



T.C
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Epileptik Nöbet Sırasında Ölçülen Çinko ve Bakır Düzeylerinin
Değerlendirilmesi**

Dr. Liljana MEHMETAJ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ
TEZ DANIŞMANI

İSTANBUL – EYLÜL 2022



T.C

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Epileptik Nöbet Sırasında Ölçülen Çinko ve Bakır Düzeylerinin
Değerlendirilmesi**

Dr. Liljana MEHMETAJ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

**Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Araştırma Projeleri birimi tarafından 20200302
kodlu proje ile desteklenmiştir.**

İSTANBUL – EYLÜL 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Liljana Mehmetaj, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Epileptik Nöbet Sırasında Ölçülen Çinko ve Bakır Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Bedia GÜLEN

Medipol Üniversitesi

: Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Taşlıdere

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi: 14/09/2022

Savunma Tarihi: 21/09/2022

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Epileptik Nöbet Sırasında Ölçülen Çinko ve Bakır Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ’in sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr.Liljana MEHMETAJ

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı uzmanlık eğitimim boyunca bana katkıda bulunan, hastalara gerek teorik gerekse pratik yaklaşım ve uygulamalarımın gelişmesini sağlayan, çalışma ahlakı ve disiplini adına bizlere çok şey öğreten en başta sevgili anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanı Sayın Hocam Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ'e,

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel donanımlarını hayranlıkla izlediğim, yalnızca hekimlik alanında değil, hayata dair de çok şeyler öğrendiğim, çok şeyler paylaştığım en büyük yol göstericim Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TAŞLIDERE'ye,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde emeği geçen, engin bilgilerinden her zaman istifade ettiğim ve daima her yönüyle örnek aldığım, sadece hekimliği değil bizlere manevi desteğini asla esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Bedia GÜLEN'e,

Hem zor hem çok güzel yıllarımı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım; başta dostluğu, arkadaşlığı ve güler yüzü ile kendini her daim sevdiren yeni Uzmanımız Dr. Yasin Uğur olmak üzere; bu yıllarımızı birlikte omuz omuza geçirip çok güzel dostluklar kurduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Ayşe Büşra ÖZCAN, Dr. Ervin İBRAHİMOV, Dr. Ahmet Umur AKA, Dr. Ahmet Taha ÖZATAK, Dr. Ahmet ATSIZ, Dr. Begüm SAKIN, Dr. Ömer Faruk KOÇ ve adını tek tek sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte hiçbir zaman sevgi ve ilgisini benden esirgemeyen, beni her zaman anlayan ve kollayan, varlığıyla bana güç veren yol arkadaşım, sevgili eşim Hakan IŞIK'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde çok büyük emekleri olan, her zaman desteklerini arkamda hissettiğim, en değerli varlıklarım annem, babam ve abime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Liljana MEHMETAJ

İÇİNDEKİLER

Sayfa Sayısı

BEYAN FORMU.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
GRAFİKLER, ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Epilepsi.....	2
2.1.1. Epilepsi Tarihçesi.....	2
2.1.2. Epilepsi Tanımı.....	2
2.1.3. Epilepsi İnsidansı ve Prevalansı.....	4
2.1.4. Epilepsi Patofizyolojisi.....	4
2.1.5. Epilepside Genetik.....	6
2.1.6. Epilepside Etiyoloji.....	6
2.1.7. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması.....	8
2.1.7.1. Fokal Başlangıçlı Nöbetler.....	10
2.1.7.2. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler.....	11
2.1.7.3. Kombine Jeneralize ve Fokal Nöbetler.....	12
2.1.7.4. Başlangıçı Bilinmeyen Nöbetler.....	12

2.1.7.5. Sınıflandırılmayan Nöbetler.....	13
2.1.8. Epilepside Tanısal Yaklaşımlar.....	13
2.1.8.1. Anamnez, Fizik Muayene ve Laboratuvar.....	13
2.1.8.2. EEG ve Görüntüleme.....	14
2.1.9. Epilepside Tedavi.....	15
2.1.9.1. Antiepileptik İlaç Tedavisi.....	16
2.1.9.1a. Fenobarbital.....	18
2.1.9.1b. Fenitoin.....	18
2.1.9.1c. Etosüksimid.....	19
2.1.9.1d. Karbamazepin	20
2.1.9.1e. Valproik Asit.....	20
2.1.9.1f. Levetirasetam.....	21
2.1.9.1g. Topiramat ve Lamotrijin.....	22
2.1.9.1h. Gabapentin.....	22
2.1.10. Epilepsinin Prognozu.....	23
2.1.11. Çinko ve Epilepsi.....	23
2.1.12. Bakır ve Epilepsi.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇ.....	42

