu sınıflandırmada başlangıcın önemi açıkça vurgulanmıştır. Bir kişi, bir nöbetin başlangıçta fokal olduğundan %80 eminse, bu şekilde sınıflandırılmalıdır. Kişi kendinden <%80 eminse, nöbet "bilinmeyen başlangıçlı" grubuna dahil edilmelidir. Bu %80 kesme noktası, klinik istatistikler için tipik olarak kullanılan yanlış negatif oranı olduğu için seçilmiştir (33).

ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması Basit Sürüm



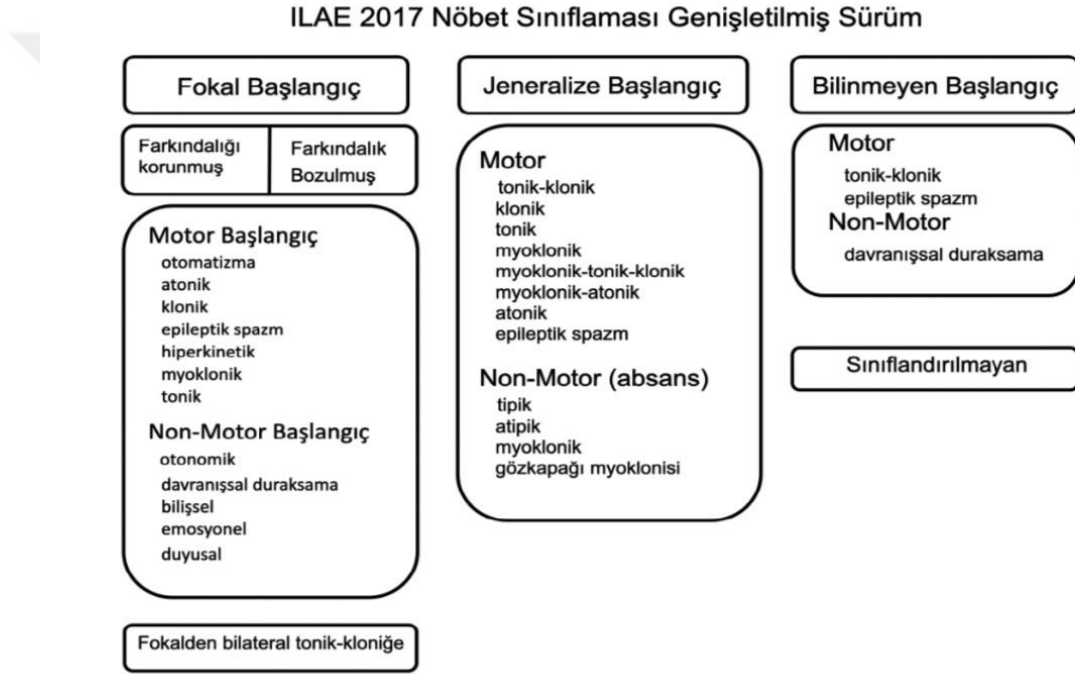
Şekil 2.1. ILAE 2017 temel nöbet sınıflaması (basit sürüm)

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy)

2.1.6.1. Genişletilmiş Nöbet Sınıflandırması:

Genişletilmiş nöbet sınıflandırması, epilepsi tanı ve tedavisinde uzmanlığa sahip klinisyenler tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Motor ve motor olmayan tanımlamalar içerisinde daha ayrıntılı sınıflandırıcılar sağlamakta olup, genel anlamda temel sınıflandırmaya benzerdir (Şekil 2.2). Gerekli durumlarda, bu daha tanımlayıcı sınıflandırma kullanılmalıdır (33). Motor başlangıçlı nöbetler isteğe bağlı olarak; ilk belirgin bulgusunun otomatizmler, atonik aktivite (fokal tonus kaybı), klonik aktivite (fokal ritmik kasılma/ atma), epileptik spazmlar (önceden infantil spazmlar olarak adlandırılırdı, gövdenin fleksiyonu ile beraber kollarda fokal fleksiyon veya ekstansiyon), hiperkinetik hareketler, miyoklonik kasılmalar (düzensiz, kısa süreli fokal kasılma/atma) veya tonik katılaşma (uzun süreli fokal kasılma) olmasına göre alt bölümlere ayrılabilir (31). Fokal nöbetler için, farkındalık seviyesinin belirtilmesi isteğe bağlıdır. Farkındalığın korunmuş olması, kişinin hareketsiz olsa bile nöbet sırasında kendisinin ve çevresinin farkında olduğu anlamına gelir ve önceki terimlerden basit parsiyel nöbete karşılık gelir. Farkındalığın bozulduğu fokal nöbet ise önceden bahsedildiği şekilde kompleks parsiyel nöbete karşılık gelen bilinç kaybının eşlik ettiği nöbetlerdir. Nöbetler, en erken öne çıkan özelliğe göre sınıflandırılmalıdır, ancak yalnızca fokal davranışsal duraklama nöbeti, nöbet boyunca aktivitenin kesilmesinin baskın özellik olduğu nöbettir. Farkındalık durumu bilinmediğinde, fokal bir nöbette farkındalıktan bahsedilmeyebilir ve böylece

nöbet doğrudan motor başlangıçlı veya motor olmayan başlangıç özelliklerine göre sınıflandırılır. Atonik nöbetler ve epileptik spazmlar genellikle belirli bir farkındalığa sahip olmaz. Bilişsel nöbetler; dilde veya diğer bilişsel alanlarda bozulma veya déjà vu, halüsinasyonlar, illüzyonlar veya algısal çarpıtmalar gibi durumları ifade eder. Emosyonel nöbetler; kaygı, korku, neşe benzeri öznel duygular olmadan duygulanımın ortaya çıkması anlamına gelir. Tonus değişikliğinin daha ön planda olduğu, EEG'de atipik, yavaş, jeneralize diken ve dalga ile birlikte ani başlangıç ve bitişi olmayan absans formu atipik grubu oluşturur. Yeterli bilgi olmaması veya diğer kategorilere yerleştirilememesi nedeniyle bir nöbet sınıflandırılamamış olabilir (34).



Şekil 2.2. ILAE 2017 genişletilmiş nöbet sınıflaması

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy)

2.1.7. Nöbet Sıklığını Etkileyen Faktörler

Epilepsi hastalarında yapılan çalışmaların birçoğunda duygusal stres, en yaygın nöbet tetikleyici faktör olarak bildirilmektedir (35–37). Duygusal stresin nöbet eşiğini düşürdüğü fikri, psikofarmakolojik ve davranışsal müdahale çalışmalarının sonuçlarıyla da uyumlu olup, bunların sonucunda nöbet sıklığının azaldığı bildirilmiştir (38,39). Bir tetikleyici faktör kendi başına nöbet sıklığını artırabildiği

gibi; ayrıca başka tetikleyici faktörlerle etkileşime girerek de nöbet sıklığını artırabilmektedir. Örneğin stres, yorgunluk ve uykusuzluğun; uyku bozukluklarındakine benzer bir mekanizma ile kendi aralarında pozitif bir ilişki yaratarak nöbet sıklığında artışa neden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Fotosensitif epilepsi / sıcak su epilepsisi gibi belirli bir etkene bağlı ortaya çıkan refleks epilepsili hastalarda ilgili faktöre maruz kalma sonrası nöbet sıklıkları beklenildiği gibi artış gösterecektir. Bunlara ek olarak enfeksiyon, ateş, öğün atlama, açlık, oruç, yanıp sönen ışıklara maruz kalma, fiziksel egzersiz, şiddetli yaralanma veya travma, emzirme, metabolik / endokrin bozukluklar, ilaçlar ve toksinler, alkol / madde kullanımı, hiperventilasyon, menstruasyon dönemi nöbet sıklığını etkileyebilen risk faktörleri olarak bildirilmektedir (40–43).

Nöbetlerin zamansal dağılımı da, genel nöbet sıklığı kadar önemlidir. Örnek olarak yılda bir gün nöbet geçiren bir hastanın, oldukça kontrollü epilepsisi olduğu kabul edilse de nöbetler bir küme halinde ortaya çıkıyorsa, bu olay acil servise gitme ve hatta hastaneye yatış ihtiyacı bile gerektirebileceği akılda tutulmalıdır (44).

2.1.8. Epilepside Tanı Yöntemleri

Epilepsi, tanısal sürecinde kolay erişilebilir bir altın standardı olmayan karmaşık bir tanıdır. Güvenilir bir görgü tanığı ile birlikte ayrıntılı bir öykü, teşhisin anahtarıdır. Hastanın tıbbi geçmişinde önceki bilinç kaybı olayları ayrıntılı olarak incelenmeli ve özellikle absans, miyoklonus veya fotosensitivite öyküsü sorgulanmalıdır. Anamnez alırken erken ve/veya travmatik doğum, ateşli nöbetler, menenjit/ensefalit veya kafa travması gibi olası beyin hasarı durumları mutlaka sorgulanmalıdır. Kalp hastalığı öyküsü bize kardiyak senkopu düşündürülebilir. Depresyon ve anksiyete epilepsiye sıklıkla eşlik eder, ancak önemli psikiyatrik hastalık öyküsü olması psikojenik nöbetleri destekleyebilir. Hastanın soygeçmişinde epilepsi, ateşli nöbetler, senkop ve ani beklenmeyen ölüm sorgulanmalıdır. Aile geçmişi ile ilgili verilen bilgiler bazen güvenilirmez veya eksik olabilir, bazen de kasıtlı olarak gizlenebilir. Bu nedenle etkilenen kişilerin tekrar tekrar sorgulanması ve hatta doğrudan değerlendirilmesi gerekebileceği akılda tutulmalıdır. Nörolojik muayene yanında cilt bulguları (nörofibromatozis, tüberoskleroz), dismorfik özellikler, vücut boyutu asimetrisi (örneğin, tırnak boyutu) ve serebral üfürüm olup olmadığı ayrıncı

tanıya katkı sağlayacağından mutlaka incelenmelidir (45). Akut semptomatik nöbet ayırıcı tanısı yapılabilmesi açısından laboratuvar testlerinde glukoz, serum elektrolitleri, kalsiyum ve tam kan sayımı görülmelidir. Toksikoloji taraması, belirli klinik durumlarda yardımcı olabilir (46).

Epilepsiye özgü tek bir özellik olmaması nedeniyle, bir nöbetin oluşup oluşmadığına ilişkin karar, semptom ve bulguların bir bütün olarak değerlendirilmesine dayandırılmalıdır. Karmaşıklığa ek olarak, epilepsi çok çeşitli ve birbirinden farklı klinik sunumlarla karşımıza çıkabilmektedir. Epileptik olmayan paroksizmal olaylar her zaman dikkatli incelenerek ekarte edilmelidir, çünkü epilepsinin yanlış teşhisi sık görülebilen bir durum olup, sonrasında oluşabilecek koşullar, hem hasta hem de tanıyı koyan klinisyen açısından (malpraktis nedeniyle) sıkıntılı süreçlere yol açabilmektedir (47). Araştırmalarda epilepsi yanlış teşhis oranının %25 civarında olduğu ve gereksiz antinöbet ilaç kullanımına yol açtığı bildirilmiştir. Gereksiz ilaç kullanımı yanında hastalar için oldukça fazla özürleyici boyutlara ulaşabilen bu durumlar; sürücü ehliyet belgesi veya işe girme konusunda kısıtlılığa neden olabileceğinden epilepsi tanısı titizlikle konmalıdır. Tanıdan emin olunamadığı zaman hastayı bir süre takip etmek veya daha üst bir merkeze yönlendirmek, gereksiz tanı koymaktan daha rasyonel bir yaklaşımdır. Bunun yanında tedaviye dirençli epilepsi ile takip edilen hastaların yaklaşık olarak %20'sinin aslında fonksiyonel nöbet olguları oldukları bildirilmektedir (11). Psikojenik non-epileptik nöbetler (PNEN) ve senkop, epilepsi ile çok sık karışabildiğinden ilk akla gelmesi gereken en önemli ayırıcı tanıları arasında yer almaktadır. Bunun yanında kardiyak senkop, hipoglisemi, panik atak, paroksizmal hareket bozuklukları, uyku bozuklukları, geçici iskemik atak, migren, geçici global amnezi gibi hastalıklar da ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir (48). Epilepsi tanısına temelde klinik ve anamnez ile karar verilir, etyolojiye yönelik araştırmalar için ise görüntüleme yöntemleri kullanılır (49). Muhtemel nöbetleri olan tüm erişkinlerde, özellikle de geçici bilinç kaybıyla başvuruyorsa, bir elektrokardiyogram mutlaka görülmelidir. Olayların ev videoları tanısallık açısından çok yardımcı olabilir, ancak epileptik olayları epileptik olmayan olaylardan ayırt etmek uzmanlık gerektirir (47).

Bir Alman nörolog ve psikiyatr olan Hans Berger, 1924'te alfa salınımları adı verilen belirli bir EEG ritmini keşfetmesi ve bulgularını 1929'da yayınlaması üzerine

EEG yaklaşık 100 yıldır birçok alanda beyin aktivitesini ölçmek için standart yöntemlerden biri olarak kullanılmaktadır (50). Elektroensefalografi, bir hastanın nörofizyolojik işlevini değerlendirmek için klinisyenlerin kullanabileceği en etkili noninvaziv araçlardan biridir. Bununla birlikte skalp EEG'nin, beyindeki milyarlarca nörondan elde edilen elektrofizyolojik aktivitenin bir bileşimi olmasına rağmen serebral korteksin sadece üçte birini kaydettiği ve çoğu zaman elimizde rutin EEG'de sadece 20-30 dakikalık kayıtlar olduğu akılda bulundurulmalıdır (51). Sağlıklı bireylerde de EEG anormallikleri izlenebildiğinden, anormal bir ensefalogram hastada mutlaka epilepsi hastalığı olduğunu göstermez ancak interiktal epileptiform deşarjlar, klinik tanı için destek sağlayabilir. Elektroensefalografi, epilepsili hastayı değerlendirmede en önemli araç olarak kabul edilir. Anormal bir EEG, olası epilepsi tipini (fokal veya jeneralize) belirlemede, bir epilepsi sendromunu teşhis etmede ve ilaç sonlandırma sürecinde nüks riskini değerlendirmede en yararlı olan yardımcı yöntemlerdendir. Çoğu durumda nöbet kontrolü ile ilgili olarak prognostik bir görüş sağlar ve ayrıca hasta için daha iyi tedavi seçenekleri sağlayabilir. Yeni geliştirilen bilgisayarlı araçlar, EEG değerlendirme ve raporlama kalitesini artırabilir. Klinik değerlendirme ve standart EEG'den sonra teşhis güçlüğü çekilen bireylerde, özellikle epizot sıklığı yüksekse, uzun süreli video-EEG izlemi kesin bir teşhis sağlayabilir (16). Video-EEG izleme, özellikle nörogörüntüleme normal olduğunda ve ameliyat düşünüldüğünde, nöbet tipini doğrulamak ve beyindeki epileptojenik bölgeyi tahmin etmek için önemli bir araçtır (47).

Epilepsi tetkik aşamasında planlanan inceleme tetkiklerinden olan nöronal antikorların keşfi, daha önce bilinmeyen ensefalopatilerin ve epilepsilerin tanımlanmasını sağlamıştır. Otoimmün epilepsi prevalansı henüz bilinmemekle birlikte, fokal epilepsi ile başvuran hastaların etyolojisinde önemli bir yer tutuyor gibi görünmektedir. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) -65, leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1), contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) ve N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörlerini hedef alan antikorlara bağlı ensefalit en yaygın nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk değerlendirmede nöbete neden olan altta yatan neden belirlenemiyorsa ve kişi limbik ensefalit semptomları veya belirtileri gösteriyorsa antikor testi yapılması düşünülmelidir. Bilişsel gerileme, kişilik değişiklikleri, otonomik nöbetler, diskinezi, komorbid otoimmün durumlar ve

manyetik rezonans görüntüleme (MRG) mezial temporal lob değişiklikleri (mezial temporal skleroza dönüşebilir) görüldüğü zaman akla gelmelidir. LGI1 ensefalitinin erken bir belirtisi olarak fasiyobrakial distonik nöbetler gibi bazı özellikler belirli bir nedeni düşündürülebilir. Otoimmün epilepsinin seyri çoğunlukla subakuttur ancak sinisi olabilir. NMDA ve LGI1 ensefalitinde erken immünoterapi, nöbet önleyici tedaviden daha etkili görüldüğü ve bilişsel sonucu iyileştirdiği için hızlı tanı koyma önemlidir. Anti-GAD65 ensefaliti, immünoterapiye zayıf yanıt verdiği için bu durumun istisnasıdır. Serolojik testler giderek daha değerli hale gelmekle birlikte özellikle NMDA ensefalitinden şüphelenildiğinde ek olarak beyin omurilik sıvısı analizi her zaman düşünülmelidir. LGI1 ve CASPR antikorları veya düşük GAD65 titreleri yokluğunda VGKC pozitifliği dahil olmak üzere bazı sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Kesin otoimmün nedeni olanlarda, NMDA ensefaliti dışında çok yüksek oranlarda saptanmıyor olsa da neoplastik tarama önerilmektedir (16).

Bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları acil durumlarda yararlıdır, ancak fokal lezyonlar hastaların yalnızca yüzde 30'unda saptanır (47).

MRG, yeni teşhis edilmiş epilepsisi olan kişilerin yaklaşık %20'sinde ve ilaca dirençli fokal epilepsisi olan kişilerin yarısından fazlasında epileptojenik lezyonları gösteren standart görüntüleme aracıdır. MRG lezyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında, MRG lezyonu saptanan kişilerde ilk nöbetten sonra tekrarlama veya tedaviden sonra nöbet geçirme riski daha yüksektir. MRG, en az 1 mm kesitlerden oluşan, üç boyutlu volümetrik T1 ağırlıklı görüntüleme, aksiyal ve koronal T2 ağırlıklı ve sıvı zayıflatılmış ters çevirme geri kazanımı (Fluid-attenuated inversion recovery – FLAIR) dizileri (hipokampal açılma dahil) ve hemosiderin veya kalsifikasyona duyarlı aksiyal T2 içeren, epilepsiye uygun bir protokolle yapılmalıdır. Aksi halde hipokampal skleroz veya fokal kortikal displazi gibi bazı ince lezyonlar gözden kaçabileceğinden, uzman değerlendirmesi de eşit derecede önemlidir. İlaça dirençli fokal epilepsisi olan ve ilk bakışta normal MRG'leri olan kişilerde, farklı bir tarayıcı veya sekanslarla yeniden tarama yapmak çoğu zaman faydalıdır (16). MRG ile araştırma yapmanın birinci nedeni epilepsinin etiyolojisini bulmak, ikincisi ise mümkün olduğunda cerrahi öncesi değerlendirmeye olanak sağlamaktır. MRG mezial temporal skleroz, gangliogliomalar, oligodendrogliomalar, disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler gibi düşük dereceli tümörler, fokal kortikal displaziler gibi

kortikal gelişim malformasyonları, tüberoskleroz, Rasmussen ensefaliti gibi enflamasyonlar ve diğer lezyonların varlığında meydana gelen fokal epilepsilerin tanı ve yönetimine olağanüstü bir katkı sağlar (47).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon BT'si (single photon emission computed tomography - SPECT) gibi fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, refrakter fokal epilepsilerde cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmak için ıktal odağı belirlemeye ve doğrulamaya yardımcı olabilir (47).

Genetik test yöntemleri, kromozomal mikrodizi analizi, karyotipleme, tek gen testi, gen paneli testi, tüm ekzom dizilimi ve tüm genom dizilimidir. Akıllı kullanımda pratik müdahalelerle klinik tanı ve tedaviye katkı sağlayabilir. Moleküler genetikteki ilerlemeler, fenotip-genotip korelasyonları olan çocukluk çağı epileptik ensefalopatileri için birkaç genin tanımlanmasını sağlamıştır. Genetik testlerin sınırlamaları, zor erişilmesi ve nispeten yüksek maliyettir. Ayrıca klinisyenler her zaman genetik testlerin etik, yasal ve sosyal sonuçlarının farkında olmalıdır (47).

2.1.9. Epilepsi Tedavisi

Potasyum bromürün ilk kez kullanıldığı 19. yüzyıldan bu yana çeşitli antinöbet ilaçlar (ANİ) geliştirilmiş ve epilepsinin farmakolojik tedavilerine ilişkin çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Şu anda epilepsiyi tedavi etmek için 20'den fazla ANİ kullanılmaktadır (52). İki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbeti olan veya tek bir nöbet geçirmiş olmasına rağmen genetik jeneralize epilepsi sendromu tanısı alan, EEG'de epileptiform değişiklikleri saptanan veya yapılan görüntüleme tetkikleri sonucunda yapısal serebral lezyonları olan hastaların nöbet tekrarlama riskleri yüksek olduğundan, bu hastalarda antinöbet tedaviye başlanması gerekmektedir. Tedavinin amacı, nöbetleri yan etki olmaksızın tamamen ortadan kaldırmaktır. Mevcut ANİ'ler ile bu, hastaların ancak %50'sinde ulaşılabilen bir hedeftir. Her hasta için ANİ seçimini çeşitli faktörler etkilemektedir. Bunlar arasında epilepsi tipi, cinsiyet, çocuk doğurma potansiyeli, başlangıç yaşı, komorbid durumlar ve başka ilaçların kullanımı gibi hasta özellikleri sayılabilir. İlaçların etkinlik spektrumu, etkililiği, titrasyon ihtiyacı veya kadınlardaki teratojenite potansiyeli gibi yan etkiler dahil tüm özellikleri de aynı derecede önemlidir. Tüm bunlara ek olarak maliyet de önemli bir belirleyici faktördür

Çünkü tedaviye başladıktan sonra en az birkaç yıl ve hatta birçok hastada ömür boyu devam etmek gerekecektir (53).

Yeni ve geliştirilmiş tedavilerin kullanıma sunulmasıyla birlikte, epilepsi tedavisinin amacı, nöbet kontrolü sağlamaktan epilepsi kontrolü sağlamaya doğru ilerlemektedir. ANİ tedavisinin nihai hedefi, epilepsinin temel nedenini ve epilepsiyi önlemektir. Epilepsi tedavisinin başarısı, nöbet tipine ve epilepsi sendromunun ciddiyetine bağlıdır ve her bir vaka için gerçekçi bir tedavi hedefi değerlendirilmelidir. Bu nedenle, hedefler epilepsi tedavisi  düzeyde ele alınır: nöbet kontrolü, epilepsi kontrolü ve epileptojenik sürecin tersine çevrilmesi, yani “epilepsinin iyileşmesi” dir (54).