7.KAYNAKLAR.....	43
8.ÖZGEÇMİŞ.....	48
8.1. Kişisel Bilgiler.....	48
8.2. Eğitim.....	48
8.3. Akademik Deneyim.....	48
8.4. Son Beş Yılda Önemli Yayınlar.....	49
9.EKLER.....	50
9.1. Ek-1: Etik Kurul Kararına İlişkin Bilgiler	50
9.2. Ek-2: Etik Kurul Kararına İlişkin Bilgiler.....	51
9.3. Ek-3: Etik Kurul Kararına İlişkin Bilgiler.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEİ	: Antiepileptik ilaç
Anti -LGI1	: Anti-leucine-rich glioma inactivated-1
Anti –NMDA	: Anti N-methyl-D-aspartate
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
CNS	: Kranial sinirler
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EEG	: Elektroensefalografi
FNG	: Fokal nöbet grubu
GABA	: Gama-aminobütirik asit aminotransferaz
GLUT-1	: Glukoz transporter-1
HIV	: Human immunodeficiency virüs
JNG	: Jeneralize nöbet grubu
Na	: Sodyum
NG	: Nöbet grubu
M.Ö	: Milattan önce
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografi

SG	: Sağlıklı grubu
SSS	: Santral sinir sistemi
SPECT	: Single photon emission computerized tomography
SV2A	: Sinaptik vezikül proteini 2A



GRAFİKLER, ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

- Grafik 2.1** : ILAE 2017 epilepsi etiyolojisi
- Şekil 2.1** : Antikonvülzanların nöronlar üzerindeki etkileri
- Tablo 2.1** : Etiyolojik nedenler ve örnekler
- Tablo 2.2** : ILEA 2017 epilepsi sınıflandırması
- Tablo 4.1** : Epilepsi ve sağlıklı gruplar arası cinsiyet dağılımı
- Tablo 4.2** : Epilepsi ve sağlıklı gruplar arası yaş dağılımı
- Tablo 4.3** : Fokal ve jeneralize nöbet tipleri arası yaş dağılımı
- Tablo 4.4** : Fokal ve jeneralize nöbet tipleri arası cinsiyet dağılımı
- Tablo 4.5** : Epilepsi ve sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.6** : Fokal ve jeneralize nöbet tipleri ile sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.7** : Antiepileptik ilaç kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı grup arasında Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.8** : Karbamazepin kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.9** : Levetirasetam kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.10** : Bazı sayısal değişkenlerin dağılım istatistikleri Mean $\pm$ SD, Median (Min-Max) olarak gösterilmiştir
- Tablo 4.11** : Bazı kategorik değişkenlerin dağılım istatistikleri (n (%))

EPİLEPTİK NÖBET SIRASINDA ÖLÇÜLEN ÇİNKO VE BAKIR DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Epilepsi, dünyada yaklaşık 50-65 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın görülen nörolojik bir hastalıktır. Epilepsiyi ortaya çıkaran mekanizmalar çok faktörlüdür. Farmakolojik olarak epilepsi kontrol altına alınabilse de hastaların yaklaşık üçte birinde tedaviye dirençli hale gelmiştir bu sebeple yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Epileptik nöbet ile acile başvuru yapan hastalarında bulunabilecek bir çinko ve bakır eksikliği, kişinin kullanmış olduğu antiepileptik ilaçların yan etkisi, düzensiz ilaç kullanımı, polifarmasi, gastrointestinal emilim bozukluğu ya da sosyoekonomik durumlardan kaynaklanan bir durum olabilir. Bu çalışmada hedefimiz eser element eksikliğinin epileptogenez ile ilişkisini saptamak, bu alanda araştırmaların geliştirilmesine katkıda bulunmaktır. Böylelikle epilepsi hastalarında meydana gelebilecek atak nöbetleri engelleme stratejileri oluşturup, epilepsi hastaların yaşam kalitesini iyileştirmektedir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servis Anabilim Dalı 02.10.2019- 01.10.2020 tarihler arası prospektif olarak yapıldı. Epileptik nöbet ile acil servise gelen 65 hasta ve aile hekimi polikliniğine sağlık kontrolü amacı ile gelmiş, tamamen sağlıklı olup ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 65 gönüllü bireyin katılımı olmak üzere toplam 130 kişinin verileri incelendi. Çalışma için iki grup oluşturuldu; Hasta grubu: Epileptik nöbet ile gelen, Sağlıklı kontrol grubu: Herhangi bir hastalığa sahip olmayan, ilaç kullanmayan gönüllü bireylerden oluştu. Hastaların epileptik nöbet esnasında veya postiktal döneminde ilk 5-10 dakikada herhangi bir tedavi uygulamadan kan tahlilleri alınarak serumda eser elementler (Zn, Cu) analiz edildi. Hastaların anamnez ve demografik bulguları hazırladığımız formlara kaydedildi. Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi. İstatistiksel analizler IBM SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı.