Hastaların yaklaşık %70'inde monoterapi oldukça iyi nöbet kontrolü sağlar ve %10'luk bir kesim iki ilaç kombinasyonu ile yeterli şekilde yönetilir. Hastaların yaklaşık %30'u tedavisi zor olarak tanımlanabilir ve tedavisi zor hastaların teşhisten sonraki ilk tedaviye yanıt vermedikleri anda fark edilebileceğini gösteren kanıtlar vardır. Yeni ANİ'lerin akılcı ilave tedavisine veya epilepsi cerrahisi gibi alternatif tedavi seçeneklerine erken dönemde geçilmesi bu hastalar için faydalı olabilir (54).

İlk reçete edilen ideal antinöbet ilaç etkili, iyi tolere edilebilir, klinisyenler için kolay reçete edilebilir ve hastalar için kolay alınabilir olmalıdır. Erişkin epilepsi hastalarında birinci basamak monoterapi olarak kabul edilebilecek birçok antinöbet ilaç vardır ve bunların her birinin avantajları ve sınırlamaları vardır (Tablo 2.1) (55).

Tablo 2.1. Birinci Basamak Nöbet Önleyici İlaçlar

İlacın Adı	İlk Titrasyon Talimatları	Hedef İdame Dozu, mg/d	Nöbet Türü	Hızlı Başlan-gıç?	Avantajlar	Dezavantajlar
Dar Spektrumlu İlaçlar						
CBZ	Günde iki kez, 200 mg artışlarla 1-4 haftada hedef doz	800-1200	Fokal	Hayır	Etkililik kanıtı yüksek, düşük maliyetli, duygudurum dengeleyici özelliklere sahip	Enzim indükleyici, jeneralize epilepsileri (özellikle miyoklonik ve absans nöbetleri) kötüleştirme riski, ciltte aşırı duyarlılık, hiponatremi, agranülositoz
GBP	Günde 300-900 mg ile başlayıp, 1-2 haftada artırın	900-1800	Fokal	Hayır	Hepatotoksisite yok, yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) iyi tolere edilir, enzim indükleyici değil, nöropatik ağrı için etkili, ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları riski düşük	Kilo alımı, sınırlı etkililik kanıtı (65 yaş ve üstü hastalar hariç)
LCM	Günde iki kez 100 mg ile başlayın, her hafta toplamda 100 mg artırın	300-400	Fokal	Evet	İntravenöz formülasyon, hepatotoksisite yok	Sınırlı etkinlik kanıtı, baş dönmesi, aritmiler
OXC	Günde iki kez 300 mg doz, 1-2 haftada hedef doza artırın	1200	Fokal	Hayır	Karbamazepinden daha düşük enzim indüksiyon potansiyeli, daha düşük döküntü riski	Karbamazepinden daha yüksek hiponatremi riski, jeneralize epilepsileri (miyoklonik ve absans nöbetleri gibi) kötüleştirebilir
PHT	Günde 3 kez 100 mg'lık doz, her 3-5 günde bir hedefe artırın	300-600	Fokal	Evet	Güçlü etkinlik kanıtı, düşük maliyet, hızlı titrasyon, intravenöz formülasyon	Enzim indükleyici, yüksek etkileşim oranı, dişeti hiperplazisi, lökopeni

Tablo 2.1.(Devam) Birinci Basamak Nöbet Önleyici İlaçlar

İlacın Adı	İlk Titrasyon Talimatları	Hedef İdame Dozu, mg/d	Nöbet Türü	Hızlı Başlan-gıç?	Avantajlar	Dezavantajlar
Geniş Spektrumlu İlaçlar						
LTG	Günlük doz 2 hafta boyunca günde 25 mg, 2 hafta boyunca günde 50 mg, 2 hafta boyunca günde 100 mg, ardından her 1-2 haftada bir 50 mg artırılabilir	250-350	Fokal, genelli kle jeneral ize	Hayır	Enzim indükleyici değil, ilaç etkileşim yok, bipolar depresyon için etkili, yaşlı hastalarda etkili (65 yaş üstü)	Yavaş titrasyon, valproat ve östrojen içeren bileşenlerle etkileşim, miyoklonik nöbetleri kötüleştirebilir, döküntü riski, Steven-Johnson sendromu
LEV	Günde iki kez 500 mg ile başlayın, hedef doza ulaşmak için her 1-2 haftada bir 500 mg artırın	1000-2000	Fokal, genelli kle jeneral ize	Evet	Enzim indükleyici değil, önemli etkileşim yok, hızlı titrasyon, intravenöz formülasyon mevcut	Psikiyatrik yan etki riski
TPM	Günde iki kez 25 mg doz, her hafta 25-50 mg artırılır	200-400	Fokal, genelli kle jeneral ize	Hayır	Düşük enzim indüksiyon potansiyeli, migren profilaksisinde etkili	Yavaş titrasyon, metabolik asidoz, böbrek taşı, parestezi, kognitif yan etki, teratojenik etki, absans nöbetlerine karşı etkisiz
VPA	Günde iki kez veya günde 3 kez 250 mg doz, her hafta dozu 250-500 artırın	500-1500	Fokal, genelli kle jeneral ize	Evet	Hızlı titrasyon, ruh halini dengeleyici özellikler, cilt aşırı duyarlılık reaksiyonları yok, migren profilaksisi, güçlü etkinlik kanıtı, intravenöz formülasyon	Enzim inhibisyonu, önemli teratojenik etki, kilo alımı, trombositopeni, tremor
ZNS	Günlük 100 mg doz, her 2 haftada bir 100 mg artırılır	200-400	Fokal, genelli kle jeneral ize	Hayır	Hepatotoksisite yok, uzun yarılanma ömrü, günde tek doz olarak verilebilir	Metabolik asidoz, böbrek taşı, parestezi, bilişsel yan etki, kilo kaybı

CBZ: Karbamazepin, **GBP:** Gabapentin, **LCM:** Lakozamid, **OXC:** Okskarbazepin, **PHT:** Fenitoin, **LTG:** Lamotrijin, **LEV:** Levetirasetam, **TPM:** Topiramat, **VPA:** Valproik asit, **ZNS:** Zonizamid

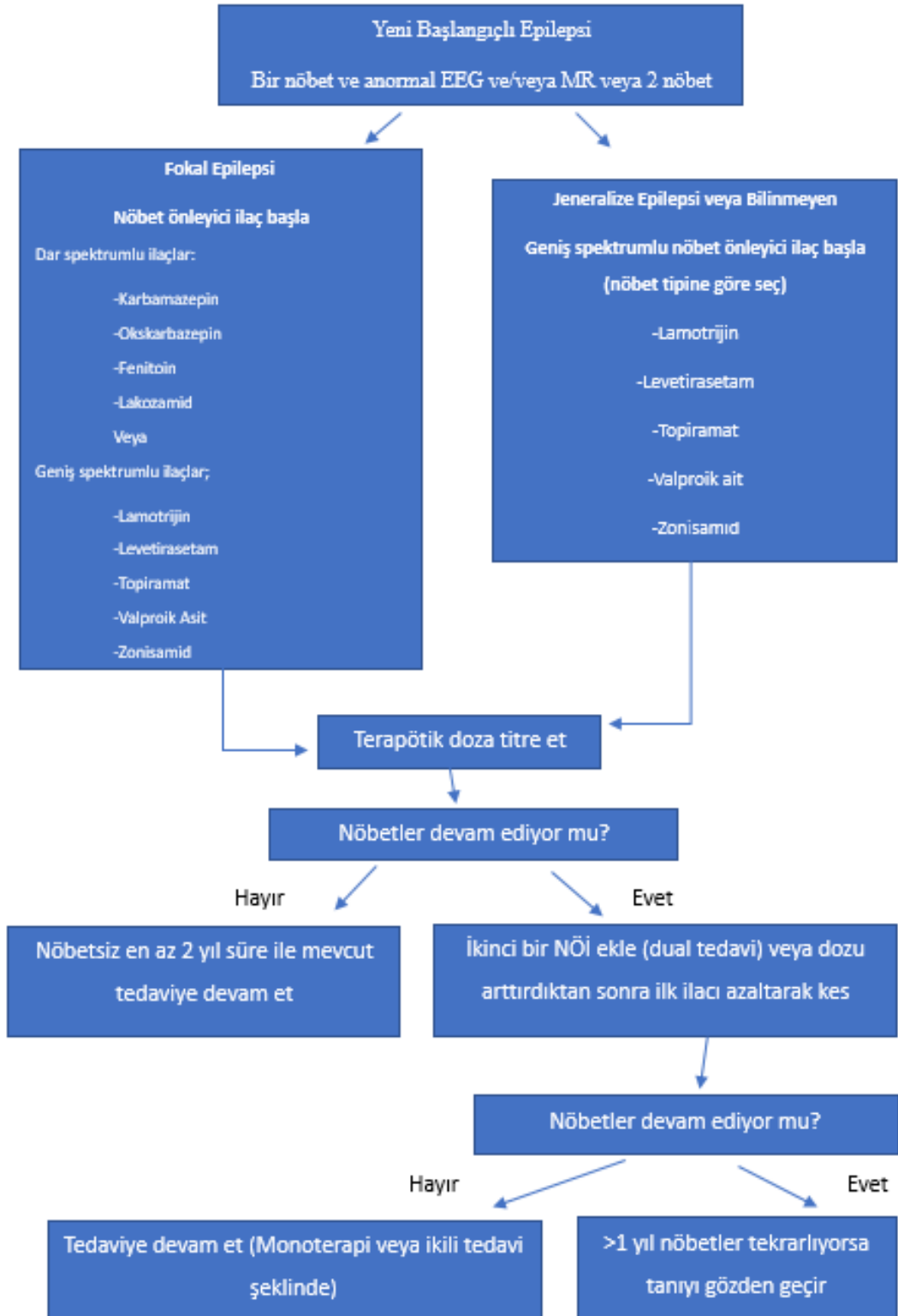
Antinöbet ilaçlar geniş spektrumlu ve dar spektrumlu ajanlar olarak ikiye ayrılabilir. Dar spektrumlu ajanlar tipik olarak bilinç değişikliği veya sekonder jeneralizasyondan bağımsız olarak her türlü fokal nöbeti olan hastalarda etkilidir. Bununla birlikte, bazı dar spektrumlu ajanlar, absans epilepsisi ve juvenil miyoklonik epilepsi gibi genetik jeneralize epilepsili hastalarda miyoklonik ve absans nöbetlerini kötüleştirebilir. Geniş spektrumlu ajanlar, fokal epilepsili ve çoğu jeneralize epilepsili

hastalarda nöbetleri iyileştirir, ancak genellikle belirli nöbet tiplerine yönelik değişken etkililik gösterir. Fokal başlangıcı gösteren yeterli kanıt yoksa hastalar için geniş spektrumlu bir ajanın kullanılması önerilir (55).

Bir antinöbet ilaç seçimi yapılırken göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli husus, terapötik etkinliğin başlama zamanıdır. Bu husus özellikle (1) yatan hastalarda hızlı antinöbet ilaç uygulamasını gerektiren sık nöbetleri olduğu tespit edildiği zaman ve (2) acil serviste hastayı taburcu olmadan önce terapötik bir doza ulaştırmak hedeflendiği zaman önemlidir. Birinci basamak monoterapi olarak kabul edilen ve intravenöz olarak hazırlanabilen ilaçlar arasında fenitoin, valproat, levetirasetam ve lakozamid (Avrupa'da yalnızca ek kullanımda) bulunur (55).

Antinöbet ilaç seçiminde hastanın komorbiditeleri ve bu nedenle kullanıyor olduğu ilaçlar dikkate alınmalıdır. Fenitoin ve karbamazepin gibi daha eski antinöbet ilaçlar, sitokrom P450 sisteminin güçlü indükleyicileridir, valproik asit ise enzim inhibitörüdür ve bu ilaçların ilaç-ilac etkileşimi olasılıkları yüksektir. Birden fazla komorbiditesi olan veya varfarin, kemoterapötik ajanlar gibi ilaç kullanımı olan hastalarda, sınırlı ilaç etkileşimleri olan levetirasetam, lamotrijin veya lakozamid gibi daha yeni antinöbet ilaçların kullanımı tercih edilir. Diğer bir önemli husus, hastanın antinöbet bir ilacın eliminasyonunun bozulmasına yol açabilecek karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğunun olup olmadığıdır (55).

Yeterli dozda ANİ ile nöbet kontrolü sağlanamadığı zaman, klinisyen tanının doğru olup olmadığını ve ANİ'nin uygun şekilde reçete edilip edilmediğini tekrar gözden geçirmelidir. Hastanın tedaviye yetersiz uyumu, uyku yoksunluğu ve alkol kötüye kullanımı gibi diğer faktörler de sorgulanıp dikkate alınmalıdır. Hastaların ilaç kullanımı konusundaki uyumu mümkünse ilaç kan düzeyleri ölçümleri ile konfirme edilmelidir. Bir sonraki adım, farklı bir ANİ'ye geçilip geçilmeyeceğine veya mevcut tedaviye başka bir ANİ'nin eklenip eklenmeyeceğine karar vermektir. Bu iki stratejiden herhangi birinin diğerine üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur. Kombinasyon tedavisi, nöbetlerin hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlayabilir, ancak ilaç etkileşimlerini ve yan etkileri artırabilir. Klinisyen ikinci bir ilaç eklemek yerine mevcut tedaviyi değiştirmeye karar verirse; ideal strateji yeni ilacın başlangıç dozunu eklemek, kademeli olarak artırmak ve ardından mevcut ilacı azaltmak olacaktır (Şekil 2.3) (52).



Şekil 2.3. Yeni tanı almış epilepsi hastasında önerilen tedavi algoritması

EEG: Elektroensefalogram, MR:Manyetik rezonans, NÖİ: Nöbet önleyici ilaçlar

ANİ tedavisi bazen geçici süreli, bazen de ömür boyu olabilir. Çeşitli çalışmalar ANİ'nin kesilmesinin hastanın nöbet geçirme riskinin yüksek olduğu durumlarda akılcı yaklaşım olmadığını göstermektedir. İlaç kesildikten sonra nöbet geçirme risk faktörleri arasında perinatal yaralanma, ilaca başladıktan sonra kontrolsüz nöbet varlığı, çoklu ilaç kullanımı, remisyondan önceki epilepsi süresinin uzun olması, kısa nöbetsiz aralıklar olması, aile öyküsü ve EEG'de epileptiform deşarjların varlığı sayılabilir (56). İlaça dirençli epilepsi; uygun şekilde seçilmiş, uygun dozda, yeterli süre, monoterapi veya çoklu terapi şeklinde kullanılmış iki veya daha fazla antinöbet ilacın, uzun bir süre nöbetsizliğe ulaşmakta başarısız olması anlamına gelir. Bu tanım karşılandıktan sonra, daha fazla ilaç denemenin nöbetsizliği sağlayabilme olasılığı %5 ile %10 aralığındadır. Bu hastalar, cerrahi değerlendirme veya ileri tedavi yöntemleri uygulanması açısından ileri bir epilepsi merkezine sevk edilmelidir (57).

2.2. COVID-19 PANDEMİSİ

2.2.1. Tanım

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2) olarak bilinen yeni bir koronavirüsün neden olduğu oldukça bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. Bu yeni koronavirüsün neden olduğu ilk pnömoni vakası 2019'un sonunda bildirilmiştir (58).

SARS-CoV-2, tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Sivri uçlarının bir taca benzerliği nedeniyle verilen *Corona* ismi, "Taç" anlamına gelen Latince bir kelimedir (58). Virüs, kişiden kişiye esas olarak solunum yoluyla ve enfekte bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda üretilen küçük damlacıklarla yayılır. Virüs, kalabalık veya yetersiz havalandırılan kapalı ortamlarda kolayca yayılır. Hastalık bazı hastalarda hafif seyrederken, bazı hastalarda ise şiddetli olabilmektedir ancak virüs bulaşan herkes semptom geliştirmez. 65 yaş ve üstü yetişkinler ve altta yatan tıbbi komorbiditeleri olan her yaştaki kişiler ciddi hastalık riski altındadır. 6 aylık ve daha büyük yaştaki herkese COVID-19 aşısı ve 5 yaş üzerindeki herkes için destekleyicileri önerilmektedir (59).

2.2.2. Epidemiyoloji

Türkiye’de de ilk pozitif COVID-19 hastasının saptanmış olduğu 11.03.2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nce tüm dünyada pandemi ilan edilmiştir (60). Bu tarihten sonra Mayıs 2023 tarihi itibarıyla küresel olarak 763 milyondan fazla vaka görülmüştür. Bu vakaların 6.5 milyondan fazlası ölümle sonuçlanmış olup dünya çapında 13 milyardan fazla aşılama yapılmıştır (61). Diğer RNA virüsleri gibi SARS-CoV-2 de yeni insan konakçlarına uyum sağlarken, zaman içinde mutasyonların gelişmesiyle genetik evrime eğilimlidir ve bu da atalarının suşlarından farklı özelliklere sahip olabilecek mutant varyantlarla sonuçlanır. Bulaşın önlenmesi ve hastalığın sınırlanması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (62).

2.2.3. Patofizyoloji

SARS-CoV-2 bir dizi yapısal (membran proteini, nükleokapsid proteini, zarf proteini ve spike glikoprotein), yapısal olmayan (bunların çoğu viral replikasyon ve transkripsiyon kompleksini oluşturur) ve aksesuar proteinleri kodlar. Koronavirüs tropizminin ana belirleyicisi, virüslerin yüzeyinde trimerler oluşturan spike glikoproteindir (63). Spike protein iki alt birimden oluşur: S1 alt birimi konakçı giriş reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)’ye bağlanan kısım ve S2 alt birimi ise membran füzyonuna aracılık eden bölgedir (64). SARS-CoV-2 insan vücuduna burundan solunum yolu ile girdiğinde, ACE-2 reseptörleri ile etkileşime girer ve ribonükleik asitini (RNA) epitel hücrelerinin içinde serbest bırakır, burada çoğalır ve komşu hücrelere yayılarak akciğerin alveolar bölgesine ulaşır (65). Gaz değişiminde görev alan alveollerde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle vasküler bütünlükte bozulma meydana gelir. Artan sızıntı ve geçirgenliğe bağlı pulmoner ödem, yaygın damar içi pıhtılaşma, pulmoner iskemi, hipoksik solunum yetmezliği ve ilerleyici akciğer hasarı görülebilmektedir (66). Ayrıca, solunum yoluyla epitel hücreleri üzerinden kana yayılır ve buradan beyin, gastrointestinal sistem, kalp, böbrek ve karaciğer dahil olmak üzere vücudun farklı bölgelerini dolaşır. Bunun sonucunda tutulum yaptığı bölgeye göre; beyin kanamasına, nörolojik bulgulara, tekrarlayan nöbetlere, iskemik inme, komaya, çeşitli paralizilere ve en sonunda ölüme yol açabilmektedir (67). SARS-CoV-2 enfeksiyonu hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM) ve akciğer hastalığı gibi komorbiditeleri olan, ileri yaştaki ve bağışıklık sistemi

zayıf olan bireylerde daha ağır seyretmektedir. Bunun nedeni, akciğer, kalp, böbrek, bağırsak ve konağın epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli organların yüzeyinde ACE2 reseptör ekspresyonunun artması olabilir (68). Ek olarak, genetik yatkınlığı olan kişilerde de COVID-19 daha ağır seyredebilmektedir. Pulmoner fibrozis ile bağlantılı olan DPP9 ve FOXP4 varyantlarını içeren genlere sahip olanlar, kemokin reseptör genleri CXCR6 ve CCR9 varyantları olanlar, TLR3'e bağımlı ve TLR7'ye bağımlı tip I interferon ile ilişkili genler, şiddetli COVID-19 ile ilişkili olarak bulunmuştur (69,70). SARS-CoV-2, epitel hücrelerini ACE-2'ye bağlanarak enfekte eder ve o bölgede inflamasyon, endotel aktivasyonu, doku hasarı ve düzensiz sitokin salınımını başlatır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8) salgılanması ve epitel hücrelerinde azalmış E-cadherin ekspresyonu ile gözlenen sitokin fırtınası, alveollerdeki vasküler geçirgenliğin belirginleşmesine neden olur ve bunun sonucunda hastada gelişen akut hipotansiyon ve pulmoner disfonksiyon ile akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute respiratory distress syndrome - ARDS) meydana gelir. Bu tablo COVID-19 hastalarının çoğunda ölüme yol açar (71). ARDS vakalarının histolojik incelemesi, diffüz alveoler hasarı göstermektedir (72). "Diffüz alveoler hasar" terimi, 1976'da Katzenstein tarafından "sıvı ve hücrel eksüdayona yol açan ve bazı durumlarda geniş interstisyel fibrozise ilerleyen endotelial ve alveoler hasar" ile karakterize bir akciğer hasarı tipini tanımlamak için kullanılmıştır (73). Alveoler hücre ölümü veya hasarı, alveoler epitelyumun bozulmasına yol açar. Bu da COVID-19'da görülen diffüz alveolar hasarın eksüdatif fazının bir başka önemli özelliği olan, pıhtılaşma aktivasyonu ile fibrinolizin inhibisyonu arasındaki dengesizliği ortaya çıkarır (74). Bu süreç, çoğu şiddetli COVID-19 vakasında küçük arteriyel damarlarda bulunan fibrin trombüslerinin oluşumundan sorumludur (75). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda, pıhtılaşma yollarının aktivasyonu ile potansiyel dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişimi riski vardır. DİK ve küçük kılcal damarların enflamatuar hücreler tarafından tıkanmasının yanı sıra daha büyük damarlarda olası trombozun bir sonucu olarak akciğer dokusu iskemisi gelişebilmektedir (76). Profilaktik antikoagülasyonun erken başlatılmasının, COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda ciddi hastalığı ve ölümü önlediği gösterilmiştir, bu da pıhtılaşmanın SARS-CoV-2 patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (77).