Bulgular: Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis Anabilim Dalı'na nöbet ön tansı ile başvuran 83 hastayla başlandı. Hastalardan 4'ü sınıflandırılmayan nöbet grubu ve 14'ü EEG ve/veya diğer tanısal parametrelerle epileptik nöbet tanısı konmayarak çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 65 epileptik nöbet geçiren hasta ve 65 sağlıklı gönüllü kişilerle çalışmaya devam edildi. Demografik özellikleri incelendiğinde nöbet gurubundaki (NG) 65 hastanın 29'u (44.61%) kadın, 36'sı (55.38%) erkektir. Sağlıklı gurubun (SG) 33'ü (50.8%) kadın, 32'si (49.2%) erkektir. NG ortalama yaş 43.75 ± 19.49 yıl iken, SG ortalama yaşı 42.88 ± 18.92 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.78$). NG serum Cu düzeyi 98.41 ± 31.5 $\mu\text{g/dL}$ iken, SG serum Cu düzeyi 108.11 ± 19.09 $\mu\text{g/dL}$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.02$). Fokal nöbet gurubunda (FNG) (105.17 ± 32.75 $\mu\text{g/dL}$) ve SG (108.11 ± 19.09 $\mu\text{g/dL}$) serum Cu düzeyi, jeneralize nöbet gurubuna (JNG) (86.88 ± 26.0 $\mu\text{g/dL}$) oranla daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.003$). NG serum Zn düzeyi 72.59 ± 20.87 ug/dl , SG serum Zn düzeyi 96.69 ± 10.21 ug/dl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.001$). FNG serum Zn düzeyi (76.5 ± 19.37 ug/dl) ve JNG serum Zn düzeyinin (65.92 ± 22.02 ug/dl) her ikisinde SG serum Zn düzeyine (96.69 ± 10.21 ug/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük gözlemlendi ($p < 0.001$). Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi kullanan hastalarda serum Cu düzeyi (95.38 ± 31.27 $\mu\text{g/dL}$ iken, AEİ kullanmayan hastalarda serum Cu düzeyi 110.54 ± 30.66 $\mu\text{g/dL}$ bulunmuş olup aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p = 0.009$). AEİ kullanan hastalarda serum Zn düzeyi 70.82 ± 22.35 $\mu\text{g/dL}$ iken, AEİ kullanmayan hastalarda serum Zn düzeyi 79.69 ± 11.44 ug/dl olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.001$).

Sonuç: Sonuç olarak Cu ve Zn elementlerinin nöbet geçirme esnasındaki seviyeleri sağlıklı guruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p = 0.02$, < 0.001). Zn düzeyi hem FNG, hem de JNG'de SG'ye göre anlamlı seviyede düşük gözlenirken ($p < 0.001$), Cu düzeyi sadece JNG gurubunda SG'ye göre anlamlı seviyede düşük saptandı ($p = 0.003$). AEİ tedavisi alanlar, AEİ tedavisi almayanlara göre anlamlı olarak düşük seviyelerde Cu ve Zn düzeyleri tespit edilirken, bu ilaçlardan sadece karbamazepin tedavisi alan hastalarda ise en fazla Zn düzeyi düşüklüğü tespit edildi. Nöbet esnasındaki bu eser element seviyeleri nöbetsiz tanıli hastalardaki seviyeler ile genel olarak benzer şekilde düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Çinko düzeyi, Bakır düzeyi