2.2.4. Semptomlar

COVID-19 inkübasyonundan itibaren ortalama semptom başlama süresi 5,1 gündür ve enfekte olanlar ortalama 11,5 gün boyunca semptom gösterirler (78). Bu sürenin hastanın bağışıklık sistemi ve yaşı ile yakın bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (79). COVID-19 hastalığının başlangıcında en sık görülen belirtiler ateş, öksürük, yorgunluk, koku ve tat kaybıdır; diğer belirtiler arasında baş ağrısı, hemoptizi, ishal ve nefes darlığı yer alabilir. Şiddetli hastalığı olanlarda pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, organ yetmezliği, metabolik düzensizlikler ve akut kardiyak yaralanmalar meydana gelebilir (80). COVID-19'lu bazı hastalarda meydana gelen hipoksemi, organ yetmezliği, metabolik bozukluklar, ilaç-ilacı etkileşimleri ve hatta beyin hasarının bir sonucu olarak nöbetler de gözlenmektedir (81). İshal, kusma ve anoreksi gibi gastrointestinal semptomlar hastaların yaklaşık %40'ında izlenir (82). Gastrointestinal semptomları olan hastaların %10 kadarında ateş veya solunum yolu enfeksiyonu belirtisi görülmeyebilir (83). COVID-19 ayrıca venöz tromboz riskini artıran koagülasyon bozukluğu ilişkili hastalıklara da sebep olabilmektedir (84). Yorgunluk, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, iskemik veya hemorajik inmeler gibi nörolojik semptomlar da COVID-19'a bağlı görülebilmektedir (85). Ciddi akciğer enfeksiyonuna ek olarak septik şok ciddi hasara neden olarak birçok organı bozabilir. Dolaşım ve sindirim sistemleri dahil olmak üzere ekstrapulmoner sistem disfonksiyonu meydana geldiğinde, septik şok olasıdır ve ölüm riski önemli ölçüde artar (86).

2.2.5. Komplikasyonlar

ARDS, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun en önemli komplikasyonlarından biridir. Çin'in Wuhan kentinde 138 hastayı kapsayan bir araştırma, hastaların %19,6'sında ARDS geliştiğini göstermiştir. Bu çalışmada saptanan diğer yaygın komplikasyonlar arasında şok (%8,7), aritmi (%16,7) ve akut kardiyak hasar (%7,2) yer almaktadır (87). Yoğun bakıma yatırılan hastalarda bu komplikasyonların görülme olasılığı, yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalara göre daha fazla olarak raporlanmıştır (83). Çin'in Wuhan kentinde 191 hastayı içeren başka bir çalışma, en yaygın komplikasyonun sepsis (%59), ardından solunum yetmezliği (%54), ARDS (%31), kalp yetmezliği (%23) ve septik şok (%20) olduğunu göstermiştir. Diğer daha az görülen

komplikasyonlar arasında, aktive parsiyel tromboplastin süresinin 5 saniye uzaması veya protrombin süresinin 3 saniye uzaması olarak tanımlanmış koagülasyon bozukluğu (%19) ve troponin I'nın yükselmesine sebep olan akut kardiyak hasar (%17) yer almaktadır. Kardiyak tutulum sonucunda hayatı tehdit edici yeni elektrokardiyografik veya ekokardiyografik bulgular görülebilmektedir. Yeni veya kötüleşen konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, aritmiler ve kardiyak arrest gibi kardiyak olayların, pnömonisi olan hastalarda daha sık izlendiği bildirilmiştir (88).

Şiddetli COVID-19 hastalığında hiperkoagülasyon; endotel hücre disfonksiyonu, hipoksiye bağlı kan viskozitesi artışı veya hipoksi kaynaklı transkripsiyon faktörü bağımlı sinyal yolu uyarılması ile tetiklenmektedir (89). SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda akut venöz tromboemboliler (VTE) de bildirilmiştir. Bu trombotik komplikasyonların en sık görüleni pulmoner tromboemboli (PTE) olmakla birlikte derin ven trombozu (DVT) da gelişebilmektedir (90,91).

"Uzun süreli covid", COVID-19'dan iyileşmiş ancak enfeksiyonun kalıcı etkilerini hâlâ bildiren veya olağan semptomları beklenenden çok daha uzun süre yaşayan kişilerde hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir (92). Başlıca özellikleri, başlangıcından itibaren dört haftayı geçen, nefes darlığı, bilişsel bozukluk, yorgunluk, anksiyete, depresyon gibi kalıcı semptomlar ve sekellerdir (93). Sıklıkla bahsedilen "beyin sisi", konsantrasyon, hafıza ve yürütücü işlevlerle ilgili zorluklarla karakterize edilir (94). COVID-19 enfeksiyonundan sonra devam eden semptomların yaygınlığına ilişkin raporlar, hastanede yatan hastalarda %32,6 ile %87 arasında değişmektedir (95). Hastanede yatmayan bir kohortta ise bu semptomların, %37'sinin yorgunluk ve %30'unun bilişsel bozukluk olduğu bildirmiştir (96). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında veya sonrasında ortaya çıkan nöropsikiyatrik semptomlar, sadece duygusal stresle ilişkili olmamaktadır. Enfeksiyondan bir ay sonra nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran beş çocuk hastayı içeren Multisistem İnflamatuvar Sendromu (MIS-C) vakasında, enflamatuvar beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularının varlığı bu tanıyı doğrulamakta olup, ayrıca tüm yaş gruplarında da beklenebilecek sonuçlar arasında kabul edilmektedir (97). Nörotropik olan virüsün beyne olfaktör nöronlar aracılığı ile ulaştığı düşünülmekte olup; bozulmuş yürütücü

işlevlere, MRG, EEG ve PET'te frontal anormalliklere neden olabildiği gösterilmiştir (98,99).

Tablo 2.2. Uzun dönemde ortaya çıkan COVID-19 komplikasyonları

Uzun Dönem COVID-19 Komplikasyonları	
Nöropsikiyatrik	Beyin sisi, Anksiyete / Depresyon, Post-travmatik stres bozukluğu
Kardşyovasküler	Miyokardit, Kalp yetmezliği, Aritmi
Kas-İskelet Sistemi	Miyalji, Eklem ağrısı, Fiziksel halsizlik
Dermatolojik	Döküntü, Alopesi, Ürtiker
Solunumsal	Dispne, Oksijen bağımlılığı, Solunum fonksiyon test bozukluğu
Hematolojik	Venöz tromboemboli
Gastrointestinal	Diyare, Bulantı/Kusma, Karın ağrısı
Renal	Böbrek hasarı
Endokrinolojik	Diyabetes Mellitus

2.2.6. Tanı

Erken teşhis, COVID-19'un yayılmasını kontrol etmek için çok önemlidir. SARS CoV-2 enfeksiyonunun tespiti için pandemi sürecinde geliştirilmiş üç ana yöntem vardır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler testler; viral RNA'yı saptamada oldukça hassas ve spesifiktir ve DSÖ tarafından semptomatik olan bireylerde tanıyı doğrulamak ve halk sağlığı önlemlerini etkinleştirmek için önerilmektedir. Antijen hızlı tespit testleri; viral proteinleri tespit eder ve moleküler testlerden daha az hassas olmalarına rağmen, yapılmasının daha kolay olması, daha hızlı sonuç vermesi, daha düşük maliyetli olması ve virüsü başkalarına bulaştırma olasılığı en yüksek olan kişilerde enfeksiyonu tespit edebilme avantajlarına sahiptir. Antijen hızlı tespit testleri, yüksek enfeksiyon riski altındaki bireyleri taramak, klinik olarak savunmasız insanları korumak, güvenli seyahat ve okul ve sosyal aktivitelerin

yeniden başlamasını sağlamak ve ekonomik iyileşmeyi sağlamak için bir halk sağlığı aracı olarak kullanılmaktadır. Aşının yaygınlaşmasıyla birlikte, konakçının enfeksiyona veya aşılama tepkisini saptayan antikor testleri; kamu politikasını bilgilendirmek için faydalı süreyans araçları olabilir ancak enfeksiyondan koruyuculuk açısından belirsizliğini koruduğu için bağışıklığın kanıtını olarak kullanılmamalıdır (100).

PCR; nazal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinin kullanıldığı bir tanı testidir. Tanı için birincil ve tercih edilen yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntülerle üst solunum yolu örneklerinin alınmasıdır. Bronkoskopi sırasında oluşan aerosol, hem hastalar hem de sağlık personeli için önemli bir risk oluşturduğundan, bronkoskopinin COVID-19 için rutin bir tanı yöntemi olarak kullanılması önerilmez. Bronkoskopi sadece üst solunum yolu örnekleri negatif olduğunda ve hastalığın tanısı klinik yönetimi önemli ölçüde değiştirecekse entübe hastalarda düşünülebilir (101). SARS-CoV-2 boğaz sürüntüleri, posterior orofaringeal tükürük, nazofaringeal sürüntüler, balgam ve bronşiyal sıvı dahil olmak üzere çeşitli solunum kaynaklarından tespit edilmiş olsa da viral yük, alt solunum yolu örneklerinde daha yüksektir (102). Birkaç çalışma, SARS-CoV-2 RNA'nın kan ve dışkı örneklerinde de tespit edilebileceğini göstermiştir (103). SARS-CoV-2 RNA'nın üst ve alt solunum yollarında ve akciğer dışındaki örneklerde ne kadar süreyle bulunduğu belirsizliğini korumaktadır. SARS-CoV veya Orta Doğu solunum sendromu (Middle East respiratory syndrome coronavirus – MERS-CoV) ile bazı enfeksiyon vakalarında gözlemlendiği gibi, viral RNA'nın haftalarca saptanabilir olması SARS-CoV-2 için de olasıdır (104,105).

COVID-19'lu hastalar, toraks BT'de başlangıçta periferik veya posterior dağılıma sahip bilateral, multilobar, buzlu cam opasiteleri şeklinde tipik özellikler gösterdiğinden, toraks BT de tanı aracı olarak kullanılabilir (106). Akciğer grafisi duyarlılığı daha düşük olmakla birlikte tanı ve takipte kullanılmıştır (107). Daha az sıklıkla akciğer ultrasonu da benzer şekilde kullanılmıştır (108).

2.2.7. Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tedavi etmek için klinik olarak kanıtlanmış ve spesifik bir antiviral ilaç henüz mevcut değildir (109).

COVID-19'un patogenezi iki ana sürecin yönlendirdiği düşünülmektedir. Klinik seyrin başlarında, hastalık esas olarak SARS-CoV-2'nin replikasyonu tarafından yönlendirilir. Daha sonra ise hastalığın doku hasarına yol açan, SARS-CoV-2'ye karşı oluşturulan bağışıklık/inflamatuvar yanıt tarafından yönlendirildiği görülmektedir. Bu anlayışa dayanarak, SARS-CoV-2'yi doğrudan hedefleyen tedavilerin hastalığın erken evrelerinde en büyük etkiye sahip olması beklenirken, immünoşüpresif/antiinflamatuvar tedavilerin COVID-19'un sonraki aşamalarında daha faydalı olması muhtemeldir (110).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu şiddetine göre, asemptomatik veya presemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik hastalık olmak üzere çeşitli gruplara ayrılabilir. Hastaneye yatırılmamış erişkin tüm hastalara yalnızca semptomatik tedavi önerilmektedir. Başka bir endikasyon yoksa deksametazon veya diğer sistemik kortikosteroidlerin kullanılması önerilmez. İleri yaş, kardiyovasküler hastalık / DM / hipertansiyon gibi kronik hastalığı olanlarda COVID-19'un şiddetli olma riski yüksek olup, bu hastalara Ritonavir, Remdesivir veya Molnupiravir tedavilerinden birisi başlanabilir. COVID-19 dışında başka bir sebeple hastaneye yatışı olan veya COVID-19 nedeniyle yatırılmış olup oksijen ihtiyacı olmayan hastalar için de aynı öneriler geçerli olmakla birlikte bu hasta grubuna profilaktik dozda heparin başlanması da önerilmektedir. Hastaneye yatırılan, konvasiyonel oksijen ihtiyacı olan hastalardan d-dimer yüksekliği olanlara, kanama riski yüksek olmadığı sürece terapötik dozda heparin önerilmekte olup, kalan hastalara profilaktik dozda heparin önerilir. Düşük oksijen ihtiyacı olan hastalara remdesivir; daha yüksek oksijen ihtiyacı olan çoğu hastaya deksametazonla birlikte remdesivir; deksametazon almakta olmasına rağmen hızlıca oksijen ihtiyacı artan ve sistemik inflamasyon bulguları olan hastalara ise oral baricitinib veya iv. tocilizumab önerilmektedir. Hastaneye yatırılmış, yüksek akımlı nazal kanülle veya non-invaziv ventilasyon ile oksijen almakta olan hastalara terapötik dozda heparin önerilmemekte olup profilaktik doz heparin önerilir. Bu hasta grubuna deksametazon ve remdesivirle birlikte oral baricitinib veya iv. tocilizumab tedavilerinden birisi önerilir. Mekanik ventilatör veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacı olan hastalara da benzer şekilde profilaktik dozda heparin önerilmekte olup, bu hasta grubuna deksametazonla birlikte birlikte oral baricitinib veya iv. tocilizumab tedavilerinden birisi önerilir (110).

2.2. COVID-19 ve EPİLEPSİ

2.2.1. COVID-19'un Epilepsiye Yol Açan Potansiyel Mekanizmaları

COVID-19 en fazla akciğer tutulumu yapmakla birlikte beyin dahil diğer organları da etkileyebilir. Diğer nörotropik viral enfeksiyonlar gibi, COVID-19 da epileptik nöbetlere neden olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, proinflatuar sitokinlerde büyük bir artışa neden olur. Bu sitokin fırtınası, kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olarak virüsün beyne ulaşmasını ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasını sağlar. Bu reseptörler hem nöronlarda hem de çeşitli glial hücrelerde bulunur. Sonuçta, glutamat ve aspartat konsantrasyonunda bir artış ve gama aminobütirik asit (GABA) konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Ayrıca bir dizi iyon kanalı da etkilenerek uyarılabilirliğin artmasına ve dolayısıyla epileptik nöbetlere neden olabilmektedir (111). Ayrıca COVID-19 beyne ACE2 reseptörlerine ihtiyaç duymadan doğrudan olfaktör nöron yoluyla da girebilir (112). Olfaktör nöron yolu, virüsün merkezi sinir sistemine girmesi için çok önemli bir yoldur. Virüsler, duysal veya motor nöronları enfekte ederek veya kinesin ve dynein'i kullanarak anterograd taşıma yoluyla merkezi sinir sistemine girebilirler (113). Virüs merkezi sinir sistemine ulaştıktan sonra, reaktif astrogliyoze sebep olur ve mikrogliya aktivasyonu, büyük bir inflammatuar kaskad tetiklenir. Proinflatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-1B), nitrik oksit, prostaglandin E2 ve serbest radikallerin ortama salınması, nöronal hipereksitabiliteye neden olur. Bunun sonucunda nöbetler ortaya çıkar, ölüme kadar ilerleyebilir (111).

Beyin sapının COVID-19 ile enfeksiyonu, solunum ve kardiyovasküler düzenleyici merkezleri etkileyebilir ve solunum yetmezliğini şiddetlendirerek ciddi hipoksiye yol açabilir. Birkaç veri, akut solunum sıkıntısı sendromunun ve organ yetmezliğinin sitokin fırtınasının nihai sonucu olduğunu açıkça göstermektedir (114). Hipoksinin önceden var olan nöroinflamasyon ile kombinasyonu, hipokampusta ve serebral kortekste ciddi hasara neden olarak nöronal epileptik aktiviteye neden olur (115–117).

Kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olan ve COVID-19'un nöbetleri tetiklemesinin diğer nedeni ateş ve hipertermidir. Laboratuvar çalışmaları, yüksek sıcaklıkların (> 40°C) başta nöronlar, mikrogliya, endotel ve epitel hücreleri dahil

olmak üzere metabolik aktif beyin hücreleri üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermektedir (118).

COVID-19'a bağlı hiperkoagülasyonun neden olduğu iskemik inme sonrası da epilepsi görülebilmektedir (119,120). İnme sonrası; hipoksi, metabolik bozukluklar, azalmış veya artmış kan perfüzyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörler nöbete neden olabilir. Akut iskemik ayrıca hücre dışı glutamat konsantrasyonlarını, iyon kanalı disfonksiyonunu ve kan beyin bariyeri hasarını artırarak erken nöbetlere neden olabilir. Geç nöbetlerde yer alan mekanizmalar değişkendir ve gliosis, kronik inflamasyon, anjiyogenez, apoptoz, nöronal ölüm, nörojenez, sinaptogenez ve sinaptik plastisite kaybı bu nedenler arasında yer alır (121,122).

Çalışmalar, COVID-19 hastalarında çeşitli elektrolit anormallikleri bildirmiştir. COVID-19 enfeksiyonu, hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemiye yol açabilir. Nöbetler elektrolit bozukluklarının en önemli klinik semptomlarıdır ve hiponatremi, hipokalsemi ve hipomagnezemi hastalarında daha sık görülür (123).

2.2.2. COVID-19'un Epilepsi Üzerine Etkileri

Her ne kadar epilepsi dahil olmak üzere, tüm nörolojik kronik hastalıkların COVID-19 için bir risk faktörü olabileceği düşünülse de şu ana kadar epilepsi, COVID-19 gelişimi için bir risk faktörü olarak bildirilmemiştir. Ayrıca, bulaşıcı hastalıklarla ilgili geçmiş deneyimlerimiz de epilepsi ile herhangi bir ilişki bildirmemektedir (124).

Epilepsi tanılı hastaların düzenli takibi; nöbet ve yan etki kontrolünü sağlamak, nöbet önleyici tedaviyi optimize etmek, reçete yenilemek, eşlik eden nöropsikiyatrik durumları veya ilişkili komorbiditeleri tedavi etmek ve hastalar ve ailelerine psikolojik destek sağlamak açısından çok önemlidir (125). Pandemi döneminde kontrolsüz viral bulaşı önleyebilmek için, çoğu hükümet çalışma saatlerinin azaltılması ve halka açık yollardaki insan dolaşımının kontrol altına alınması için önlemler oluşturmaya ve uygulamaya zorlanmıştır. Bu önlemler sonucunda epilepsi tanılı hastaların; poliklinik randevularının ertelenmesi, reçete yazdırmak veya doktorlarıyla iletişim kurmakta zorluklar yaşaması, epilepsi ile ilgili testlerinin iptal edilmesi ve enfeksiyon korkusu

nedeniyle acil servislere daha az başvurmaları yaşamlarını ve tıbbi tedavilerini önemli ölçüde etkilemiştir (126).

Epilepsi fiziksel, davranışsal ve zihinsel işlevleri etkiler ve buna bağlı olarak epilepsi tanılı hastaların 1/3'ünde depresyon, psikoz, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar sık görülmektedir (127). Pandemi birçok kişide stresin artmasına neden olmuş olup; vaka ve ölüm sayılarının günlük olarak güncellenmesi, virüsle ilgili bilgi eksikliği, yanlış haberler, gelecekle ilgili belirsizlikler ve sosyal izolasyon ihtiyacı, epilepsi tanılı hastalarda daha yoğun olmak üzere, psikolojik sorunların ve uyku bozukluklarının artmasına neden olmuştur (128,129).

Öte yandan, İtalya ve İspanya'daki üç epilepsi merkezini içeren bir çalışmada, COVID-19 pandemisi sırasında nöbet sıklığında önemli bir değişiklik bildirilmemiş ve hatta daha da şaşırtıcı bir şekilde, izolasyon ve sokağa çıkma yasağının olduğu dönemlerde, epilepsi hastalarının evde kalıp düzenli bir hayat yaşamaları, tedaviye uyumlarının artması ve uyku düzenliliklerinin sağlanmasının, nöbet sıklıklarında azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (130).

Dirençli epilepsisi olan hastalarda cerrahi tedavilere karar verebilmek için hastaneye yatış ve video elektroensefalografi (VEM) gerekli olduğundan elektif cerrahi tedaviler COVID 19'un tıbbi personel ve hastalar arasında daha fazla yayılmasını önlemek için ertelenmesi bu tedavilerde gecikmeye neden olmuştur (131).

Yapılan bir çalışmada, aktif epilepsisi olan hastalarda epilepsisi olmayan hastalara göre COVID-19 insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiş olup, yine bu hasta grubunda COVID-19'a bağlı ölüm oranlarının da daha yüksek olduğu bulunmuştur (132). 2020'nin başlarında İtalya'da yapılan bir çalışmada COVID-19 semptomlarının epilepsili hastalarda, epilepsisi olmayan hastalarla benzer olduğu bulunmuştur (133).