EVALUATION OF ZINC AND COPPER LEVELS MEASURED DURING EPILEPTIC SEIZURE SUMMARY

Introduction and Aim: Epilepsy is a common neurological disease that affects approximately 50-65 million people worldwide. Mechanisms revealing epilepsy are multifactorial. Although epilepsy could be controlled pharmacologically, it became resistant to treatment in approximately one third of patients, so new approaches are needed. A zinc deficiency that may be found in patients presenting to the emergency department with epileptic seizures may be a side effect of the antiepileptic drugs used by the person, irregular drug use, polypharmacy, gastrointestinal malabsorption, or a condition resulting from socioeconomic conditions. Our aim in this study is to determine the relationship between trace element deficiency and epileptogenesis and to contribute to the development of research in this field. Thus, it is to create strategies to prevent attacks that may occur in epilepsy patients and to improve the quality of life of epilepsy patients.

Methods: Our research was conducted prospectively between 02.10.2019-01.10.2020, Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital Emergency Department. The data of a total of 130 individuals, including 65 patients who came to the emergency department with epileptic seizures and 65 volunteers who came to the family medicine outpatient clinic for health check-up, who were completely healthy and had no history of additional disease or drug use, were analyzed. Two groups were formed for the study; Patient group: presenting with epileptic seizure, The healthy control group: consisted of individuals who did not have any disease, did not use drugs, were the same age/sex as the patients and participated in the study voluntarily. In patients presenting with epileptic seizures, routine blood tests were taken during the epileptic seizure or in the first 5-10 minutes of the postictal period, without any antiepileptic administration. Trace elements (Zn, Cu) were then analyzed from these blood tests. On the other hand, the findings of the patients were recorded on the forms we prepared. Statistical significance was determined as $p < 0.05$ for all cases. Statistical analyzes were provided with the IBM SPSS (Statistics Package for Social Sciences for Windows, Version 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.)

Results: The study was initiated with 83 patients who applied to the Emergency Department of Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital with a pre-diagnosis of seizures. Four of the patients were excluded from the study because they were diagnosed with an unclassifiable seizure group and 14 were not diagnosed with epileptic seizures by EEG and/or other diagnostic parameters. The study continued with the remaining 65 patients with epileptic seizure and 65 healthy volunteers. When their demographic characteristics were examined, 29 (44.61%) of 65 patients in the seizure group (SG) were female and 36 (55.38%) were male. In the healthy group (HG), 33 (50.8%) were female and 32 (49.2%) were male. While the mean age of SG was 43.75 ± 19.49 years, the mean age of HG was 42.88 ± 18.92 years, and no statistically significant difference was found ($p > 0.78$). While SG serum Cu level was 98.41 ± 31.5 $\mu\text{g/dL}$, HG serum Cu level was 108.11 ± 19.09 $\mu\text{g/dL}$, and a statistically significant difference was found ($p = 0.02$). Serum Cu level in the focal seizure group (FSG) (105.17 ± 32.75 $\mu\text{g/dL}$) and HG (108.11 ± 19.09 $\mu\text{g/dL}$) were higher than the generalized seizure group (GSG) (86.88 ± 26.0 $\mu\text{g/dL}$) and were found to be statistically significant ($p = 0.003$). SG serum Zn level was 72.59 ± 20.87 ug/dl , HG serum Zn level was 96.69 ± 10.21 ug/dl , and there was a statistically significant difference ($p < 0.001$). FNG serum Zn level (76.5 ± 19.37 ug/dl) and JNG serum Zn level (65.92 ± 22.02 ug/dl) were both statistically significantly lower than SG serum Zn level (96.69 ± 10.21 ug/dl) ($p < 0.001$). While serum Cu level was 95.38 ± 31.27 $\mu\text{g/dL}$ in patients using antiepileptic drug (AED) treatment, serum Cu level was 110.54 ± 30.66 $\mu\text{g/dL}$ in patients not using AEDs, and there was a statistically significant difference between them ($p = 0.009$). While serum Zn level was 70.82 ± 22.35 $\mu\text{g/dL}$ in patients using AEDs, serum Zn level was 79.69 ± 11.44 ug/dl in patients not using AEDs, and there was a statistically significant difference between them ($p < 0.001$).