2.2.4. COVID-19 ve EEG

Pandemi esnasında elektif EEG'ler hastane yataklarını boşaltmak ve viral enfeksiyon yayılma riskini azaltmak için askıya alınmıştır. Ertelenemeyecek EEG'ler için nörofizyoloji servis personelinin gerekli önlemleri alması önerilmiştir. Bunlar arasında; sağlık hizmeti sağlayıcıları için kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı, EEG ekipmanının yeterli hijyeni ve laboratuvar alanının uygun şekilde dezenfekte

edilmesi yer almaktadır. Uygulanacak EEG'lerde hiperventilasyon gibi enfeksiyon yayılım riski teşkil edecek aşamalar uygulanmamıştır (134). Çalışmalarda pandemi sırasında özellikle ambulator EEG/polisomnografi/video-EEG/uzun süreli EEG gibi özellikli EEG çekim sayısında COVID-19 öncesi taban çizgisine kıyasla %75 azalma olduğu bildirilmiştir (135)

Akut COVID-19 hastaları ile yapılan bir EEG çalışmasında, metabolik ve hipoksik değişikliklerle ilişkili olarak yavaş dalgaların anterior bölgelerde belirginleştiği gözlenmiş olup, bu EEG değişikliklerinin COVID-19'da erken beyin tutulumunu değerlendirmek için yararlı bir araç olabileceği öne sürülmüştür (136). Bologna Nörolojik Bilimler Enstitüsü uzmanları, ensefalopati şüphesi olan, yaşları 47 ila 79 arasında değişen, 15 tane COVID-19 hastasından oluşan bir grubun hepsinde EEG kayıtlarının anormal olduğunu bildirmiş olup, burada çoğu hastada, ağırlıklı olarak frontal veya santral bölgede gözlenen fokal teta veya delta dalgaları ve 4 ile 8 Hz aralığında yavaş dalga aktivitesinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. 10 vakada, dış uyaranlara karşı herhangi bir reaksiyon olmadığı ve gözlerin açılıp kapanmadığı belgelenmiştir (137). Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu tarafından sunulan başka bir raporda, 37 ve 42 yaşlarında, erkek, iki COVID-19 hastası vakası EEG testinin; yeni, benzeri görülmemiş bir dalga paterni gösterdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada sürekli, hafif asimetric, monomorfik, iki fazlı, her iki frontal bölgede daha büyük genliğe sahip yavaş delta dalgaları tanımlanmıştır. Bu dalgaların işitsel veya nosiseptif uyaranlara hiçbir tepki göstermediği bildirilmiştir (138). Bunlara benzer birkaç vaka raporu, SARS-CoV-2'nin nöbetlere neden olabileceğini öne sürerken, diğerleri spesifik olmayan ensefalopatik paternleri veya muhtemelen COVID-19 sonrası nöronal hasar için karakteristik olabilecek belirli EEG değişikliklerini tanımlamıştır. Buradaki asıl zorluk, nörotrofik ilişkili spesifik değişiklikleri, muhtemelen COVID-19 sırasında veya enfeksiyondan önce var olan pulmoner veya sistemik bozukluktan kaynaklananlardan ayırt etmektir. Özellikle, COVID-19'un seyri sırasında beyin fonksiyonundaki değişikliklerin virüse özgü olarak yorumlanması riski oldukça yüksek olduğundan, EEG değişiklikleri ile ilgili veriler henüz kesinleşmemiştir (139).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışma kesitsel retrospektif araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmaya Nisan 2023 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Epilepsi polikliniğine başvuran, COVID-19 pozitifliği öyküsü olan epilepsi tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamız 22.03.2023 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı 1365 sayılı kararıyla onay almıştır (EK-1). Çalışmamız Helsinki deklarasyonunda belirtilen iyi hekimlik uygulamaları uyarınca yapılmış ve tüm gönüllüler çalışma süreçleri hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri;

- Epilepsi tanısı almış olması
- Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) 'ne göre COVID-19 pozitifliği öyküsü olması
- 18 yaş ve üzeri olması
- COVID-19 öncesi ve sonrası dönemdeki nöbet sıklığının bilinmesi ve düzenli takiplerinin yapılmış olması
- COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde EEG takiplerinin yapılmış olması

Dışlama kriterleri;

- Epilepsi tanısı kesinleştirilememiş olması
- Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) 'ne göre COVID-19 pozitifliği öyküsü olmaması
- COVID-19 pozitifliği öncesindeki veya sonrasındaki dönemde çekilmiş EEG'si olmaması

- COVID-19 pozitifliği öyküsü öncesindeki veya sonrasındaki dönemde nöbet sıklığı bilinmemesi, düzenli takiplerinin yapılmamış olması
- COVID-19 pozitifliği öncesi dönemde epilepsi tanısının olmaması

3.2. ÇALIŞMA SÜREÇLERİ

Çalışma öncesinde yapılacak olan tüm işlemler anlatılarak gönüllülere ekte sunulan bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı (EK-3). Gönüllülerin anamnezleri alınarak fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı; hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum gibi demografik verileri kaydedildi. Katılım ve dışlama kriterlerine göre kriterlere uymayan gönüllüler çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların epilepsi tanısı aldıkları zaman, ilk nöbet yaşları, nöbet tipleri, nöbetlerin uykuda olup olmadığı, nöbetlere auranın eşlik edip etmediği, primer etyolojilerinin bilinip bilinmediği, biliniyor ise ne olduğu, ortalama nöbet süreleri, komorbid hastalıkların eşlik edip etmediği, kranial MRG tetkikleri, COVID-19 geçirme tarihleri, COVID-19 nedeniyle hastane yatış gereklilikleri olup olmadığı, yoğun bakım tedavi gereksinimleri olup olmadığı, bu sürede epileptik nöbet geçirip geçirmediikleri, COVID-19 1 ay ve 3 ay öncesi ve sonrası dönemdeki ayda ortalama geçirdikleri nöbet sayıları, COVID-19 öncesi, sırası veya sonrası herhangi bir dönemde status epileptikus öyküleri olup olmadığı, COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde kullandıkları antinöbet ilaçları, COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları, COVID-19 öncesi ve sonrası 3 aylık dönemdeki EEG'leri ve COVID-19 hastalığı için aşı olup olmadıkları sorgulandı. Hastaların elde edilen tüm verileri, COVID-19 öncesi, ve sonrası dönemde nöbet sıklığı, şiddeti ve EEG değişikliği açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Epilepsi sınıflaması 2017 Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi sınıflamasına göre yapıldı (140). Bireyin epilepsi teşhisi aldığı tarih temel alınarak epilepsi süresi hesaplandı. Son 1 yıl içerisinde nöbet olmaması ve nöbet olması sırasıyla inaktif epilepsi ve aktif epilepsi olarak kabul edildi (141). Epilepsi dışındaki kanser, serebrovasküler olay, intrakranial lezyon, kardiyovasküler hastalık, psikiyatrik hastalık, pulmoner rahatsızlıklar, obezite, immün yetmezlik ve diğer ek hastalıkların varlığı hastaların komorbiditesi olduğu şeklinde değerlendirildi. COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklık ve şiddetinin değerlendirilmesinde ilk nöbeti COVID-19 hastalığı sırasında veya sonrasında olan hastaların nöbet sıklık ve şiddetinde değişiklik olup

olmadığı kıyaslanamayacağı için ve enfeksiyon geçirme süresi 3 ayı geçmemiş hastalar subakut dönem geçmediği için değerlendirmeye alınmadı. COVID-19 hastalığı sırasında ve sonrasındaki 6 aylık dönem içerisinde yeni epilepsi tanısı almış olan bireyler COVID-19 hastalığı ile ilişkili epilepsi olarak kabul edildi (142). Nöbet sıklığının ve şiddetinin artış gösterip göstermediğinin değerlendirilmesinde hastaların ve yakınlarının poliklinik görüşmelerimiz esnasında geriye dönük verdikleri anamnezler kullanıldı. Verilen bu anamnezlerin kişiye göre değişikliğini ortadan kaldırmak adına yüz-yüze sorgulanmaya ek olarak, gönüllülerin tıbbi kayıtları bilgisayar sistemi üzerinden incelendi ve her gönüllü ile COVID-19 enfeksiyonu, nöbet tipi, nöbet sıklığı vb. gibi önemli bilgilerin daha fazla doğrulanması amacıyla telefon görüşmesi yapıldı. Epilepsi ataklarının bir özelliği olarak belirli dönemlerde artış ve azalma göstermesi beklenebileceğinden bu yanılmayı ortadan kaldırıp daha objektif değerlendirme yapılabilmesi açısından COVID-19 enfeksiyonu sonrası 3 aylık dönemde nöbet sıklığında %50 ve üzerinde artış göstermiş olan hastalar, nöbet sıklığında artış olduğu şeklinde değerlendirildi (143). Hastaların nöbet sıklıkları COVID-19 enfeksiyonu öncesi 1 ay, 3 ay ve 1 yıllık dönemlerde ayda kaç nöbet geçirdikleri hesaplanarak ayrı ayrı not edildi. Aynı şekilde COVID-19 enfeksiyonu sonrası 1 ay ve 3 aylık dönemlerdeki nöbet sıklıkları not edildi. Nöbet şiddeti değişimini değerlendirirken ise benzer şekilde kişiden kişiye olan değişiklikleri en aza indirmek amacıyla, nöbetlerini fokal tipte geçiren hastalarda, COVID-19 enfeksiyonu sonrası bilateral tonik klonik nöbetlere geçiş nöbet sıklığı artışı olarak değerlendirildi. Absans ve miyoklonik tipte nöbetleri olan hastalarda ise COVID-19 enfeksiyonu sonrası geçirilen jeneralize tonik klonik nöbetler nöbet şiddetinde artış açısından anlamlı kabul edildi (144). Eski nöbetlerine kıyasla hastanın nöbet süresinde uzama olması da nöbet şiddeti artışı lehine anlamlı kabul edilmiştir (145). Bunlara ek olarak nöbet sonrasında konfüzyon süresinin uzaması veya nöbet sırasında hastanın yaralanmasının ortaya çıkması da nöbet şiddetinde artış şeklinde kabul edildi (146). Hastaların incelenen EEG'leri normal / non-spesifik / epileptik olmak üzere 3 gruba ayrıldı. COVID-19 enfeksiyonu öncesi dönemde EEG'leri normal ve non-spesifik grubunda olan hastaların, COVID-19 enfeksiyonu sonrası çekilen EEG'lerinde epileptik şeklinde değişim gözlenmesi durumunda EEG değişiklikleri anlamlı olarak kabul edildi.

3.3. KULLANILAN TESTLER VE ÖLÇEKLER

3.3.1. EEG:

İnteriktal EEG kaydı için 10 kanallı EEG cihazı (Natus) kullanıldı ve yüzeyel elektrodlar uluslararası 10-20 sistemine göre takıldı. Bipolar ve referans montajlar kullanıldı. EEG montajlamada Fp1, Fp2, C3, C4, Cz, T3, T4, O1, O2 elektrodları yerleştirildi. Elektrotlar saçlı deriye yerleştirilmeden önce saçlı deri temizlendi ve iletkenliği arttırmak ve elektrotların deriye yapışmasını sağlamak amacıyla Elefix EEG elektrot pastası kullanıldı. Hastaların çoğuna uyanıklıkta, ihtiyaç duyulduğu zaman ise uykuda, minimum 20 dakika çekim yapıldı. Kayıtlar zemin aktivitesi ve patolojik aktiviteler açısından incelendi. Çalışmaya katılan 227 olgunun hepsine EEG çekimi yapıldı ve EEG kayıtları nöroloji uzmanı tarafından, olgular hakkında klinik bilgi sahibi olmadan, kör olarak, zemin aktivitesi ve interiktal aktiviteler açısından değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer alan bireylerin demografik ve klinik bilgilerine yönelik sayı, yüzde dağılımları ve tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Çalışmada kullanılan sürekli değişkenlerin (yaş, epilepsi süresi) normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks normallik testi ile analiz edildi.

Yıllar bazında bireylerin COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Ki-Kare Karşılaştırma Testleri ile analiz edildi. COVID-19 hastalığı sırasında nöbet varlığı bazında yaş, cinsiyet, medeni durum, epilepsi tipi, etiyolojik faktör sayısı, epilepsi durumu, yatış durumu, epilepsi süresi, komorbid hastalık durumu, uykuda nöbet varlığı, MRG bulgusu, aşılama durumu gibi klinik bilgilerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Ki-Kare Karşılaştırma Testleri ve Independent Sample T Test ile sınılandı.

COVID-19 hastalığı öncesi ve sonrası nöbetlerin zamanlar bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Ki-Kare Karşılaştırma Testi ile sınılandı.

COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı, nöbet şiddeti, COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus durumu ve COVID-19 hastalığı ile ilişkili olan-olmayan

epilepsi durumu bazında demografik ve klinik bilgilerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Ki-Kare Karşılaştırma Testi ve Independent Sample T Test ile analiz edildi. COVID öncesi ve sonrası EEG karşılaştırılması Ki-Kare Karşılaştırma Testi ile sınıandı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

$p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen toplam 2157 sayıda hasta arasından COVID-19 geçirdiği tespit edilen toplam 227 epilepsi hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 2 tanesinin COVID-19 hastalığı sırasında ilk kez epileptik nöbetlerinin olduğu ve sonrasında epilepsi tanısı aldıkları tespit edildi, 17 tanesinin ise COVID-19 hastalığı geçirdikten sonraki ilk 6 ay içerisinde ilk kez epileptik nöbet geçirdikleri ve sonrasında epilepsi tanısı almış olduğu saptandı. Bu 19 hastanın verileri COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı, şiddeti ve EEG değişikliği değerlendirme bilgilerinde kullanılmadı. Çalışmada yer alan bireylerin yaş ortalaması 35.03 ± 13.25 olarak tespit edilmiştir. Bireylerin 134'ü kadın, 74'i erkektir. Çalışmamızdaki bireylerin %44 (n=92)'ü bekar, %56 (n=116)'sı evlidir.

Tablo 4.1. Bireylere ait Demografik Bilgiler

Demografik Bilgiler	Sayı (Yüzde) Ort $\pm$ SS
Yaş	35.03 $\pm$ 13.25
Cinsiyet	
Kadın	134 (64.4)
Erkek	74 (35.6)
Medeni Durum	
Bekar	92 (44.2)
Evli	116 (55.8)

Çalışmada yer alan bireylerin %51 (n=107)'inin epilepsi tipi jeneralize, %49 (n=101)'unun ise fokaldır. Bireylerin uykuda nöbet durumları incelendiğinde %67 (n=140)'sinin uykuda nöbetsiz olduğu, %33 (n=68)'üne uykuda nöbet eşlik ettiği, aura varlığı açısından incelendiğinde bireylerin %74 (n=153)'ünde nöbetlere aura eşlik etmezken, %26 (n=55)'sında eşlik etmektedir.

Çalışmada yer alan bireyler epilepsi hastalıklarının etiyolojik faktör sayıları açısından incelendiğinde; bireylerin %57 (n=118)'sinde bilinen bir etiyolojik faktör olmadığı, %39 (n=81)'unda bir adet, %3 (n=7)'ünde iki adet, %1 (n=2)'inde ise üç farklı etiyolojik faktörün biliniyor olduğu tespit edilmiştir.

Bireylerin ilk nöbet yaşı ortalaması 21.85 ± 15.43 , epilepsi süresi ortalaması 12.83 ± 11.23 olarak saptanmıştır.

Bireylerin kullandıkları nöbet önleyici ilaç sayı dağılımları incelendiğinde bir hastanın ilaçsız takip edildiği, 137 hastanın bir, 56 hastanın iki, 13 hastanın 3 ve 1 hastanın dört farklı nöbet önleyici ilaç kullanmakta olduğu belirlendi. Buna göre 137 hasta monoterapi, 70 hasta politerapi ve 1 hasta ise ilaçsız grupta yer almaktadır.

Tablo 4.2. Klinik Bilgiler Dağılımı

Klinik Bilgiler	Sayı (Yüzde) Ort ± SS
Epilepsi Tipi	
Jeneralize	107 (51.4)
Fokal	101 (48.6)
Uykuda Nöbet	
Yok	140 (67.3)
Var	68 (32.7)
Aura	
Yok	153 (73.6)
Var	55 (26.4)
Etyolojik Faktör Sayısı	
0	118 (56.7)
1	81 (38.9)
2	7 (3.4)
3	2 (1.0)
İlk Nöbet yaşı	21.85 ± 15.43
Epilepsi Süresi	12.83 ± 11.23
İlaçlar	
Monoterapi	137 (65.9)
Politerapi	70 (33.7)
İlaçsız	1 (0.5)
Nöbet Önleyici İlaç Sayısı	
0	1 (0.5)
1	137 (65.9)
2	56 (26.9)
3	13 (6.3)
4	1 (0.5)

Çalışmaya alınan bireylerin %46 (n=95)'sının aktif, %54 (n=113)'ünün ise inaktif epilepsisi olduğu tespit edildi. COVID-19 hastalığı öncesi dönemde son 1 yılda nöbeti olan bireylerin epilepsi durumu aktif epilepsi, olmayanların ise inaktif epilepsi olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4.3. Epilepsi Durumu Dağılımı

Epilepsi durumu	Sayı (Yüzde)
Aktif Epilepsi	95 (45.7)
İnaktif Epilepsi	113 (54.3)

Araştırmaya katılan bireylerin COVID-19 hastalığı esnasında 13'ünde servis yatışı, 5'inde ise yoğun bakım yatışı gözlenmiştir. Yoğun bakım yatış ihtiyacı olan hastaların 4 tanesi önce servise, ardından yoğun bakıma yatırılmış olup 1 hasta servis yatışı olmadan doğrudan yoğun bakıma yatırılmıştır.

Tablo 4.4. Bireylere ait Hastane Yatışı Dağılımı

Hastane Yatışı	Sayı (Yüzde)
Servis Yatışı	
Yok	195 (93.8)
Var	13 (6.3)
Yoğun Bakım Yatışı	
Yok	203 (97.6)
Var	5 (2.5)

Çalışmaya dahil edilen bireylerin %24 (n=50)'ü ilk COVID-19 hastalığını 2020 yılında, %32 (n=67)'si 2021 yılında ve %44 (n=91)'ü 2022 yılında geçirmiştir. Bu bireylerden 16 tanesi hayatlarında 2 kez COVID-19 hastalığı geçirmişlerdir.

Tablo 4.5. Bireylerin COVID-19 Geçirme Yılları Dağılımı

COVID-19 Geçirme Yılı	Sayı (Yüzde)
2020	50 (24.0)
2021	67 (32.2)
2022	91 (43.8)

Çalışmaya dahil edilen bireylerin COVID-19 hastalığı öncesi nöbet sıklıkları incelendiğinde; %49 (n=101)'unda yılda bir veya daha az, %39 (n=81)'unda yılda birden daha sık ancak haftada birden daha seyrek, %13 (n=26)'ünde ise hafta bir kez veya daha çok sayıda nöbetleri olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.6. Nöbet Sıklığı Dağılımı

Nöbet Sıklığı	Sayı (Yüzde)
Yılda 1 veya daha az	101 (48.6)
Yılda 1'den daha sık ancak haftada 1'den daha seyrek	81 (38.9)
Haftada 1 veya daha fazla	26 (12.5)

Bireylerin COVID-19 hastalığı sonrası 3 ayda nöbet sıklıkları incelendiği zaman; %80 (n=167)'inde değişiklik olmadığı, %20 (n=41)'sinde ise artış olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.7. Bireylerin COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı Durumu

COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı	Sayı (Yüzde)
Değişiklik Yok	167 (80.3)
Artma	41 (19.7)

Bireylerin COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddetleri incelendiğinde; %87 (n=180)'sinde değişiklik olmadığı, %14 (n=28)'ünde ise artış olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. Bireylerin COVID-19 Sonrası Nöbet Şiddet Durumu

COVID-19 Sonrası Nöbet Şiddeti	Sayı (Yüzde)
Değişiklik yok	180 (86.5)
Artma	28 (13.5)

Çalışmada yer alan bireylerden %14 (n=30)'ünün COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirmiş olduğu, %86 (n=178)'sında ise COVID-19 hastalığı sırasında nöbet izlenmediği saptanmıştır.

Tablo 4.9. Bireylerin COVID-19 Hastalığı Sırasında Nöbet Geçirme Durumu

COVID-19 Sırasında Nöbet Geçirme Durumu	Sayı (Yüzde)
Var	30 (14.4)
Yok	178 (85.6)

Daha önceden bilinen epilepsi tanısı olan 3 hastanın COVID-19 hastalığı sırasında status epileptikus nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı geliştiği saptandı. Daha önceden epilepsi tanısı olmayan, bilinen santral tutulumu olmayan behçet hastalığı ve hipertansiyon tanıları olan bir hastanın ise COVID-19 hastalığı sırasında status epileptikus nedenli arrest ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş olduğu ve böylece epilepsi tanısı aldığı tespit edildi.

COVID-19 hastalığı boyunca tüm hastaların nöbet önleyici ilaç tedavilerine düzenli devam edebilmiş oldukları, yalnızca 1 hastanın ilaçsız takip edildiği saptandı.

Çalışmada yer alan ve COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçiren bireylerin yaş ortalaması 37.50 ± 14.21 , bu dönemde nöbet geçirmeyenlerin yaş ortalaması 34.61 ± 13.08 olarak hesaplanmıştır. COVID-19 pozitif iken nöbet geçirme durumu bazında yaş değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.271$).

Ayrıca COVID-19 pozitifliği sırasında bireylerin nöbet durumu incelendiğinde; cinsiyet, medeni durum, epilepsi tipi, etiyolojik faktör sayısı, hastane yatış tipi, epilepsi süresi, uykuda nöbet varlığı, MRG bulgusu varlığı, COVID-19 hastalığı öncesi status epileptikus varlığı, COVID-19 hastalığı öncesi EEG durumu, kullanılan nöbet önleyici ilaç sayısı ve aşılama durumları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedikleri ve tüm bu faktörlerin COVID enfeksiyonu esnasında nöbet geçirme açısından etkisiz oldukları saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin son 1 yılda nöbetleri olup olmadığı açısından epilepsi durumları incelendiğinde; inaktif epilepsisi olan bireylerin 103'ü COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirmemiş, 10'u geçirmiş; aktif epilepsisi olan bireylerin 75'i COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirmemiş, 20'si geçirmiştir. Bireylerin

COVID-19 pozitifliği esnasında nöbet geçirme durumları incelendiğinde, aktif veya inaktif epilepsiye sahip olmanın istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0.013$). Aktif epilepsisi olan bireylerin, inaktif epilepsisi olan bireylere kıyasla COVID-19 hastalığı döneminde daha sık nöbet geçirdikleri saptanmıştır.

Bireylerin servis yatışı durumları incelendiğinde; COVID-19 enfeksiyonu sırasında servis yatış ihtiyacı gelişen 13 birey arasından 10 hastanın o dönemde nöbeti olduğu, 3 hastanın nöbeti olmadığı tespit edildi. COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirme açısından bireylerin servis yatış ihtiyacının gelişip gelişmemiş olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Servis yatışı olan bireylerin olmayanlara kıyasla COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirme sıklıkları daha yüksek saptanmıştır.

Bireylerin COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakım yatış durumları incelendiğinde; bu dönemde yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişmiş olan bir hastada nöbet izlenmezken, dört hastanın nöbeti olduğu saptanmıştır. COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirme açısından bireylerin yoğun bakım yatışları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Yoğun bakım yatış öyküsü olan bireylerin olmayanlara kıyasla COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirme sıklıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bireyler komorbid hastalıkları açısından incelendiğinde; komorbid hastalığa sahip 66 bireyin COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirmediği, 17 bireyin ise bu dönemde nöbeti olduğu saptanmıştır. COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirme açısından bireylerin komorbid hastalık varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.043$). Komorbid hastalığı olan bireylerin, olmayanlara kıyasla COVID-19 enfeksiyonu esnasında daha sık nöbet geçirdikleri saptanmıştır.

Nöbet sıklığı yılda bir veya daha az olan gruptaki 93 bireyin COVID-19 pozitifliği sırasında nöbeti olmadığı, 8 bireyin ise bu dönemde nöbeti olduğu tespit edilmiştir. Nöbet sıklığı yılda birden daha sık ancak haftada birden daha seyrek olan gruptaki 70 bireyin COVID-19 pozitifliği sırasında nöbeti olmadığı, 11 bireyin ise bu dönemde nöbeti olduğu saptanmıştır. Nöbet sıklığı haftada bir veya daha fazla olan gruptaki 15 bireyin ise COVID-19 pozitifliği sırasında nöbeti olmadığı, 11 bireyin ise bu dönemde nöbeti olduğu tespit edilmiştir. COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet

geçirme açısından değerlendirildiğinde, nöbet sıklığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 öncesi dönemdeki nöbet sıklığı arttıkça, COVID-19 pozitifliği döneminde daha sık nöbet geçirildiği tespit edilmiştir.

Tablo 4.10. COVID-19 Pozitif iken Nöbet Varlığı Bazında Belirtilen Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 (+) nöbet yok Sayı (Yüzde) Ort $\pm$ SS	COVID-19 (+) nöbet var Sayı (Yüzde) Ort $\pm$ SS	Test İstatistiği	
			χ^2, t	P
Yaş	34.61 $\pm$ 13.08	37.50 $\pm$ 14.21	1.105	0.271
Cinsiyet				
Kadın	112 (83.6)	22 (16.4)	1.214	0.270
Erkek	66 (89.2)	8 (10.8)		
Medeni Durum				
Bekar	80 (87.0)	12 (13.0)	0.254	0.614
Evli	98 (84.5)	18 (15.5)		
Epilepsi Tipi				
Jeneralize	94 (87.9)	13 (12.1)	0.923	0.337
Fokal	84 (83.2)	17 (16.8)		
Etyolojik Faktör Sayısı				
0	104 (88.1)	14 (11.9)	4.007	0.261
1	65 (80.2)	16 (19.8)		
2	7 (100.0)	0		
3	2 (100.0)	0		
Epilepsi Durumu				
İnaktif epilepsi	103 (91.2)	10 (8.8)	6.227	0.013
Aktif epilepsi	75 (78.9)	20 (21.1)		
Hastane Servis Yatışı				
Yok	175 (89.7)	20 (10.3)	43.885	<0.001
Var	3 (23.1)	10 (76.9)		
Hastane Yoğun Bakım Yatışı				
Yok	177 (87.2)	26 (12.8)	17.849	<0.001
Var	1 (20.0)	4 (80.0)		
Hastane Yatış Tipi				
Yalnızca Servis Yatışı	3 (33.3)	6 (66.7)	0.280	0.597
Yoğun Bakım Yatışı	1 (20.0)	4 (80.0)		
Epilepsi Süresi	12.71 $\pm$ 11.03	13.53 $\pm$ 12.58	0.369	0.713
Komorbid Hastalık				
Yok	112 (89.6)	13 (10.4)	4.108	0.043
Var	66 (79.5)	17 (20.5)		
Uykuda Nöbet Varlığı				
Yok	122 (87.1)	18 (12.9)	0.851	0.356
Var	56 (82.4)	12 (17.6)		
MRG Bulgusu				
Normal	137 (87.3)	20 (12.7)	1.658	0.437
Anormal	35 (79.5)	9 (20.5)		
Hipokampal skleroz	6 (85.7)	1 (14.3)		
COVID-19 öncesi status epileptikus				
Yok	175 (85.4)	30 (14.6)	0.513	0.474
Var	3 (100.0)	0		

Tablo 4.10. (Devam) COVID-19 Pozitif iken Nöbet Varlığı Bazında Belirtilen Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 (+) nöbet yok	COVID-19 (+) nöbet var	Test İstatistiği	
COVID-19 öncesi EEG				
Non epileptik	95 (84.8)	17 (15.2)	1.378	0.502
Epileptik	50 (83.3)	10 (16.7)		
Nonspesifik	33 (91.7)	3 (8.3)		
Nöbet Önleyici İlaç Sayısı				
0	2 (100.0)	0	3.870	0.424
1	120 (87.6)	17 (12.4)		
2	43 (78.2)	12 (21.8)		
3	12 (92.3)	1 (7.7)		
4	1 (100.0)	0		
Aşılama Durumu				
Aşı olmamış	26 (81.3)	6 (18.8)	0.574	0.449
Aşı olmuş	152 (86.4)	24 (13.6)		
Nöbet Sıklığı				
Yılda 1 veya daha az	93 (92.1)	8 (7.9)	19.885	<0.001
Yılda 1'den daha sık ancak haftada 1'den daha seyrek	70 (86.4)	11 (13.6)		
Haftada 1 veya daha fazla	15 (57.7)	11 (42.3)		

COVID-19 hastalığı sonrası 3 aylık dönemde öncesine kıyasla nöbet sıklığı artışı olan bireylerin, COVID-19 geçirme yıllarına göre anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ($p=0.396$).

Hastaların COVID-19 enfeksiyonu geçirme yıllarına göre, COVID-19 hastalığı sonrası 1 aylık dönemde nöbet geçirme durumları kıyaslandığında; 2020 yılında COVID-19 enfeksiyonu geçirerek çalışmaya dahil edilen hastalardan %35.5 ($n=22$)'inin , 2021 yılında %27.4 ($n=17$)'ünün ve 2022 yılında %37.1 ($n=23$)'inin COVID-19 enfeksiyonu sonrası 1 aylık dönemde nöbet geçirmiş oldukları tespit edilmiştir. Yıllara göre kıyaslandığında, COVID-19 hastalığı sonrası 1 ay içerisinde nöbet geçirme durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.042$) ancak COVID-19 hastalığı sonrası 3 aylık dönemde, COVID-19 enfeksiyonu öncesine kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.348$). Çalışmaya dahil edilen bireyler arasında COVID-19 hastalığı sonrası 1 aylık dönemde nöbet geçirme oranları 2022 yılında en yüksek, 2021 yılında en düşük olarak saptanmıştır.

Tablo 4.11. Bireylerin COVID-19 Hastalığı Geçirme Yılları Bazında Nöbet Sıklığı Dağılımı

Değişkenler	Yıl			Test istatistiği	
	2020 Sayı (Yüzde)	2021 Sayı (Yüzde)	2022 Sayı (Yüzde)	χ^2	P
COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı					
Değişiklik yok	37 (22.2)	54 (32.3)	76 (45.5)	1.853	0.396
Artma	13 (31.7)	13 (31.7)	15 (36.6)		
COVID-19 Sonrası 1 ay					
Nöbet yok	28 (19.2)	50 (34.2)	68 (46.6)	6.337	0.042
Nöbet var	22 (35.5)	17 (27.4)	23 (37.1)		
COVID-19 Sonrası 3 ay					
Nöbet yok	27 (21.3)	45 (35.4)	55 (43.3)	2.113	0.348
Nöbet var	23 (28.4)	22 (27.2)	36 (44.4)		

Çalışmada yer alan bireyler COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı değişimi açısından incelendiğinde; yaş, cinsiyet, medeni durum, epilepsi tipi, etiyolojik faktör sayısı, aktif veya inaktif epilepsi durumu, epilepsi süresi, hastane yoğun bakım yatışı varlığı, komorbid hastalıkları, uykuda nöbet varlığı, MRG bulgusu, COVID-19 hastalığı öncesi EEG bulgusu, COVID-19 hastalığı öncesi status epileptikus varlığı, kullanıyor olduğu nöbet önleyici ilaç sayısı, COVID-19 hastalığı geçirme sıklığı ve aşılama durumu gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedikleri ve tüm bu faktörlerin COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı değişimi üzerinde etkisiz oldukları tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmiş olan hastalardan COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastane servis yatış ihtiyacı gelişmiş olan bireylerin %38.5 (n=5)'inde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığında değişiklik olmadığı, %61.5 (n=8)'inde ise artış olduğu izlenirken, hastane servis yatış ihtiyacı gelişmemiş olan bireylerin %83.1 (n=162)'inde değişiklik olmadığı, %16.9 (n=33)'unda artış olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı üzerinde hastane servis yatış ihtiyacının gelişip gelişmemesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 hastalığı sırasında hastane servis yatış ihtiyacı gelişen bireylerde gelişmeyenlere kıyasla nöbet sıklığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada yer alan bireylerden COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirmeyenlerin %87.1 (n=155)'inde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığında

değişiklik olmadığı, %12.9 (n=23)'unda ise artış olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalığı sırasında nöbeti olan bireylerin ise %40 (n=12)'inde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığında değişiklik olmadığı, %60 (n=18)'inde artış olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı üzerinde COVID-19 hastalığı esnasında nöbet geçirme durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirmiş olan bireylerde nöbet geçirmemiş olanlara kıyasla COVID-19 hastalığı sonrasında nöbet sıklığı artışının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.12. COVID-19 Hastalığı Sonrası Nöbet Sıklığı Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı Değişiklik yok Sayı (Yüzde) Ort $\pm$ SS	COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı Artma Sayı (Yüzde) Ort $\pm$ SS	Test İstatistiği χ^2, t p	
Yaş	34.45 $\pm$ 12.58	37.39 $\pm$ 15.65	1.275	0.204
Cinsiyet				
Kadın	110 (82.1)	24 (17.9)	0.772	0.380
Erkek	57 (77.0)	17 (23.0)		
Medeni Durum				
Bekar	76 (82.6)	16 (17.4)	0.561	0.454
Evli	91 (78.4)	25 (21.6)		
Epilepsi Tipi				
Jeneralize	85 (79.4)	22 (20.6)	0.100	0.751
Fokal	82 (81.2)	19 (18.8)		
Etiyolojik Faktör Sayısı				
0	98 (83.1)	20 (16.9)	4.181	0.243
1	64 (79.0)	17 (21.0)		
2	4 (57.1)	3 (42.9)		
3	1 (50.0)	1 (50.0)		
Epilepsi Durumu				
İnaktif epilepsi	87 (77.0)	26 (23.0)	1.700	0.192
Aktif epilepsi	80 (84.2)	15 (15.8)		
Hastane Servis Yatışı				
Yok	162 (83.1)	33 (16.9)	15.329	<0.001
Var	5 (38.5)	8 (61.5)		
Hastane Yoğun Bakım Yatışı				
Yok	164 (80.8)	39 (19.2)	1.332	0.248
Var	3 (60.0)	2 (40.0)		
Epilepsi Süresi	13.14 $\pm$ 11.20	11.56 $\pm$ 11.40	0.808	0.420
Komorbid Hastalık				
Yok	97 (77.6)	28 (22.4)	1.431	0.232
Var	70 (84.3)	13 (15.7)		

Tablo 4.12. (Devam) COVID-19 Hastalığı Sonrası Nöbet Sıklığı Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı Değişiklik yok	COVID-19 Sonrası Nöbet Sıklığı Artma	Test İstatistiği	
Uykuda Nöbet Varlığı				
Yok	115 (82.1)	25 (17.9)	0.930	0.335
Var	52 (76.5)	16 (23.5)		
MRG Bulgusu				
Normal	130 (82.8)	27 (17.2)	3.446	0.179
Anormal	31 (70.5)	13 (29.5)		
Hipokampal skleroz	6 (85.7)	1 (14.3)		
COVID-19 öncesi EEG				
Non epileptik	89 (79.5)	23 (20.5)	0.964	0.617
Epileptik	47 (78.3)	13 (21.7)		
Nonspesifik	31 (86.1)	5 (13.9)		
COVID-19 öncesi status epileptikus				
Yok	164 (80.0)	41 (20.0)	0.747	0.387
Var	3 (100.0)	0		
Nöbet Önleyici İlaç Sayısı				
0	1 (100.0)	0	1.045	0.903
1	110 (80.3)	27 (19.7)		
2	44 (78.6)	12 (21.4)		
3	11 (84.6)	2 (15.4)		
4	1 (100.0)	0		
Aşılanma Durumu				
Aşı olmamış	23 (71.9)	9 (28.1)	1.692	0.193
Aşı olmuş	144 (81.8)	32 (18.2)		
COVID-19 + iken nöbet varlığı				
COVID-19 (+) nöbet yok	155 (87.1)	23 (12.9)	35.954	<0.001
COVID-19 (+) nöbet var	12 (40.0)	18 (60.0)		
COVID-19 geçirme sıklığı				
1 kere	154 (80.2)	38 (19.8)	0.010	0.920
2 kere	13 (81.3)	3 (18.8)		

Çalışmada yer alan bireyler COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti değişimi açısından değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, medeni durum, epilepsi tipi, etiyolojik faktör sayısı, aktif veya inaktif epilepsi durumu, COVID-19 hastalığına bağlı hastane yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi, epilepsi süresi, komorbid hastalıkların varlığı, uykuda nöbet varlığı, MRG bulgusu, COVID-19 hastalığı öncesi EEG bulgusu, COVID-19 hastalığı öncesi status epileptikus öyküsü, kullanıyor olduğu nöbet önleyici ilaç sayısı, COVID-19 hastalığı geçirme sıklığı ve aşılanma durumunun istatistiksel olarak

anlamli farklılık göstermediği saptanmıştır. Tüm bu parametrelerin COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı üzerinde etkisiz oldukları tespit edilmiştir.

Çalışmada yer alan ve COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastane servis yatış ihtiyaçı olmayan bireylerin %89.2 (n=174)'sinde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti değişikliği izlenmezken, %10.8 (n=21)'inde artış olduğu, hastane servis yatış ihtiyaçı olan bireylerin ise %46.2 (n=6)'sinde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti değişikliği izlenmezken, %53.8 (n=7)'inde artış olduğu saptanmıştır. Bireylerin COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti değişimi üzerinde hastane servis yatış ihtiyaçı olup olmaması istatistiksel olarak anlamli farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 hastalığı ilişkili nöbet şiddeti artışının, COVID-19 hastalığı nedeniyle servis yatış ihtiyaçı gelişen bireylerde, servis yatış ihtiyaçı olmayan bireylere kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır.

Araştırmada yer alan ve COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirmemiş olan bireylerin %91.6 (n=163)'sında COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti değişikliği izlenmezken, %8.4 (n=15)'ünde artış saptanmıştır, COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirmiş olan bireylerin ise %56.7 (n=17)'sinde nöbet şiddeti değişimi izlenmezken, %43.3 (n=13)'ünde artış saptanmıştır. Bireylerin COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı üzerinde, COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirip geçirmeme durumları istatistiksel olarak anlamli farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçiren bireylerin, nöbet geçirmeyenlere kıyasla COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Araştırmada yer alan ve COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı değişikliği olmayan bireylerin %98.8 (n=165)'inde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı izlenmezken, %1.2 (n=2)'sinde artış olduğu izlenmiştir, COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı artışı olan bireylerin ise %36.6 (n=15)'sında COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı izlenmezken, %63.4 (n=26)'ünde artış saptanmıştır. Bireylerin COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı üzerinde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet geçirme sıklığı değişikliği olup olmaması istatistiksel olarak anlamli farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 hastalığı sonrasında nöbet sıklığı artışı olan bireylerin, nöbet sıklığında artış olmayan bireylere göre nöbet şiddeti artışlarının da daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.13. COVID-19 Hastalığı Sonrası Nöbet Şiddeti Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 Sonrası Nöbet Şiddeti Değişiklik Yok	COVID-19 Sonrası Nöbet Şiddeti Artma	Test İstatistiği	
	Sayı (Yüzde) Ort ±SS	Sayı (Yüzde) Ort ±SS	χ^2, t	p
Yaş	34.47 ± 12.93	38.64 ± 14.92	1.557	0.121
Cinsiyet				
Kadın	116 (86.6)	18 (13.4)	0	0.987
Erkek	64 (86.5)	10 (13.5)		
Medeni Durum				
Bekar	82 (89.1)	10 (10.9)	0.951	0.329
Evli	98 (84.5)	18 (15.5)		
Epilepsi Tipi				
Jeneralize	91 (85.0)	16 (15.0)	0.421	0.516
Fokal	89 (88.1)	12 (11.9)		
Etyolojik Faktör Sayısı				
0	105 (89.0)	13 (11.0)	6.236	0.101
1	69 (85.2)	12 (14.8)		
2	4 (57.1)	3 (42.9)		
3	2 (100.0)	0		
Epilepsi Durumu				
İnaktif epilepsi	94 (83.2)	19 (16.8)	2.387	0.122
Aktif epilepsi	86 (90.5)	9 (9.5)		
Hastane Servis Yatışı				
Yok	174 (89.2)	21 (10.8)	19.413	<0.001
Var	6 (46.2)	7 (53.8)		
Hastane Yoğun Bakım Yatışı				
Yok	177 (87.2)	26 (12.8)	3.097	0.078
Var	3 (60.0)	2 (40.0)		
Epilepsi Süresi	13.12 ± 11.22	11.00 ± 11.39	0.927	0.355
Komorbid Hastalık				
Yok	106 (84.8)	19 (15.2)	0.813	0.367
Var	74 (89.2)	9 (10.8)		
Uykuda Nöbet Varlığı				
Yok	122 (87.1)	18 (12.9)	0.134	0.714
Var	58 (85.3)	10 (14.7)		
MRG Bulgusu				
Normal	138 (87.9)	19 (12.1)	1.095	0.578
Anormal	36 (81.8)	8 (18.2)		
Hipokampal skleroz	6 (85.7)	1 (14.3)		
COVID-19 öncesi EEG				
Non epileptik	95 (84.8)	17 (15.2)	1.097	0.578
Epileptik	52 (86.7)	8 (13.3)		
Nonspesifik	33 (91.7)	3 (8.3)		
Nöbet Önleyici İlaç Sayısı				
0	1 (100.0)	0	3.590	0.464
1	115 (83.9)	22 (16.1)		
2	50 (89.3)	6 (10.7)		
3	13 (100.0)	0		
4	1 (100.0)	0		

Tablo 4.13. (Devam) COVID-19 Hastalığı Sonrası Nöbet Şiddeti Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 Sonrası Nöbet Şiddeti Değişiklik Yok	COVID-19 Sonrası Nöbet Şiddeti Artma	Test İstatistiği	
Aşılama Durumu				
Aşı olmamış	27 (84.4)	5 (15.6)	0.152	0.697
Aşı olmuş	153 (86.9)	23 (13.1)		
COVID-19 + iken nöbet varlığı				
COVID-19 (+) nöbet yok	163 (91.6)	15 (8.4)	26.852	<0.001
COVID-19 (+) nöbet var	17 (56.7)	13 (43.3)		
COVID-19 öncesi status epileptikus				
Yok	177 (86.3)	28 (13.7)	0.473	0.491
Var	3 (100.0)	0		
COVID-19 sonrası nöbet sıklığı				
Değişiklik yok	165 (98.8)	2 (1.2)	109.383	<0.001
Artma	15 (36.6)	26 (63.4)		
COVID-19 geçirme sıklığı				
1 kere	167 (87.0)	25 (13.0)	0.416	0.519
2 kere	13 (81.3)	3 (18.8)		

Çalışmaya dahil edilen bireyler arasında COVID-19 hastalığı sonrasında status epileptikus geçirme sıklığı üzerinde; komorbid hastalık, MRG bulgusu ve aşılama durumunun istatistiksel açıdan farklılık göstermediği tespit edilmiş olup, bu faktörlerin COVID-19 enfeksiyonu sonrası status epileptikus gelişimi üzerinde etkisiz oldukları saptanmıştır.

Çalışmada yer alan bireylerden COVID-19 hastalığı nedeniyle hastane servis yatış ihtiyacı olmayan bireylerden %99.5 (n=194)'inde COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus izlenmediği, %0.5 (n=1)'inde izlendiği, hastane servis yatışı olan bireylerden ise %76.9 (n=10)'unda COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus olmadığı, %23.1 (n=3)'inde ise COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus izlendiği saptanmıştır. COVID-19 hastalığı nedeniyle hastane servis yatış ihtiyacı durumu, COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 hastalığı sırasında hastane servis yatışı olan bireylerde, servis yatış ihtiyacı olmayan bireylere kıyasla COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmada yer alan COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım yatış ihtiyacı olmayan bireylerden %99.5 (n=202)'inde COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus izlenmezken, %0.5 (n=1)'inde görüldüğü, COVID-19 hastalığı nedeniyle hastane yoğun bakım yatışı olan bireylerin ise %40 (n=2)'inde COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus izlenmezken, %60 (n=3)'ünde izlendiği saptanmıştır. COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım yatış ihtiyacı olması, COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). COVID-19 hastalığı sırasında hastane yoğun bakım yatışı olan bireylerde, yoğun bakım ihtiyacı olmayan bireylere kıyasla COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmada yer alan bireylerden COVID-19 hastalığı sırasında servis ve yoğun bakım ihtiyacı olup olmaması, COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus geçirme sıklığı açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.009$). COVID-19 hastalığı sırasında servis ve yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişmiş olmasının, COVID-19 enfeksiyonu sonrası status epileptikus görülme sıklığını artırdığı saptanmıştır.

Tablo 4.14. COVID-19 Hastalığı Sonrası Status Epileptikus Durumu Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması

	COVID-19 sonrası status epileptikus		Test istatistiği	
Değişkenler	Yok Sayı (Yüzde)	Var Sayı (Yüzde)	χ^2	p
Hastane Servis Yatışı				
Yok	194 (99.5)	1 (0.5)	32.899	<0.001
Var	10 (76.9)	3 (23.1)		
Hastane Yoğun Bakım Yatışı				
Yok	202 (99.5)	1 (0.5)	91.618	<0.001
Var	2 (40.0)	3 (60.0)		
Yatış Durumu				
Servis yatışı	9 (100.0)	0	6.873	0.009
Servis ve yb yatışı	2 (40.0)	3 (60.0)		
Komorbid Hastalık				
Yok	124 (99.2)	1 (0.8)	2.095	0.148
Var	80 (96.4)	3 (3.6)		
MRG Bulgusu				
Normal	154 (98.1)	3 (1.9)	0.166	0.920
Anormal	43 (97.7)	1 (2.3)		
Hipokampal skleroz	7 (100.0)	0		
Aşılanma Durumu				
Aşı olmuş	30 (93.8)	2 (6.3)	3.754	0.053
Aşı olmamış	174 (98.9)	2 (1.1)		

Çalışmada yer alan bireylerden %10.1 (n=21)'inde COVID-19 hastalığı sonrası anlamlı EEG değişikliği tespit edilmiş olup, %89.9 (n=187)'unda anlamlı EEG değişikliği izlenmemiştir.

Tablo 4.15. COVID-19 Hastalığı Öncesi ve Sonrası EEG Değişikliği

EEG Değişikliği	Sayı (Yüzde)
COVID-19 öncesi EEG	
Non epileptik	112 (53.8)
Epileptik	60 (28.8)
Nonspesifik	36 (17.3)
COVID-19 sonrası EEG değişikliği	
Yok	187 (89.9)
Var	21 (10.1)

COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım yatış ihtiyacı olmamış bireylerin %90.6 (n=184)'sında COVID-19 hastalığı sonrası anlamlı EEG değişikliği izlenmezken, %9.4 (n=19)'ünde anlamlı EEG değişikliği saptanmıştır. COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş olan bireylerin ise %60 (n=3)'ünde anlamlı EEG değişikliği izlenmezken, %40 (n=2)'inde olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalığı sonrası anlamlı EEG değişikliği ortaya çıkması üzerinde COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili yoğun bakım ihtiyacının olup olmaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.025). COVID-19 hastalığına bağlı yoğun bakım ihtiyacı gelişenlerde daha yüksek oranda EEG değişikliği olduğu saptanmıştır.