Conclusion: As a result, the levels of Cu and Zn elements during seizure were found to be significantly lower than the healthy group ($p = 0.02$, < 0.001). While the Zn level was significantly low in both FSG and GSG compared to HG ($p < 0.001$), the Cu level was found to be significantly low only in the GSG group compared to HG ($p = 0.003$). While significantly lower levels of Cu and Zn were detected in those who receiving AED treatment compared to those who did not receive AED treatment, the lowest Zn levels were detected in patients who received only

carbamazepine treatment from these drugs. The levels of these trace elements during seizures were found to be generally low, similar to the levels in patients diagnosed without seizures.

Keywords: Epilepsy, Zinc level, Copper leve



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve her yaştan, ırktan, sosyal sınıftan ve coğrafi bölgeden insanı etkiler [1]. Yapılan çalışmalara göre dünyada yaklaşık 50-65 milyon epilepsi hastası bulunmaktadır. Bu rakamlara göre popülasyonun yaklaşık %1'ini (%0,7-1,2) epilepsi hastaları oluşturmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde epilepsi hastalarının oranı artmakta, pediatrik ve geriatric hastalarda ilk nöbetin görülme ihtimalinin yükseldiği bilinmektedir [2].

Epilepsi, nöbet ve konvulziyon aynı alama gelen terimler değildir. Epilepsi beynin sürekli nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile tanımlanan nörobiyolojik, kognitif, psikososyal ve sosyal sonuçlara yol açabilen kompleks belirti ve bulgular ile karakterize bir hastalıktır. Nöbet birçok seconder (alkol, hiponatremi) nedenli anormal nöronal deşarj durumudur. Konvulziyon ise iskelet kasların istemsiz kasılması durumudur [2] [3, 4].

Acil servis başvurularının %1 ile 2'sinde epileptik nöbet, konvulziyon ya da postiktal konfüzyon nedeni ile gözlenmektedir [2] [5].

Eser metaller ve epilepsi arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar gösterilmiştir [6]. Bir dizi çalışma, beyindeki değişen çinko homeostazının epileptik nöbetlerin oluşumuna katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir [7-9]. Epilepsinin en eski hayvan modellerinde de, bazı minerallerin nöbet aktivasyonunu ve inhibisyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir [10]. Antiepileptik ilaç alan epilepsili hastalarında da çinko, bakır ve magnezyum konsantrasyonlarının tümü, tedavi edilmeyen epilepsi hastalarına kıyasla önemli ölçüde değişmiştir [11]. Birçok hayvan çalışmaları ve epileptik hastaların gözlemleri sonucu, yüksek dozlarda çinko ve bakırın yanı sıra bu metallerin eksikliğinin, konvülsiyon olaylarının başlamasından ve artmasından ve bu etkinin mekanizmasından da sorumlu olabileceğini göstermiştir [6]. Epilepsi hastalarında biyometal konsantrasyonlarındaki farklılıklar, mineral takviyesine muhtemelen ihtiyacımız olabileceği yönündedir. Eser elementlerin erken takviyesi stabilize edici nöronal fonksiyonlarına karşı koruma sağlayabilir [6].

Bu çalışmamız epileptik atak esnasında serum eser elementlerinden bakır ve çinko düzeyini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda epileptik nöbet esnasındaki

biyometallerin (zn, cu) düzeyini değerlendirerek, eser metaller ve epilepsi arasındaki ilişkiye ışık tutmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsi tarihçesi

Epilepsi tarif edilen ilk beyin ile ilişkili hastalıklardan biridir [12]. Epilepsi sözcüğü Yunanca'da atak, saldırı ya da kavramak, yakalamak anlamına gelen 'epilambanein'den türemiştir. Epileptik nöbetin ilk tanımı M.Ö 2000 tarihli Mezopotamya bölgesinde kullanılan Akad dilinde bir metinde yazılmıştır [12, 13]. Eski çağlarda nöbet geçiren insanların tanrılarla konuştuğu ya da şeytanlar tarafından ziyaret edildiği sanılırken, ilk defa Hipokrat tarafından M.Ö 400'lü yıllarda epilepsi ruhani sebeplerle oluşmadığı ve beyinden köken alan, tedavi edilebilir bir hastalık olduğu ifade edilmiştir [12, 14]. İlk bilimsel tanımı ise 1874'de John Hughlings Jackson tarafından "beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları" şeklinde yapılmıştır. 20.yy'da Hans Berger'in elektroensefalografiyi (EEG) bulması ile epileptik nöbetlerin tanısına önemli adımlar atılmıştır [15].