COVID-19 hastalığı sonrası EEG değişikliği açısından incelendiğinde; çalışmada yer alan bireylerin yaş, cinsiyet, medeni durum, epilepsi tipi, etyolojik faktör sayısı, aktif veya inaktif epilepsi durumu, hastane servis yatış ihtiyacı gelişmesi, epilepsi süresi, komorbid hastalık varlığı, uykuda nöbet varlığı, MRG bulgusu, COVID-19 hastalığı öncesi status epileptikus varlığı, aşılama durumu, COVID-19 hastalığı sırasında nöbet varlığı, COVID-19 hastalığı öncesi nöbet sıklığı, COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı durumu, kullanıyor olduğu nöbet önleyici ilaç

sayısı ve COVID-19 hastalığı geçirme sayısı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ve tüm bu faktörlerin COVID-19 enfeksiyonu sonrası EEG değişikliği üzerinde etkilerinin olmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.16. COVID-19 Hastalığı Sonrası EEG Durumu ile İlgili Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 Sonrası EEG değişiklik yok	COVID-19 Sonrası EEG değişiklik var	Test İstatistiği	
	Sayı (Yüzde) Ort ±SS	Sayı (Yüzde) Ort ±SS	χ^2, t	p
Yaş	35.39 ± 13.38	31.86 ± 11.92	1.158	0.248
Cinsiyet				
Kadın	121 (90.3)	13 (9.7)	0.065	0.799
Erkek	66 (89.2)	8 (10.8)		
Medeni Durum				
Bekar	81 (88.0)	11 (12.0)	0.629	0.428
Evli	106 (91.4)	10 (8.6)		
Epilepsi Tipi				
Jeneralize	99 (92.5)	8 (7.5)	1.666	0.197
Fokal	88 (87.1)	13 (12.9)		
Etiyolojik Faktör Sayısı				
0	107 (90.7)	11 (9.3)	2.939	0.401
1	73 (90.1)	8 (9.9)		
2	5 (71.4)	2 (28.6)		
3	2 (100.0)	0		
Epilepsi Durumu				
İnaktif epilepsi	98 (86.7)	15 (13.3)	2.753	0.097
Aktif epilepsi	89 (93.7)	6 (6.3)		
Hastane Servis Yatışı				
Yok	176 (90.3)	19 (9.7)	0.427	0.513
Var	11 (84.6)	2 (15.4)		
Hastane Yoğun Bakım Yatışı				
Yok	184 (90.6)	19 (9.4)	5.047	0.025
Var	3 (60.0)	2 (40.0)		
Epilepsi Süresi	13.28 ± 11.18	8.86 ± 11.20	1.718	0.087
Komorbid Hastalık				
Yok	109 (87.2)	16 (12.8)	2.523	0.112
Var	78 (94.0)	5 (6.0)		
Uykuda Nöbet Varlığı				
Yok	128 (91.4)	12 (8.6)	1.097	0.295
Var	59 (86.8)	9 (13.2)		
MRG Bulgusu				
Normal	142 (90.4)	15 (9.6)	1.444	0.486
Anormal	38 (86.4)	6 (13.6)		
Hipokampal skleroz	7 (100.0)	0		
COVID-19 öncesi status epileptikus				
Yok	185 (90.2)	20 (9.8)	1.811	0.178
Var	2 (66.7)	1 (33.3)		

Tablo 4.16. (Devam) COVID-19 Hastalığı Sonrası EEG Durumu ile İlgili Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 Sonrası EEG değişiklik yok	COVID-19 Sonrası EEG değişiklik var	Test İstatistiği	
Aşılanma Durumu				
Aşı olmamış	29 (90.6)	3 (9.4)	0.022	0.883
Aşı olmuş	158 (89.8)	18 (10.2)		
COVID-19 (+) iken nöbet varlığı				
COVID-19 (+) nöbet yok	161 (90.4)	17 (9.6)	0.405	0.525
COVID-19 (+) nöbet var	26 (86.7)	4 (13.3)		
Nöbet Sıklığı				
Yıllık veya daha az	89 (88.1)	12 (11.9)	0.709	0.702
Aylık Nöbet	74 (91.4)	7 (8.6)		
Haftalık veya daha fazla	24 (92.3)	2 (7.7)		
COVID-19 sonrası nöbet şiddeti				
Değişiklik yok	164 (91.1)	16 (8.9)	2.147	0.143
Artma	23 (82.1)	5 (17.9)		
Nöbet Önleyici İlaç Sayısı				
0	2 (100.0)	0	4.499	0.343
1	119 (86.9)	18 (13.1)		
2	52 (94.5)	3 (5.5)		
3	13 (100.0)	0		
4	1 (100.0)	0		
COVID-19 Geçirme Sayısı				
1	172 (89.6)	20 (10.4)	0.282	0.595
2	15 (93.8)	1 (6.3)		

COVID-19 hastalığı öncesinde bilinen epilepsi tanısı olmayan ancak ilk epilepsi tanılarını COVID-19 hastalığı sırasında veya COVID-19 hastalığı geçirdikten sonraki 6 ay içerisinde almış olan bireylerin epilepsileri COVID-19 hastalığı ile ilişkili epilepsi olarak kabul edilmiştir (147). Çalışmaya dahil edilmiş hastalardan 2 tanesinin COVID-19 hastalığı sırasında ilk kez epileptik nöbetlerinin olduğu ve epilepsi tanısı aldıkları, 17 tanesinin ise COVID-19 hastalığı geçirdikten sonraki ilk 6 ay içerisinde ilk nöbetlerini geçirmeleri sonucunda epilepsi tanısı almış oldukları saptandı. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı sonrası yeni epilepsi tanısı alan bireylerden 12 tanesi kadın, 7 tanesi erkektir. Bu hastalar içerisindeki 14 bireyin epilepsi için önceden herhangi bir risk faktörü olmadığı ve icelenen MRG'lerinin normal olduğu, 2 tanesinin daha önceden geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, 1 tanesinin oksipital bölgede menenjiyomu, 1 hastanın meziyal temporal sklerozu ve 1 hastanın ise daha önceden

geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü bulunduğu belirlendi. COVID-19 enfeksiyonu sonrası yeni epilepsi tanısı almış olan 19 hastadan 17'sinin epilepsi tipinin fokal başlangıçlı olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalığı sonrası yeni epilepsi tanısı alan bireylerin incelenen MRG'lerinde belirgin bir lezyon bulunmadığı görülmüştür. 19 hastanın 5 tanesinde ilaca dirençli epilepsi geliştiği saptanmıştır.

Çalışmada yer alan bireylerden komorbid hastalığı olmayanların %95.5 (n=126)'i COVID-19 hastalığından bağımsız epilepsi tanısına sahipken, %4.5 (n=6)'i ise COVID-19 hastalığı ilişkili epilepsiye sahiptir. Komorbid hastalığı olan bireylerden ise %86.3 (n=82)'ü COVID-19 hastalığından bağımsız epilepsi tanısına sahipken, %13.7 (n=13)'ünde COVID-19 hastalığı ilişkili epilepsi mevcuttur. COVID-19 hastalığı ilişkili epilepsi gelişmesi üzerinde komorbid hastalık dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.014$). Çalışmamızda komorbid hastalığa sahip olmanın COVID-19 hastalığı ilişkili epilepsi tanısı alma sıklığını artırdığı tespit edilmiştir.

Yaş, cinsiyet, medeni durum, COVID-19 hastalığı süresince servis veya yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi, aşılanma durumu, MRG bulgusuna sahip olma veya COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirmiş olmanın COVID-19 ile ilişkili epilepsi tanısı alma durumu üzerinde istatistiksel açıdan farklılık göstermediği saptanmış olup tüm bu faktörlerin COVID-19 ilişkili epilepsi tanısı alma üzerinde etkisiz oldukları saptanmıştır.

Tablo 4.17. COVID-19 Hastalığı İlişkili Olan-Olmayan Epilepsi Durumu Bazında Belirtilen Değişkenler ile Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 ilişkili olmayan epilepsi	COVID-19 ilişkili epilepsi	Test İstatistiği	
	Sayı (Yüzde) Ort ±SS	Sayı (Yüzde) Ort ±SS	t, χ^2	P
Yaş	34.93 ± 13.40	37.80 ± 3.89	0.477	0.633
Cinsiyet				
Kadın	134 (91.2)	13 (8.8)	0.122	0.727
Erkek	74 (92.5)	6 (7.5)		
Medeni Durum				
Bekar	91 (92.9)	7 (7.1)	0.339	0.561
Evli	117 (90.7)	12 (9.3)		
Hastane Servis Yatışı				
Yok	195 (91.5)	18 (8.5)	0.029	0.864
Var	13 (92.9)	1 (7.1)		
Hastane Yoğun Bakım Yatışı				
Yok	203 (91.9)	18 (8.1)	0.553	0.457
Var	5 (83.3)	1 (16.7)		
Komorbid Hastalık				
Yok	126 (95.5)	6 (4.5)	6.016	0.014
Var	82 (86.3)	13 (13.7)		
Aşılama Durumu				
Aşı olmamış	32 (94.1)	2 (5.9)	0.323	0.570
Aşı olmuş	176 (91.2)	17 (8.8)		
MRG Bulgusu				
Normal	159 (92.4)	13 (7.6)	1.855	0.396
Anormal	42 (87.5)	6 (12.5)		
Hipokampal skleroz	7 (100.0)	0		
COVID-19 (+) nöbet durumu				
Yok	179 (91.3)	17 (8.7)	0.112	0.738
Var	29 (93.5)	2 (6.5)		

5. TARTIŞMA

Epilepsi, her yaşta hastada görülebilen en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir. Tüm dünyada pandemiye sebebiyet vermiş olan COVID-19 ile birleştiği zaman oldukça fazla sayıda vaka bildirisi karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle COVID-19'un epilepsi hastalarında hastalık kontrolünü etkileyen önemli bir faktör olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Yapılan çalışmalarla SARS-CoV-2 ile epilepsi ve nöbetler arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir ancak COVID-19 geçirmiş epilepsi hastalarında nöbetlerdeki değişikliklere ilişkin yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır (148). Bu nedenle çalışmamızla COVID-19'un epilepsi hastalarındaki nöbetler ve EEG bulguları üzerine etkisini mevcut literatür bilgileri eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen toplam 2157 sayıda hasta arasından COVID-19 geçirdiği tespit edilen 227 epilepsi hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 2 tanesinin COVID-19 hastalığı sırasında ilk kez epileptik nöbetlerinin olduğu ve epilepsi tanısı aldıkları tespit edildi, 17 tanesinin ise COVID-19 hastalığı geçirdikten sonraki ilk 6 ay içerisinde ilk nöbetlerini geçirmeleri sonucunda epilepsi tanısı almış oldukları saptandı. Bu hastalar içerisinde 14 bireyin epilepsi için herhangi bir risk faktörü bulunmamaktaydı ve MRG'leri lezyonsuzdu, 2 tanesinin daha önceden geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, 1 tanesinin oksipital bölgede menenjiyomu, 1 hastanın meziyal temporal sklerozu ve 1 hastanın ise daha önceden geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü bulunmakta idi. Dunn ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonundan sonraki ilk 6 ay içerisinde yeni epilepsi tanısı alan hastalar muhtemel post-COVID ilişkili epilepsi şeklinde kabul edilmiştir ve büyük ölçekli sağlık verilerinde COVID-19 enfeksiyonundan sonraki 6 ay içinde hastaların %0,3'ünde yeni başlayan epilepsi görüldüğü bildirilmektedir (147). Bu sonuçlar tanımlanabilir risk faktörlerinin yokluğunda epilepsi gelişiminin nadir olmadığını vurgulamak açısından önemlidir. Bunun yanında, epilepsi risk faktörlerine sahip olan ancak nöbetsiz hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun epileptogenezin başlamasında ikincil tetikleyici faktör olarak görev alıyor olabileceği de bir başka ihtimaldir. İncelenen çalışmalarda COVID-19 hastalığına bağlı akut semptomatik nöbet görülme sıklığının oldukça

düşük (<%1) olarak hesaplandığı görülmüştür (149). Hatta bu oranın önceki viral enfeksiyonlarla kıyaslandığı zaman daha da düşük olduğu bildirilmiştir (150).

COVID-19 enfeksiyonu sonrası yeni epilepsi tanısı almış olan 19 hasta arasından 2 hasta dışında kalan 17 hastanın epilepsi tipinin fokal başlangıçlı olduğu dikkati çekmiştir. Dunn ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise semptomatik olmayan veya hafif geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu sonrası 1-3 ay aralığında, yeni başlayan nöbetler için değerlendirilen, önceden epilepsi tanısı olmayan, 62 hasta arasında epilepsi risk faktörleri olmayan, üç kadın hastaya fokal epilepsi teşhisi konulduğu bildirilmektedir (147). Amerika Birleşik Devletleri'nde 81 milyon kişinin elektronik sağlık kayıtlarının analizinin yapıldığı ve COVID-19 hastalarının COVID teşhisinden sonraki 6 ay içerisindeki nöbet insidansının %0,81 ve epilepsi insidansının %0,3 olduğunun saptandığı bir çalışma da hastaneye yatırılmayan kişilerde COVID sonrası epilepsi gelişiminin daha belirgin olduğu ve daha az şiddetli enfeksiyonu olanlarda bile epilepsi ve nöbet riskini vurguladı (151). Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde bizim COVID-19 enfeksiyonu sonrası tanı alan hastalarımızda da COVID-19 enfeksiyonu hafif geçirilmiş olup hastane veya yoğun bakım yatış gerekliliği saptanmamıştır. Bunun sebebinin COVID-19 hastalığını ağır geçiren bireylerin büyük kısmının yaşamını yitirmiş olabileceği ve bu sebeple çalışmada yer almamış olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızdaki bireylerden jeneralize epilepsi tanısı alan 2 hasta dışındaki 17 hasta, literatürdekine benzer şekilde fokal epilepsi tanısı almıştır. COVID-19 enfeksiyonunun hafif geçirilmiş olsa bile bazı hastalarda beyin yapısı üzerinde önemli farklılıklara yol açtığını göstermek amacıyla hastalık öncesi ve sonrası beyin MRG bulgularını kıyaslayan bir çalışma yapılmış olup, bu çalışma ile ön singulat korteks, parahipokampal girus ve orbitofrontal kortekste gri cevher azalması olduğu gösterilmiştir (152). Fokal epilepsi gelişimi açısından çok önemli olan bu yapılardaki değişikliklerin COVID-19 hastalığı ile ilişkili fokal epilepsi gelişiminde büyük rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür. Dunn ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada MRG görüntülemelerinin başlangıçta net epileptojenik lezyon ortaya koymadığı ancak teşhisler sonrası daha ayrıntılı şekilde tekrar incelendiğinde iki taraflı genişlemiş perivasküler boşluklar görüldüğü bildirildi (147). Bizim çalışmamızda da COVID-19 hastalığı sonrası yeni epilepsi tanısı alan bireylerde belirgin MRG lezyonu bulunmamaktaydı. Çalışmalarda COVID-19'un

kan-beyin zarını hasarlandırması sonucunda beyne immun hücrelerin geçişine izin verdiği ve inflamatuvar sitokinleri, kemokinleri arttırdığı, bunun da en sonunda inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (153). Bu durum kortikal irritasyon ve epileptogenez ile sonuçlanmaktadır. Viral enfeksiyonların glial aktivasyon, kan-beyin bariyerinin bozulması, immün hücre infiltrasyonu ve nöroinflamasyon yoluyla nöronal uyarıma ve epilepsi gelişimine neden olduğu bilinmektedir (154). Bu sebeple bu hastalarda belirgin MRG lezyonu bulunmaması şaşırtıcı olarak düşünülmemiştir. Dunn ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki 3 hastanın kadın olmasına rağmen (147) bizim çalışmamızda COVID-19 hastalığı sonrası yeni epilepsi tanısı alan bireylerden 12 tanesi kadın, 7 tanesi erkektir. Epilepsi açısından cinsiyetler arasında fark olmadığı bilinmesi (155) nedeniyle bunlar arasında kayda değer bir farklılık olmadığı düşünülmüş olup Dunn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada örneklem boyutunun daha küçük olması nedeniyle böyle saptandığı düşünülmüştür. Ayrıca Dunn ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki hastalardan ikisinin, nöbet başlangıcından sonraki altı ay içinde ilaca dirençli epilepsi geliştirdiği bildirilmektedir (147). Bizim çalışmamızda da 19 hastanın 5 tanesinde ilaca dirençli epilepsi geliştiği saptanmıştır. COVID-19 ilişkili epilepside ilaca dirençli epilepsi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Hem ilaca dirençli epilepsi hem de fokal epilepsiye neden olabileceğinden COVID-19 ilişkili epilepsinin tanınması ileride yapılacak çalışmalar ışığında tedavi yöntemi seçimi açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda komorbid hastalığa sahip olmanın, COVID-19 ilişkili epilepsi tanısı alma riskini artırdığı saptanmıştır. Yayınlanmış çalışmalarda her ne kadar nadir vakalar olsa da influenza ile kıyaslandığında, COVID-19 hastalığı sonrası epilepsi tanısı alma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (147). Dono ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada çoklu komorbiditenin varlığının COVID-19 hastalığı sonrası daha kötü sonlanımlı status epileptikus geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca status epileptikus gelişmesine kadar geçen sürenin uzaması, yaş, nöbet önleyici ilaç miktarı ve hastane yatışının da benzer etkileri olduğunu bildirmişlerdir (156). Bizim çalışmamızda status epileptikus için geçen süre hesaplanmamıştır ancak diğer bileşenlerin status epileptikus gelişmesi açısından etkisiz olduğu saptanmıştır.

Çalışmada yer alan bireylerin yaş ortalaması 35.03 ± 13.25 olarak hesaplanmış olup literatürde erişkin epilepsi hastalarıyla yapılmış olan diğer çalışmalar ile

benzerdir (157). Bireylerin %64.4 (n=134)'ü kadın, %35.6 (n=74)'sı erkektir. Epilepsinin cinsiyet açısından yapılan çalışmaları incelendiğinde çalışmaların bir kısmında erkeklerde daha sık olduğu (158,159), bir kısmında bizim çalışmamızda da olduğu gibi kadınlarda daha sık olduğu (160–162), bir kısmında ise cinsiyetin anlamlı bir fark oluşturmadığı (163,164) bildirilmiştir. Tüm bu veriler ışığında cinsiyetin epilepsi hastalığı üzerindeki etkisinin göz ardı edilebilecek olduğu düşünülmüştür. Slonkova ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada COVID-19 hastalığı sonrası, noktürnal nöbetleri olan epilepsi hastalarında nöbet sıklığı ve şiddetinin, olmayanlara kıyasla daha belirgin artış gösterdiği ve yaşları 41-50 yaş aralığında olan epilepsi hastalarında da nöbet şiddetinde daha belirgin artış olduğu bildirilmiştir (146). Bizim çalışmamızda ise epilepsi hastalarının uykuda nöbeti olmasının veya yaştan nöbet sıklığı ve şiddeti üzerinde etkisiz olduğu bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen epilepsi hastalarından %14.4'ünün COVID-19 hastalığı sırasında nöbeti olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda COVID pozitifliği sırasında hastane servis ve yoğun bakıma yatış ihtiyacının gelişmesi, komorbid hastalığa sahip olmak, COVID-19 hastalığı öncesi dönemde nöbet sıklığı yüksekliği ve aktif epilepsiye sahip olmanın nöbet geçirme riskini artıran faktörler olduğu saptanmıştır. Altun ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada da COVID pozitifliği sırasında nöbet geçirme riskini artıran faktörler arasında hastane yatış ihtiyacı gelişmesi ve son 1 yılda nöbet geçirmiş olmanın olduğu bildirilmiş olup bu bilgi bizim sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada buna ek olarak kullanılan nöbet önleyici ilaç sayısının fazlalığı da COVID pozitiflik döneminde nöbet riskini artıran faktörler arasında belirlenmiştir (165). Bizim çalışmamızda ise nöbet önleyici ilaç sayısının COVID pozitifliği döneminde nöbet geçirme üzerinde etkisiz olduğu saptanmıştır.

Altun ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada komorbiditeye sahip olmanın, COVID-19 sürecinde nöbet geçirme riski üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır (165). Bizim çalışmamızda ise bunun aksine komorbiditeye sahip olmanın COVID-19 pozitifliği döneminde nöbet geçirme riskini artırdığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda komorbiditesi olan hastaların COVID-19 hastalığını daha şiddetli geçirdikleri gösterilmiş olup (166), bizim çalışmamızda hem COVID-19 hastalığına bağlı hastane servis ve yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişen

hastalarda, hem de komorbiditesi olan hastalarda COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirme riskinin artmış olarak saptanması, COVID-19 hastalığının şiddetli seyretmesi halinde nöbet geçirme riskinin de artabileceğini destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalar incelendiği zaman COVID-19 hastalığı öncesinde nöbet sıklığı yüksek olan kişilerin, COVID enfeksiyonu ile nöbetlerinde alevlenmeleri olduğu gösterilmiş olup, çalışmamızda saptanan COVID-19 hastalığı öncesi dönemde nöbet sıklığı yüksekliğinin, COVID pozitifliği sırasında nöbet geçirme riskini arttıran faktörler arasında saptanmış olması literatürle uyumludur (167,168).