2.1.2. Epilepsi tanımı

Nöbet bir grup nöronların istemsiz, kontrolsüz bir şekilde ortaya çıkardığı kısa süreli, aşırı ve hipersenkron aktiviteli bir klinik tablodur. Bu tablo bir görgü tanığı tarafından veya hastanın kendisi tarafından algılanan, bilinç değişikliği veya motor, duyusal, otonomik ya da psişik gibi, ani ve geçici olarak gözlenen anormal klinik bütünlüktür. Bu tanımlamaya göre nöbetin belli bir sürede gerçekleştiği, bir başlama ve bitiş zamanının olduğu, geçici bir durumdan ibaret olduğunu anlıyoruz. Nöbet esnasında görülebilen bilinç değişikliği, anormal duyusal, otonomik veya motor aktivite, entellektüel davranış bozuklukları paroksizmal nitelikte ise "epilepsi" tanımı kullanılmaktadır. Tek bir nöbet epilepsi tanısı koydurmamaktadır [12, 16-19]. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, tek bir tetiklenmemiş nöbet sonrası,

ikinci nöbet gelişme ihtimali %40-52 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Son kılavuzda ilk nöbet sonrası nöbet tekrar riski %60 ve daha fazla ise epilepsi tanısı konabileceği belirtilmektedir [18, 20-23].

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 2014 yılında epilepsi tanımı yeniden yapılmıştır. Buna göre;

- En az yirmi dört saatten daha uzun aralıklarla oluşan iki adet tetiklenmemiş ya da refleks nöbet
- Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olması
- Herhangi bir epileptik sendrom tanısı almış olup tek nöbet geçirmek

koşullarından birisinin varlığı 'epilepsi' hastası olarak tanımlanmaktadır [24, 25]. Yukarıda belirtilen kriterleri karşılamayan nöbetler epilepsi olarak sınıflandırılmamalıdır; bu tür epileptik olmayan nöbetler provoke edilmiş veya edilmemiş olarak kabul edilebilir [2, 16].

Provoke edilmiş nöbetler tanımı, ILAE tarafından alkol, travma veya benzodiazepin, barbituratın bırakılması ile ortaya çıkan nöbetler, elektrolit bozuklukları veya metabolik duruma bağlı olarak gelişen; uyarıcı ilaçlar ya da tramadol, bupropion, teofilin gibi ilaçlarla ilişkili nöbetler olarak tanımlanmıştır [2]. Akut semptomatik nöbet olarak da bilinirler [25]. Refleks nöbet ise sıcak su, ışık ve benzeri uyaranlarla tetiklenen nöbetler olarak tanımlanmıştır [18].

Yapılan çalışmalarda 24 saatten daha uzun aralıklı ortaya çıkan iki nöbet sonrası nöbetlerin tekrarlama riskinin arttığı görülmüş. Tek nöbet sonrası tekrarlama riski %33 iken, 2 nöbet sonrası 3. nöbetin gelişme ihtimali %76 olduğu gözlenmiş ve bu nöbetler sıklıkla ilk 1 yıl içinde olduğu saptanmıştır [2].

Bunun dışında 10 yıldır nöbetsiz olan ve son 5 yıldır nöbetlerini kontrol etmek için tedavi kullanmayan hastalarda epilepsinin tedavi olduğu kabul edilmektedir [18].

2.1.3. Epilepsi insidansı ve prevalansı

Epilepsi insidansı, pediatri ve 50 yaşı üzerindeki kişilerde en yüksek risk ile bimodal dağılım göstermektedir. Risk faktörleri yaş grubuna göre değişir. İnsidans yaşla birlikte artar ve en yüksek insidans 70 yaş üzerindedir [24]. İnsidans oranı yılda yaklaşık 60/100.000 kişidir. İnsidans oranı düşük-orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelere göre daha yüksektir [1]. Bu durum düşük-orta gelirli ülkelerde çoğu hasta tedavi edilebilir olmasına rağmen %75'i uygun tedavi alamaması, standartların altında bir sağlık hizmeti sistemi, yetersiz hijyen, zayıf temel sanitasyon ve daha yüksek enfeksiyon riski ve travmatik beyin hasarı gibi multifaktöriyel sebeplerden kaynaklanmaktadır [12, 24, 26]. Yüksek gelirli ülkelerde ise, epilepsili kişilerin üçte ikisinden fazlası, genellikle tanı konulduktan hemen sonra uygun tedaviye ve uzun süreli remisyona ulaşmaktadır [24].