Pandeminin başında yapılan birçok çalışmada COVID-19 pandemisi sırasında / COVID enfeksiyonu sonrası epilepsi hastalarındaki nöbet sıklığı artışının doktora veya nöbet önleyici ilaca ulaşım zorluğu, pandemi döneminin neden olduğu stres, anksiyete ve uykusuzlukla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (133,146,165,168,169). Bizim çalışmamızda COVID-19 hastalığı sonrası 1 aylık dönemde nöbet geçirme oranlarına bakıldığında 2020 yılında %35.5, 2021 yılında %27.4, 2022 yılında ise %37.1 şeklinde saptanmıştır. Ayrıca hastalarımız nöbet önleyici ilaca ulaşım zorluğu açısından sorgulandığında tamamının pandemi boyunca tedavilerine ulaşabildiği saptanmıştır. Yıllara göre COVID-19 hastalığı geçirme sonrası 1 aylık dönemde nöbet geçirme oranının azalma göstermemesi ve aksine 2022 yılında bu oran en yüksek olarak saptanmış olması, doktora veya nöbet önleyici ilaca ulaşım zorluğundan ve pandemi döneminin neden olduğu stres, anksiyete ve uykusuzluktan bağımsız bir mekanizmanın nöbet sıklığında artışa neden olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda EEG’de COVID-19 hastalığına spesifik bir nörofizyolojik bulgu saptanmamış olduğu bildirilmektedir (170). Biz de kendi çalışmamızda COVID-19 hastalığı sonrasında gördüğümüz EEG’lerde spesifik bir bulgu saptamadık ancak %10.1 hastanın önceki döneme ait kontrol EEG’lerinde nonspesifik veya normal bulgular varken COVID-19 hastalığı sonrasında çekilmiş olan EEG’lerinin, epileptiform paternde olduğunu saptadık. Çalışmamızda bu bulguya COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakıma yatış ihtiyacı olan hastalarda daha sık rastlandığı saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişen hastalarda COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet sıklığı artışı ve COVID-19 hastalığı sonrası status epileptikus geliştirme açısından risk faktörü olduğu saptanmış olup tüm

bunlar COVID-19 enfeksiyonunun şiddetli geçirilmesinin epilepsi hastaları üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceğini vurgulamaktadır.

COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ortaya çıkan santral sinir sistemi enfeksiyonu, metabolik, hipoksik ve toksik bozukluklar sonucunda nöbetler oluşabileceği veya epilepsi hastalarında nöbet sıklığı artışı olabileceği gibi, virüsün direkt olarak sinirler üzerinden veya ACE2 reseptörlerini kullanarak sinir sistemine girmesiyle inflamasyona sebep olması da nöbet sıklığı artışı yapabilmektedir (111,166). Çalışmaya dahil edilen epilepsi hastalarının %19.7'sinde COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı artışı saptanmış olup, Kuroda tarafından yapılmış bir çalışmada bu oranın %8-35 arasında olduğu, Öztürk ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise bu oranın %8,6-29,5 arasında olduğu bildirilmiştir (167,171). Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı %13.5 oranında bulunmuştur. Altun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı artışının %20.3, nöbet şiddeti artışının ise %14.5 oranında olduğu bildirilmiş olup, COVID-19 pozitifliği olmayan epilepsi hastalarında yapılan bir çalışmayla bu oranları kıyasladıklarında benzer saptanmış olduğu ve COVID-19 geçirmenin nöbet sıklığı artışı üzerinde etkisiz olduğunun düşünüldüğünü bildirmişlerdir (165,172). Çalışmamız da bulunan benzer oranlarla bunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalığı sırasında hastane servis yatış ihtiyacı gelişen bireylerde gelişmeyenlere göre COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı artışının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş olmasının COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı artışı üzerinde etkisiz olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Altun ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise COVID-19 hastalığı sırasında hastane yatışının, COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığını artırdığı saptanmıştır ancak o çalışmada hastane yatışı tipi; servis / yoğun bakım yatış ihtiyacı şeklinde ayrılmamıştır (165). Literatürde yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde nörolojik komplikasyonların COVID-19 hastalığını ciddi geçirmiş bireylerde, hafif geçirmiş olanlara kıyasla daha çok görüldüğü bildirilmektedir (173). COVID-19 hastalığı nedeni yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi, servis yatış ihtiyacı gelişmesine göre daha şiddetli geçirilmiş COVID-19 hastalığını işaret etmekle birlikte, çalışmamızda bulunan bireylerden servis

yatış ihtiyacı olan bireylerde, COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı artışının yoğun bakım ihtiyacı gelişen bireylere kıyasla daha çok olduğu dikkatimizi çekmiştir. Bunun şiddetli COVID-19 hastalığı geçirmiş birçok bireyin yaşamını yitirmiş olması ve bu nedenle çalışmaya dahil edilememiş olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda COVID-19 pozitifliği sırasında nöbet geçirmiş olan bireylerin, COVID-19 hastalığı sonrası dönemde nöbet sıklıklarında artış oldukları saptanmış olup literatürde yapılan diğer çalışmalar da incelendiğinde bu bulgunun literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (165).

Öztürk ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada COVID-19 pandemisi döneminde nöbet sıklığı artışına sebep olan faktörler arasında kullanılan nöbet önleyici ilaç sayısı, hastanın pandemi öncesi dönemdeki nöbet sıklığı, nöbet önleyici ilacın düzenli kullanılmaması, uykusuzluk, pandemi ve epilepsi hastalığına bağlı anksiyete, COVID-19 hastalığı geçirme, ilaca dirençli epilepsisi olması, kitle gibi epilepsiye neden olan hastalığın tedavisinin pandemi nedeniyle sekteye uğraması, pandemi nedeniyle maaş kesintileri ve nöbet önleyici ilaca ulaşım zorluğu yaşanması gibi faktörler bildirilmektedir ancak bu çalışmaya COVID-19 pandemisi sırasında ulaşılabilen tüm epilepsi hastaları COVID-19 hastalığı geçirip geçirmemeleri dikkate alınmaksızın dahil edilmiş olup bu açıdan bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir (171).

Çalışmamızda COVID-19 hastalığı sırasında servis yatış ihtiyacı gelişen bireylerde, COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışının, yatış ihtiyacı gelişmeyen bireylere kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Altun ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise COVID-19 hastalığı nedeniyle hastane yatışı gerekliliğinin, COVID-19 hastalığı sonrası nöbet sıklığı ve şiddeti üzerinde etkisiz olduğu saptanmıştır (165). Literatürde incelenen diğer çalışmalarda ise hastalık başlangıcında veya hafif hastalığı olan bireylerde nörolojik komplikasyonlar gelişse bile, hastane yatış ihtiyacı geliştiği zaman ve COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti arttıkça, COVID-19 enfeksiyonu ilişkili nörolojik komplikasyonların (nöbet, vb.) riskinin arttığı bildirilmiş olup çalışmamız bu açıdan literatürle uyumluluk göstermektedir. COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişen bireylerde ise COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışı saptanmamış olup nöbet

sıklığı artışı saptanmamasına benzer şekilde bu durumun da yoğun bakım ihtiyacı gelişen birçok bireyin yaşamını yitirmesi nedeniyle çalışmaya daha az dahil edilmesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda ayrıca COVID-19 hastalığı seyri sırasında servis yatış ihtiyacı gelişmesinin, COVID-19 hastalığı sonrasında status epileptikus geliştirme riskini artırdığı saptanmış olup, bu da önceki bulgumuzu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda servis yatış ihtiyacı gelişenlere ek olarak COVID-19 hastalığı sonrasında nöbet sıklığı artışı olan ve COVID-19 hastalığı sırasında nöbet geçirmiş olan bireylerde nöbet şiddeti artışının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında retrospektif planlanmış olmasına bağlı hastalar COVID-19 hastalığı sırasındaki nöbet sıklıkları gibi bilgileri hatırlayabildikleri kadarıyla verebilmişlerdir. Bu veriler elde edilirken, sistem üzerinden geçmiş bilgiler kontrol edilip, telefon ile önemli bilgilerin teyidi yapılarak yanılma payı en aza indirgenmeye çalışıldı. Yine sadece polikliniğimize başvuran hastalar çalışmaya dahil edildiği için şiddetli COVID-19 enfeksiyonuna bağlı kaybedilen epilepsi hastaları çalışmaya dahil edilemedi. Ayrıca COVID-19 hastalığı yeni bir hastalık olması nedeniyle, uzun dönem etkilerini belirtecek spesifik tanımlamalar eksikliği söz konusudur. İlerleyen dönemlerde örnek olarak bilimsel açıdan ‘COVID-19 hastalığı ilişkili epilepsi’ gibi dünyaca ortak olarak kabul edilmiş bir tanımlama yapılırsa, bu açıdan literatür taraması kolaylaşabilecek ve yapılan araştırmalar birbirine destek niteliğinde daha kolay sonuç verebilecektir. Benzer şekilde, COVID-19 iyileşmesi tanımının sadece testin negatif sonuçlanması veya belli bir süre geçmiş olması şeklinde tanımlanması yeterli olmamakta ve tam iyileşmenin ortak olarak kabul edilmiş bir tanımının yapılmasına gerek duyulmaktadır. Ek olarak çalışmaya dahil edilen hastalar COVID-19 pozitifliği sırasında görülmediğinden, hastaların COVID-19 hastalığından 3 ay önce ve 3 ay sonraki EEG’leri kıyaslanmış olup belki de bize daha çok bilgi sağlayabilecek enfeksiyon sırasındaki EEG’leri eksik kalmıştır. Epilepsi ve COVID-19 hakkında güvenilir kanıtların elde edilebilmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda COVID-19 ilişkili epilepsi tanısı alan 19 hasta tespit edilmiştir. COVID-19 ilişkili epilepsi düşünülen bu bireylerde rastlantısal epilepsi başlangıcı ekarte edilemese bile, bu olasılığın daha iyi anlaşılabilmesi açısından ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte epilepsi risk faktörlerine sahip olmayan fakat yakın zaman içerisinde COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş bireylerin, enfeksiyon şiddetinden bağımsız olarak, epilepsi nöbetleri ile karşımıza gelebileceği akılda tutulmalıdır. Buna ek olarak COVID-19 ilişkili epilepsinin belirgin bir MRG lezyonu gösterilemese bile çoğunlukla fokal olduğunun saptanmış olması ve ilaca dirençli epilepsiye sebep verebileceği de göz önünde bulundurulmalı ve tedavi seçiminde bu her zaman akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda COVID pozitifliği sırasında hastane servis ve yoğun bakıma yatış ihtiyacının gelişmesi, komorbid hastalığa sahip olmanın, COVID-19 hastalığı öncesi dönemde nöbet sıklığı yüksekliğinin fazla olmasının ve aktif epilepsiye sahip olmanın nöbet geçirme riskini artıran faktörler olduğu saptanmıştır. Bu nedenle komorbid hastalığa sahip, nöbetleri tam anlamıyla kontrol altına alınamamış, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren epilepsi hastalarında COVID-19 enfeksiyonu sırasında yakın nöbet takibi yapmanın önemini vurgulamak istiyoruz.

COVID-19 hastalığı esnasında nöbet geçirmiş olan ve COVID-19'a bağlı hastane yatışı gerekliliği olan epilepsi hastalarının, COVID-19 enfeksiyonu sonrası dönemde nöbet sıklıklarının artmış olduğu saptanmıştır. Bu dönemde nöbete sebep verebilecek ve COVID-19 enfeksiyonun şiddetini artırabilecek ateş vb. faktörlerin epilepsi hastalarında yakın kontrolü, sonraki dönemdeki nöbet sıklığı artışını engelleyebileceğinden COVID-19 enfeksiyonu saptanan epilepsi hastalarının titizlikle takibi önemlidir.

COVID-19 hastalığı sonrası nöbet şiddeti artışına etkisi olan faktörler arasında; COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle servis yatışı ihtiyacının gelişmesi, COVID pozitifliği sırasında nöbet geçirmiş olmak ve COVID-19 enfeksiyonu sonrası nöbet sıklığı artışına sahip olmanın etkili olduğu bulunmuştur.

COVID-19 hastalığı sırasında servis ve yoğun bakıma yatış ihtiyacı olan hastalarda, COVID-19 pozitifliği sonrası status epileptikus geliştirme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda COVID-19 hastalığı sonrasında yapılan EEG çalışmalarında herhangi bir spesifik nörofizyolojik bulgu saptanmamış olup, özellikle COVID-19'a bağlı yoğun bakım ihtiyacı gelişen bireylerde epileptiform deşarjlarda artış olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tüm bunlar düşünüldüğünde COVID-19 hastalığına sahip bireylerde en sık gördüğümüz ve tedavi açısından en önem verdiğimiz solunum sıkıntılarını düzeltmeye ek olarak, epilepsi hastalarında nöbet sıklığı ve şiddetinde artış ve hatta status epileptikus gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle status epileptikus gelişimi hastanın daha erken entübe olması, sedasyon ihtiyacı gelişmesi ve buna bağlı solunumunun daha da kötüleşmesine yol açabileceği ve yaşamı tehdit edebileceği akılda tutularak epilepsi hastalarının, epileptik nöbetleri açısından COVID-19 hastalığı döneminde yakın takipte olmaları büyük önem arz etmektedir.

Elimizdeki verilere göre COVID-19'a bağlı nöbet/epilepsi varlığı hala tartışmaya açıktır. COVID-19 sonrası hiçbir epilepsi risk faktörü olmayan bireylerde bildirilen nadir vakalar, hipoksi, metabolik/enfektif bozukluklarla ilişkili mekanizmaya ek olarak, COVID-19 enfeksiyonu ile direkt ilişkili mekanizmalar da olup olmadığını düşündürmektedir. Öncelikle solunum sistemi üzerinde etkileri olduğu düşünülen COVID-19 hastalığının sebep olduğu nörolojik komplikasyonların saptanması, epilepsi hastaları üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi ve COVID-19 hastalığı ilişkili olabilecek epilepsi vakalarının prevalansının belirlenmesi gibi birçok sorunun cevaplarının ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar ile daha netlik kazanacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sadeghi Dousari A, Taati Moghadam M, Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease. *Infect Drug Resist*. 2020 Aug;Volume 13:2819–28.
2. Hingorani KS, Bhadola S, Cervantes-Arslanian AM. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Aug;32(6):323–30.
3. Heuser K, Berger TC, Henning O, Svalheim S, Sibeko JM, Nakken KO, et al. Covid-19 og epilepsi. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2021;
4. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
5. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy. Disease-a-Month*. 2003 Jul;49(7):426–78.
6. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi Oluşum Mekanizmaları. Vol. 3, *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011.
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
8. Khalil N, Benbadis S, Robertson D. Ceasing Antiquated Conceptions: A Telling of the Early and Evolving History of Epilepsy. *Eur Neurol*. 2020;83(3):341–4.
9. Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine—the vital step. *Seizure*. 2000 Jan;9(1):12–21.
10. Yu J, Wang G, Chen Z, Wan L, Zhou J, Cai J, et al. Deficit of PKHD1L1 in the dentate gyrus increases seizure susceptibility in mice. *Hum Mol Genet*. 2023 Jan 13;32(3):506–19.
11. Akdağ G, Algin Dİ, Erdinç OO. EPİLEPSİ / EPILEPSY. *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE*. 2016;38(0).
12. Winawer MR, Shinnar S. Genetic Epidemiology of Epilepsy or What Do We Tell Families? *Epilepsia*. 2005 Dec;46(s10):24–30.
13. Dinç Y, Tekgöl Uzuner G, Emir B. Evaluation of Seizure After Stroke in Stroke Unit. *Turkish Journal Of Neurology*. 2018 Jun 15;24(2):153–8.
14. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296–303.
15. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1052–7.
16. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019 Feb;393(10172):689–701.
17. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABAA receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med*. 2009 Sep;15(9):430–8.
18. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, et al. The role of neuronal GABAA receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett*. 2009 Apr;453(3):162–5.
19. Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, Weiss T, Nitsch R, Deisz RA. Impaired function of GABA_B receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients. *Epilepsia*. 2009 Jul;50(7):1697–716.
20. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol*. 2002 Aug;1(4):212.
21. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol*. 2003 Aug;476(1–2):3–16.
22. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the

- treatment of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006 Sep;71(1):1–22.
23. Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MFM. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008 Feb;78(2–3):102–16.
 24. Roshan-Milani S, Ferrigan L, Khoshnood MJ, Davies CH, Cobb SR. Regulation of epileptiform activity in hippocampus by nicotinic acetylcholine receptor activation. *Epilepsy Res.* 2003 Sep;56(1):51–65.
 25. Kokaia M, Ferencz I, Leanza G, Elmér E, Metsis M, Kokaia Z, et al. Immunolesioning of basal forebrain cholinergic neurons facilitates hippocampal kindling and perturbs neurotrophin messenger RNA regulation. *Neuroscience.* 1996 Jan;70(2):313–27.
 26. Ferencz I, Kokaia M, Keep M, Elmér E, Metsis M, Kokaia Z, et al. Effects of cholinergic denervation on seizure development and neurotrophin messenger RNA regulation in rapid hippocampal kindling. *Neuroscience.* 1997 Jul;80(2):389–99.
 27. Silveira DC, Holmes GL, Schachter SC, Geula C, Schomer DL. Increased susceptibility to generalized seizures after immunolesions of the basal forebrain cholinergic neurons in rats. *Brain Res.* 2000 Sep;878(1–2):223–7.
 28. Ferencz I, Leanza G, Nanobashvili A, Kokaia Z, Kokaia M, Lindvall O. Septal cholinergic neurons suppress seizure development in hippocampal kindling in rats: comparison with noradrenergic neurons. *Neuroscience.* 2001 Feb;102(4):819–32.
 29. Craig LA, Hong NS, Kopp J, McDonald RJ. Reduced cholinergic status in hippocampus produces spatial memory deficits when combined with kainic acid induced seizures. *Hippocampus.* 2008 Nov;18(11):1112–21.
 30. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018 Jan;139:73–9.
 31. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Jun 19;17(6):48.
 32. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disorders.* 2018 Apr;20(2):77–87.
 33. Falco-Walter J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol.* 2020 Dec 5;40(06):617–23.
 34. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr 8;58(4):522–30.
 35. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, Nadel E, Leppik I, Susser M. Stressful Life Events and with Seizure Frequency in Patients Epilepsy. *Epilepsia.* 1994 Mar;35(2):336–43.
 36. da Silva Sousa P, Lin K, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2005 Jul;14(5):340–6.
 37. Lamdhade SJ, Taori GM. Study of factors responsible for recurrence of seizures in controlled epileptics for more than 1 years after withdrawal of antiepileptic drugs. *Neurol India.* 2002 Sep;50(3):295–300.
 38. Dahl J, Melin L, Leissner P. Effects of a Behavioral Intervention on Epileptic Seizure Behavior and Paroxysmal Activity: A Systematic Replication of Three Cases of Children with Intractable Epilepsy. *Epilepsia.* 1988 Apr;29(2):172–83.
 39. Mattson RH. Emotional effects on seizure occurrence. *Adv Neurol.* 1991;55:453–60.
 40. 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.

41. Stanuszek A, Wnękiewicz E, Kuźniar E, Krakowska K, Gergont A, Kaciński M. Seizure-Precipitating Factors in Relation to medical Recommendations. *J Child Neurol*. 2015 Oct 25;30(12):1569–73.
42. Aird RB, Gordon NS. Some excitatory and inhibitory factors involved in the epileptic state. *Brain Dev*. 1993 Jul;15(4):299–304.
43. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy & Behavior*. 2005 Feb;6(1):85–9.
44. Haut SR. Seizure clustering. *Epilepsy & Behavior*. 2006 Feb;8(1):50–5.
45. Hadjikoutis S, Smith PEM. Approach to the patient with epilepsy in the outpatient department. *Postgrad Med J*. 2005 Jul 1;81(957):442–7.
46. Belez P. Acute Symptomatic Seizures. *Neurologist*. 2012 May;18(3):109–19.
47. Guerreiro CarlosAM. Epilepsy: Is there hope? *Indian Journal of Medical Research*. 2016;144(5):657.
48. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009 May;15(1):15–21.
49. Nowacki TA, Jirsch JD. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination. *Seizure*. 2017 Jul;49:54–63.
50. Müller-Putz GR. Electroencephalography. In 2020. p. 249–62.
51. Mari-Acevedo J, Yelvington K, Tatum WO. Normal EEG variants. In 2019. p. 143–60.
52. Kim KT, Kim DW, Yang KI, Lee ST, Byun JI, Seo JG, et al. Refining General Principles of Antiepileptic Drug Treatments for Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*. 2020;16(3):383.
53. Ali A. Global Health: Epilepsy. *Semin Neurol*. 2018 Apr 23;38(02):191–9.
54. Steinhoff BJ, Hirsch E, Mutani R, Nakken KO. The ideal characteristics of antiepileptic therapy: an overview of old and new AEDs. *Acta Neurol Scand*. 2003 Feb;107(2):87–95.
55. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents. *JAMA*. 2016 Dec 27;316(24):2657.
56. Braun KPJ, Schmidt D. Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol*. 2014 Apr;27(2):219–26.
57. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016 Feb;22(1, Epilepsy):157–72.
58. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med*. 2020;250(4):271–8.
59. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2021. Centers of Disease Control and Prevention.
60. BUDAK F, KORKMAZ Ş. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNE YÖNELİK GENEL BİR DEĞERLENDİRME: TÜRKİYE ÖRNEĞİ. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*. 2020 May 17;1(1):62–79.
61. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.
62. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023.
63. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar 28;19(3):155–70.
64. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov;426(6965):450–4.

65. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*. 2020 Apr;55(4):2000607.
66. Alwazeer D, Liu FFC, Wu XY, LeBaron TW. Combating Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19 by Molecular Hydrogen Therapy: Mechanisms and Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Oct 4;2021:1–17.
67. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Aug;45(8):100618.
68. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 May;395(10234):1417–8.
69. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol*. 2021 Aug 10;6(62).
70. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 May 30;20(5):270–84.
71. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020 Jun 28;46(6):1105–8.
72. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jun;14(6):844–50.
73. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*. 1976 Oct;85(1):209–28.
74. C. Sebag S, A. Bastarache J, B. Ware L. Therapeutic Modulation of Coagulation and Fibrinolysis in Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Sep 1;12(9):1481–96.
75. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:148–50.
76. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46–7.
77. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021 Feb 11;n311.
78. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82.
79. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020 Dec 17;9(1):29.
80. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May;109:102433.
81. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 Jun;413:116832.
82. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul 27;75(7):1730–41.
83. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.

84. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1858–1858.
85. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683.
86. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics*. 2020 Jun 5;16(3):240–6.
87. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med*. 2020 Apr;58(4):711–2.
88. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
89. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019 Sep;181:77–83.
90. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):114–28.
91. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–7.
92. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ*. 2020 Jul 14;m2815.
93. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jun 30;12.
94. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603.
95. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr 22;27(4):601–15.
96. Chopra V, Flanders SA, O’Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Apr;174(4):576–8.
97. Ngo B, Lapp SA, Siegel B, Patel V, Hussaini L, Bora S, et al. Cerebrospinal fluid cytokine, chemokine, and SARS-CoV-2 antibody profiles in children with neuropsychiatric symptoms associated with COVID-19. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103169.
98. Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2021 May 4;81(1):75–81.
99. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021 Feb 30;24(2):168–75.
100. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *The Lancet*. 2022 Feb;399(10326):757–68.
101. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11;
102. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11;
103. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):386–9.

104. Chan KH, Poon LLLM, Cheng VCC, Guan Y, Hung IFN, Kong J, et al. Detection of SARS Coronavirus in Patients with Suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004 Feb;10(2):294–9.
105. Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfiq JA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. *International Journal of Infectious Diseases.* 2014 Dec;29:307–8.
106. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E41–5.
107. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020 Jun 1;295(3):200463.
108. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, et al. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *SSRN Electronic Journal.* 2020;
109. Shah VK, Fimal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front Immunol.* 2020 Aug 7;11.
110. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. 2023.
111. Nikbakht F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102535.
112. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica.* 2020 Jul 11;229(3).
113. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18–22.
114. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:25–32.
115. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci.* 2020 Jun;43(6):355–7.
116. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Jun 11;92(6):552–5.
117. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020 Jul 9;92(7):699–702.
118. Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood–brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience.* 2009 Jul;161(3):926–39.
119. Merkler AE, Gialdini G, Lerario MP, Parikh NS, Morris NA, Kummer B, et al. Population-Based Assessment of the Long-Term Risk of Seizures in Survivors of Stroke. *Stroke.* 2018 Jun;49(6):1319–24.
120. Zhang S, Zhang J, Wang C, Chen X, Zhao X, Jing H, et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). *Int J Mol Med.* 2021 Jan 13;47(3):21.
121. Wang X, Xuan W, Zhu ZY, Li Y, Zhu H, Zhu L, et al. The evolving role of neuro-immune interaction in brain repair after cerebral ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Dec;24(12):1100–14.
122. Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R, Park MJ, Sohrabji F. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *J Neurosci Res.* 2017 Apr;95(4):1000–16.

123. Pourfridoni M, Abbasnia SM, Shafaei F, Razaviyan J, Heidari-Soureshjani R. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications. *Biomed Res Int*. 2021 Apr 14;2021:1–5.
124. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239.
125. Fonseca E, Quintana M, Lallana S, Luis Restrepo J, Abaira L, Santamarina E, et al. Epilepsy in time of COVID-19: A survey-based study. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec 6;142(6):545–54.
126. French JA, Brodie MJ, Caraballo R, Devinsky O, Ding D, Jehi L, et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020 Jun 9;94(23):1032–7.
127. Mula M, Kanner AM, Jetté N, Sander JW. Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2021 Apr;11(2):e112–20.
128. Millevert C, Van Hees S, Siewe Fodjo JN, Wijtvliet V, Faria de Moura Villela E, Rosso B, et al. Impact of COVID-19 on the lives and psychosocial well-being of persons with epilepsy during the third trimester of the pandemic: Results from an international, online survey. *Epilepsy & Behavior*. 2021 Mar;116:107800.
129. Fu W, Wang C, Zou L, Guo Y, Lu Z, Yan S, et al. Psychological health, sleep quality, and coping styles to stress facing the COVID-19 in Wuhan, China. *Transl Psychiatry*. 2020 Jul 9;10(1):225.
130. Granata T, Bisulli F, Arzimanoglou A, Rocamora R. Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy? *Epileptic Disorders*. 2020 Aug;22(4):439–42.
131. Iacobucci G. Covid-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ*. 2020 Mar 18;m1106.
132. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Pons-Pons G, Castro-Sánchez MV, Serrano-Castro PJ. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology*. 2020 Sep 8;95(10):e1417–25.
133. Assenza G, Lanzone J, Brigo F, Coppola A, Di Gennaro G, Di Lazzaro V, et al. Epilepsy Care in the Time of COVID-19 Pandemic in Italy: Risk Factors for Seizure Worsening. *Front Neurol*. 2020 Jul 3;11.
134. Grippo A, Assenza G, Scarpino M, Broglia L, Cilea R, Galimberti CA, et al. Electroencephalography during SARS-CoV-2 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurophysiology (SINC), the Italian League Against Epilepsy (LICE), and the Italian Association of Neurophysiology Technologists (AITN). *Neurological Sciences*. 2020 Sep 21;41(9):2345–51.
135. Assenza G, Lanzone J, Ricci L, Boscarino M, Tombini M, Galimberti CA, et al. Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy. *Neurological Sciences*. 2020 Aug 26;41(8):1999–2004.
136. Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R, et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol*. 2022 Jul 6;269(7):3400–12.
137. Pasini E, Bisulli F, Volpi L, Minardi I, Tappatà M, Muccioli L, et al. EEG findings in COVID-19 related encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*. 2020 Sep;131(9):2265–7.
138. Vellieux G, Rouvel-Tallec A, Jaquet P, Grinea A, Sonnevile R, d'Ortho MP. COVID-19 associated encephalopathy: Is there a specific EEG pattern? *Clinical Neurophysiology*. 2020 Aug;131(8):1928–30.
139. Kopańska M, Banaś-Ząbczyk A, Łagowska A, Kuduk B, Szczygielski J. Changes in EEG Recordings in COVID-19 Patients as a Basis for More Accurate QEEG Diagnostics and EEG Neurofeedback Therapy: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Mar 22;10(6):1300.
140. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019 Apr;25(2):306–21.
141. Martinez Ferri M, Peña Mayor P, Perez López-Fraile I, Escartin Siquier A, Martin Moro M, Forcadas Berdusan M. Estudio comparativo del uso de fármacos antiepilépticos durante el

- embarazo en un periodo de 12 años. Eficacia de los nuevos fármacos lamotrigina, levetiracetam y oxacarbamacepina. *Neurología*. 2018 Mar;33(2):78–84.
142. Dunn E, Ibrahim F, Neme-Mercante S, Nair D, Morris S, Wang I, et al. Possible post-COVID epilepsy: A review of epilepsy monitoring unit admissions during the two years of COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav Rep*. 2023;21:100584.
 143. Zeng C, Meng H, Zhu Y, Yao L, Lian Y, Zhu Y, et al. Correlation of Seizure Increase and COVID-19 Outbreak in Adult Patients with Epilepsy: Findings and Suggestions from a Nationwide Multi-centre Survey in China. *Seizure*. 2021 May;88:102–8.
 144. Arbune AA, Jeppesen J, Conradsen I, Rylvlin P, Beniczky S. Peri-ictal heart rate variability parameters as surrogate markers of seizure severity. *Epilepsia*. 2020 Nov 21;61(S1).
 145. Duncan JS, Sander JW. The Chalfont Seizure Severity Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Oct 1;54(10):873–6.
 146. Slonkova J, Chudy M, Togtokhjargal A, Tomaskova H, Vacovska H, Rytirova G, et al. The effects of COVID-19 on sleep and general health of Czech patients with epilepsy. *Heliyon*. 2023 Feb;9(2):e13413.
 147. Dunn E, Ibrahim F, Neme-Mercante S, Nair D, Morris S, Wang I, et al. Possible post-COVID epilepsy: A review of epilepsy monitoring unit admissions during the two years of COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav Rep*. 2023;21:100584.
 148. Zhou S, Zhang D, Chang J, Xia Z, Li J, Ni M, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection on seizure, anxiety, and depression in 107 patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2023 Aug;145:109290.
 149. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020 Jun 2;61(6).
 150. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014 Dec;29:301–6.
 151. Taquet M, Devinsky O, Cross JH, Harrison PJ, Sen A. Incidence of Epilepsy and Seizures Over the First 6 Months After a COVID-19 Diagnosis. *Neurology*. 2023 Feb 21;100(8):e790–9.
 152. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr 28;604(7907):697–707.
 153. Johansson A, Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. *J Neuroimmunol*. 2021 Sep;358:577658.
 154. Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, et al. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020 Dec;38:49–53.
 155. ADADIOGLU O. Epilepsy and Self-Management. *Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2016;
 156. Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2021 May;118:107887.
 157. Çilliler AE, Güven H, Çomoğlu SS. Epilepsy and headaches: Further evidence of a link. *Epilepsy & Behavior*. 2017 May;70:161–5.
 158. Forsgren L. Prevalence of Epilepsy in Adults in Northern Sweden. *Epilepsia*. 1992 May;33(3):450–8.
 159. Hauser WA, Kurland LT. The Epidemiology of Epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 Through 1967. *Epilepsia*. 1975 Mar;16(1):1–66.

160. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender Differences in Epilepsy. *Epilepsia*. 2005 Jun;46(6):956–60.
161. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 May;34(3):453–8.
162. Dam AM, Fuglsang-Frederiksen A, Svarre-Olsen U, Dam M. Late-Onset Epilepsy: Etiologies, Types of Seizure, and Value of Clinical Investigation, EEG, and Computerized Tomography Scan. *Epilepsia*. 1985 Jun;26(3):227–31.
163. Scharfman HE, MacLusky NJ. Sex differences in the neurobiology of epilepsy: A preclinical perspective. *Neurobiol Dis*. 2014 Dec;72:180–92.
164. Ersoy A, Tanoğlu C, Yaşar H, Özdemir Gültekin T. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Epilepsy Admitting to Neurology Outpatient Clinic of Erzincan University Mengucek Gazi Training and Research Hospital. *Turkish Journal Of Neurology*. 2018 Dec 12;24(4):298–307.
165. Koç G. COVID-19 Geçiren Epilepsi Hastalarında Nöbet Sıklığı ve Şiddetinin İncelenmesi. *Journal of the Turkish Epilepsy Society*. 2021;
166. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2021 Jan 5;48(1):9–24.
167. Behavior NKE&, 2021 undefined. Epilepsy and COVID-19: Updated evidence and narrative review. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 18]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505021000196?casa_token=co-bmEFle5IAAAAA:C_5m4fAE43j3Nb0nIDTkg1WwiVmCdXAHUFbZXFHnuP3daSR97_yyCI8SQ6x14jjUZvAKBSxS15g8
168. Alkhotani A, Siddiqui MI, Almuntashri F, Baothman R. The effect of COVID-19 pandemic on seizure control and self-reported stress on patient with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 Nov;112:107323.
169. Casassa C, Moss R, Goldenholz DM. Epilepsy during the COVID-19 pandemic lockdown: a US population survey. *Epileptic Disorders*. 2021 Apr;23(2):257–67.
170. Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahisavandi M, Barzegar Z. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurological Sciences*. 2021 Feb 25;42(2):415–31.
171. TAMAM Y, ÖZTÜRK Ü. COVID-19 ve Nöroloji. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021 Sep 1;48:49–54.
172. Sanchez-Larsen A, Gonzalez-Villar E, Díaz-Maroto I, Layos-Romero A, Martínez-Martín Á, Alcahut-Rodriguez C, et al. Influence of the COVID-19 outbreak in people with epilepsy: Analysis of a Spanish population (EPICOVID registry). *Epilepsy & Behavior*. 2020 Nov;112:107396.
173. Hogan RE, Grinspan Z, Axteen E, Marquis B, Day BK. COVID-19 in Patients With Seizures and Epilepsy: Interpretation of Relevant Knowledge of Presenting Signs and Symptoms. *Epilepsy Curr*. 2020 Sep 24;20(5):312–5.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: İldem Garanti Maldar

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu :K.K.T.C.

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu

Yabancı dili : İngilizce

Eğitimi

1999 - 2004 : Şehit Tuncer İlkokulu

2004 - 2007 : Bayraktar Türk Maarif Koleji

2007 - 2011 : Türk Maarif Koleji

2011 - 2017 : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2018 - 2019 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

2019 - 2023 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Ünvanları

2017 - Tıp Doktoru

Mesleki Deneyimi

2018 - 2019 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği – Asistan Hekim

2019 - 2023 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği – Asistan Hekim

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği

Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

2019 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Bir Olgu Eşliğinde Lafora Hastalığının Gözden Geçirilmesi

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Tartışmalı E-poster: Steroide Cevap Veren Malign Seyirli Amiloid Anjiopati Olgusu

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Tartışmalı E-poster: Genç İnmeli Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Tartışmalı E-poster: Rekürren Optik Nöropati: Multiple Skleroz Mu, Nöromiyelitis Optika Mı?

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Akciğer Malignitesi İlişkili Longitudinal Ekstensif Transvers Myelit Olgusu

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Diplopi İle Prezente Olan Bir SLE Olgusu

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: COVID-19 Enfeksiyonu Guillain-Barre Sendromu Nedeni Mi?

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Hemikore ile Prezente Olan İskemik İnme Olgusu

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: COVID-19 İlişkili İskemik Serebrovasküler Olay-Olgu Sunumu

2021 Ulusal Nöroloji Kongresi Tartışmalı E-poster: Nadir Bir Birliktelik: Bir Çölyak Hastasında Akantositoz

2021 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Kraniyal Sinir Tutulumu İle Başvuran Üç Mukormikozis Olgusu

2021 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: İskemik İnmeli Hastada Silioretinal Arter Tıkanıklığı, Olgu Sunumu

2021 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Marihuana Bağlı Intrasterebral Kanama: Bir Olgu Sunumu

2021 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Hemofili-A Hastasında İntrasterebral Kanama: Olgu Sunumu

2021 European Journal of Medical Case Reports Yayın: Guillain-barre syndrome associated by covid-19 infection

2022 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Olgu Sunumu: COVID-19 Enfeksiyonu Ve Aşısıyla İlişkili Tek Taraflı Hipoglossal Ve Glossofaringeal Sinir Felci

2022 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Yeni Mutasyon Saptanan İki Tuberoskleroz Olgusu

2023 Nöroimmunoloji Okulu Bildiri: Uzun Segment Transvers Miyelit İle Ortaya Çıkan MOGAD Olgusu

Bilimsel Etkinlikleri

2018 Seminer Sunumu: Beyin Sapı (Truncus Cerebri)

2018 Seminer Sunumu: Akut Laküner Enfarktüsü Olan Hastalar İntravenöz Trombolizden Yarar Sağlar

2019 Seminer Sunumu: Yetişkin BOS toplam proteini: Dünya çapında daha yüksek üst referans limitleri dikkate alınmalıdır.

2019 Seminer Sunumu: Hereditör ve Edinsel Ataksiler

2019 Seminer Sunumu: Serebrovasküler Hastalık Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

2019 Seminer Sunumu: Marchiafava Bignami

2021 Seminer Sunumu: Alzheimer Hastalığının Patolojisi ve Tedavisi

2022 Seminer Sunumu: Korpus Kallozum Lezyonları

Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

8. Nöroradyoloji Okulu

3. Türkiye İnme Akademisi

55.Ulusal Nöroloji Kongresi

9.Nörolojik Yoğun Bakım Sempozyumu- Çevrimiçi Katılımlı

56. Ulusal Nöroloji Kongresi-Çevrimiçi Katılımlı

KEPAN Nutrisyon Akademisi-Çevrimiçi Katılımlı

10. Ulusal Alzheimer Sanal Kongresi

17. Başağrısı Kış Okulu-Çevrimiçi Katılımlı

57. Ulusal Nöroloji Kongresi

58. Ulusal Nöroloji Kongresi

11. Nöroimmunoloji Okulu

EKLER

EK-1. ANKARA ŞEHİR HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul –E1-23-3404

3404-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği’nde yapılması planlanan “Post – COVID Dönemde Epilepsi Hastalarındaki Nöbet Sıklığı ve EEG Değişiklikleri” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.



Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadioğlu
Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Post – COVID Dönemde Epilepsi Hastalarındaki Nöbet Sıklığı ve EEG Değişiklikleri			
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-			
	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
	TELEFON	0312 552 66 00			
	FAKS	0312 552 99 82			
	E-POSTA	ankarash.etikkurul@saglik.gov.tr			
BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ayşe Pınar Tütiz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr.İlham Garanti'nin tezi olan)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Post – COVID Dönemde Epilepsi Hastalarındaki Nöbet Sıklığı ve EEG Değişiklikleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/3404/2023	Tarih: 22.03.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Post – COVID Dönemde Epilepsi Hastalarındaki Nöbet Sıklığı ve EEG Değişiklikleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi			Katılım *	
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kİ.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	AnkaraYıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Alp Şener	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

EK-2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Tarih ve Sayısı: 17.02.2023-215591

 T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Kisi

Sayı : E-86241737-100-215591
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

17.02.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 09.02.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 87 (seksen yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Karar

Dağıtım:
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSR5MRE82B* Pin Kodu : 66352
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>
Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



209581910

ANKARA BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ EVRAH BİRİMİ
17/02/2023, 10.51 43 - E-72200690-000-209581910

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(HASTALAR İÇİN)		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	88/104

Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği bünyesinde Doç. Dr. Ayşe Pınar TİTİZ'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. İldem GARANTİ'ye ait "Post-COVID Dönemde Epilepsi Hastalarındaki Nöbet Sıklığı ve EEG Değişiklikleri" isimli tez amaçlı klinik araştırma yapılmaktadır.

Bu araştırmada, polikliniğimize başvuran Epilepsi hastalarında daha önceden COVID-19 enfeksiyonu geçirip geçirmediği sorgulandıktan sonra, COVID-19 enfeksiyonu öyküsü mevcut olanlarda enfeksiyon öncesi ve sonrası dönemdeki nöbet sıklığı değerlendirilmesini, elektroensefalografi (EEG) değişikliklerinin saptanması açısından eğer sistemimizde mevcut değil ise enfeksiyon sonrası dönemde EEG istenmesini ve bunlara etki edebilecek faktörlerin araştırılması açısından rutin polikliniğimiz sırasında da sorgulanan cinsiyet, epilepsinin primer etyolojik faktörü, nöbet süresi, nöbet tipi, kullanıyor olduğu ve/veya COVID-19 enfeksiyonu sonrası eklenen antiepileptik ilaçları ve dozu, varsa diğer sistemik hastalık ve kullanıyor olduğu ilaçları, nörolojik muayenesi, laboratuvar bulguları, beyin bilgisayarlı tomografisi, beyin manyetik rezonans görüntülemelerini incelemeyi planlandık. Araştırmamız ile güncel bilgiler ve veriler ışığında, epileptik hastaların COVID-19 sonrası 3 aylık dönemde, öncesindeki 3 ay ve 1 yıla göre nöbet sıklığında artış olup olmadığı ve EEG bulguları üzerinde değişiklik olup olmadığı karşılaştırılarak COVID-19'un epilepsi üzerindeki etkisinin anlaşılmasını amaçladık. Gönüllüler için gerekli takip süresi COVID-19 enfeksiyonu sonrası 3 aydır. 3 ay sonrasında hastaların EEG tetkikleri tekrarlanacaktır, nöbet sıklıkları önceki döneme göre kıyaslanacaktır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı en az 100 (yüz) dür. Bu çalışma kapsamında hastaya özel olarak bir tedavi uygulanmayacaktır. Deneyisel kısmı bulunmamaktadır. Kontrol yapılacak EEG testi epilepsi hastalarında rutin izlenmekte olup size zarar vermez. Bu test girişimsel olmayıp, hassas hasta popülasyonunda (yaşlı,gebe,çocuk) dahi güvenle yapılabilir. Araştırmamız gönüllüler için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

Bu araştırma çerçevesinde Epilepsi polikliniğine başvuran hastanın epilepsi tanısından emin olunduktan sonra Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS)'den COVID-19 pozitifliği olup olmadığı değerlendirilerek ilk aşamada rutin olarak anamnezi alınacak ve muayenesi yapılacaktır. COVID-19 enfeksiyonu öncesi sistemimizde EEG'si mevcut olup olmadığı bakılacak ve o dönemde EEG çalışması olmayan hastalar çalışmamızdan çıkarılacaktır. Daha sonra hastanın COVID-19 enfeksiyonunun 3. ayında tekrar EEG'si görülecek ve nöbet sıklığındaki değişimi

öncesiyle kıyaslanacaktır.

Gönüllü olarak sorumluluklarınız arasında; çalışmanın tüm aşamalarına tam ve eksiksiz olarak katılmak, araştırmayı yürütenlere bu konuda yardımcı olmak vardır.

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlı olup; istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacak; izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacak; yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için Dr. İldem GARANTİ' ye +90 539 387 11 03 nolu telefondan günün 24 saatinde ulaşabilecektir. Gönüllü, araştırmaya katıldıktan sonra araştırma protokolündeki herhangi bir tetkiki yaptırmak istemezse ya da kendisine telefon gibi araçlarla ulaşıldığında protokol kapsamındaki bilgileri sağlamazsa araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır. Çalışma sonrası araştırma ürünlerine erişim için Dr. İldem GARANTİ' ye +90 539 387 11 03 nolu telefondan ulaşabilecektir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

- Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih
- Gönüllünün onay veremeyecek olması durumunda kanuni temsilcinin adı / soyadı / imzası / tarih
- **Bilgilendirmeyi yapan: Dr. İldem GARANTİ**

EK-4. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

COVID-19 + ÖYKÜSÜ OLAN EPİLEPSİ TANILI HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Hastanın Adı, Soyadı:

TC:

Tel No:

Yaşı :

Cinsiyeti:

Dominant el:

Medeni Durum:

Covid-19 Geçirme Tarihi:

COVID-19 tedavisi alıp almadığı:

Bu nedenle hastane yatışı:

Yoğun bakım tedavi gereksinimi:

Bu süreçte epileptik nöbet geçirip geçirmediği:

Hastanın geçirdiği nöbetlerin tipi:

Bu nöbetler gece uykuda oluyor mu:

Aura:

Primer etyoloji:

İlk nöbet yaşı:

Ayda ortalama geçirdiği nöbet sayısı;

-Covid öncesi 1 yıl:

-Covid öncesi 3 ay:

-Covid sonrası 3 ay:

Nöbetin süresi (ortalama):

COVID öncesi status epileptikus:

COVID sonrası status epileptikus:

Covid öncesi aldığı antiepileptik ilaç:

Şu anda aldığı antiepileptik ilaç:

Antiepileptik ilacı düzenli kullanıp kullanmadığı:

Komorbid hastalık:

Komorbid hastalık için kullandığı ilaçlar:

Nörolojik muayene:

EEG;

-Covid öncesi:

-Covid sonrası:

BBT;

-Covid öncesi: (Sistemde var ise)

-Covid sonrası: (Sistemde var ise)

Kraniyal MRI;

-Covid öncesi: (Sistemde var ise)

-Covid sonrası: (Sistemde var ise)