Epilepsinin genel yaşam boyu prevalansı 1000 popülasyonda 7.6'dır [1]. Coğrafi konumdan bağımsız olarak, aktif epilepsi prevalansı genellikle 1000'de 4 ila 18 arasındadır. Aktif epilepsi prevalansı olarak tanımlanan, son beş yıl içinde nöbet geçirmiş ve antikonvülsan ilaç kullanan bireyler için yüksek gelirli ülkelerde epilepsi prevalansı 6/1000 iken düşük-orta gelirli ülkelerde bu oran 18.5/1000 olduğu gözlenmiştir [12, 24, 27, 28].

Epilepsi insidansı ve prevalansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir [29]. Risk faktörleri yaş grubuna göre değişir. Beyin gelişimi malformasyonları genellikle yetişkinlikten önce gelişen epilepside bulunur. Kafa travması, enfeksiyonlar ve tümörlerle ilişkili epilepsi her yaşta ortaya çıkabilir. Serebrovasküler hastalık yaşlılarda en sık görülen risk faktörüdür [24].

Yetişkinlerde fokal nöbetler baskın gözlenen nöbet tipidir [1]. Fokal nöbetleri sırasıyla jeneralize, absans ve atonik nöbetler izlemektedir [30].

2.1.4. Epilepsi patofizyolojisi

Epileptogenez, epileptik olmayan bir beyni, spontan, tekrarlayan nöbetler oluşturabilen bir beyine dönüştürme sürecidir [24]. Epilepsi oluşumu iki ayrı sürecin sonucunda gelişmektedir. İlki sinaptik süreçtir ve bu dönem nöbetin başlangıç ve

yayılımı ile ilgilidir. İkinci süreç ise non-sinaptik süreçtir. Bu süreçte gap junction bağlantıları, glutamat salınımındaki değişiklikler ve serbest oksijen radikallerinin yayılımı sonucu azalmış sinaptik geçişle beraber nöbet aktivitesinin devamlılığı sağlanır. Nöronlarda eksitasyon, membranın sodyum ve kalsiyum geçirgenliğinin artması ile, inhibisyon ise klor ve potasyum geçirgenliğinin artması ile oluşur. Glutamat, aspartat ve asetilkolin gibi eksitator nörotransmitterler postsinaptik zarın sodyuma geçirgenliğini artırıp hücre içi voltaj farkı oluşturarak elektriksel uyarının diğer nöronlara iletimi sağlar [19]. Glisin, gama aminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin gibi inhibitör nörotransmitterlerde klor iyonlarına geçirgenliğini arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler [19, 31, 32]. Nörotransmitterlerin sentezinde, salınımında ve geri alınımında, voltaj bağımlı iyon kanallarının bağlantılarındaki, iyon taşıyıcılarının ve hücreler arasındaki fonksiyonel bağlantıların özelliklerindeki değişiklikler nöronlarda hipereksitabiliteye neden olarak nöbet aktivitesinin oluşmasını sağlar [33, 34].

Beynin bir bölümünde veya beynin tamamında anormal senkronize nöronal ateşleme olduğunda, nöronal ağlar düzensiz bir şekilde olduğunda veya yapısal, bulaşıcı veya metabolik bir rahatsızlık sebebiyle nöbetler meydana gelir. Çocuklarda nöbetlerin en yaygın nedenleri genetik, perinatal hasarlara bağlı yaralanma ve kortikal gelişim malformasyonları sebebiyet verirken, genetik yatkınlığı olmayan erişkinlerde, nöbetlerin yaygın etiyolojileri serebrovasküler olay, ensefalit/menenjit, travmatik beyin hasarı ve beyin tümörlerini içerir [35].

Jeneralize nöbetlerde epileptojenik ağlar, bilateral olarak talamokortikal yapıları içeren geniş bir alana dağılmaktadır. Fokal nöbetler için, ağlar, genellikle limbik veya neokortikal alan gibi bir yarım küredeki nöronal devreleri içermektedir. Jeneralize epilepsilerin çoğunun genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, fokal epilepsilerin, özellikle ilaca dirençli olanlar, yapısal serebral anormallikler tarafından çoğunlukla vurgulandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, lezyonel olmayan fokal epilepside artan sayıda kalıtsal ve denovo genetik mutasyon bulunmuştur [24].

Epilepsinin hücresel temelleri hala tam olarak bilinmemekte ve dolayısıyla var olan ilaç tedavileri sadece semptomların kontrol altında tutulmasına

yönelmektedir [36, 37]. Komorbiditeler giderek önemli etiyolojik ve prognostik belirteçler olarak kabul edilmektedir. Nöbet önleyici ilaçlar, tüm bireylerin üçte ikisine kadar nöbetleri baskılayabilir, ancak uzun vadeli prognozu değiştiremez [24].

2.1.5. Epilepside genetik

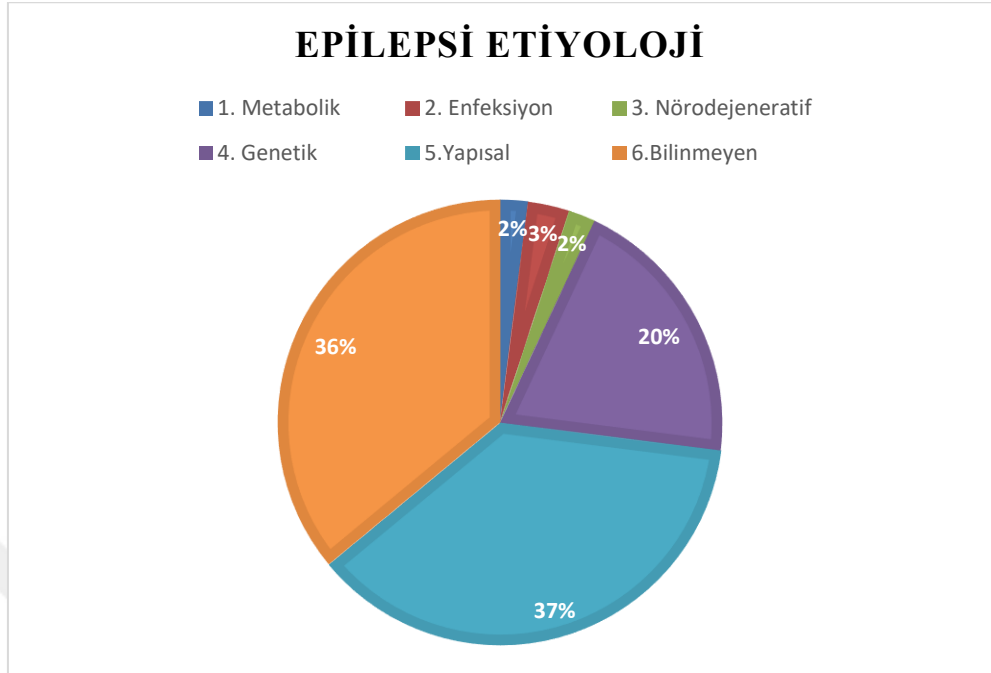
Epilepsi hastalarının %70'inde bir veya daha fazla genetik faktör rol oynar ve epilepsili hastaların birinci derece akrabalarında epilepsi riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Örneğin, hastaların yaklaşık %15'inin aynı zamanda epilepsiden muzdarip bir veya daha fazla birinci derece akrabası vardır. Büyük bir popülasyona dayalı çalışmada, 20 yaşına kadar epilepsinin kümülatif insidansı, epilepsili hastaların kardeşlerinde 2,5 kat ve çocuklarında 3,4 kat daha yüksekti. Epilepsinin genetik nedenleri kromozomal veya moleküler düzeyde ortaya çıkabilir. Epilepsiye neden olan önemli kromozomal bozukluklar şu sendromları içerir: Angelman (15q11-q13), Down (trizomi 21), Klinefelter (XXY), Miller Dieker (17p), Pallister Killian (12p), Wolf-Hirschhorn (4p)'dur [38-40].

2.1.6. Epilepside etiyoloji

Nöbet ile gelen hastalarda altta yatan etiyolojinin belirlenmesi, epilepsilerin tanı ve tedavisi için temel bir unsurdur. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 1989 sınıflandırmasındaki etiyolojik açıdan idiyopatik (primer), semptomatik (sekonder) veya kriptojenik olarak gruplandırılmıştır. İdiyopatik epilepsilerde herediter yatkınlığı olan ve SSS'de bir patoloji saptanmayan nöbetlerdir. Semptomatik epilepsileri ise bilinen SSS'nde bir organik patoloji olan veya şüphelenilen durumlarda kabul edilmiştir. Semptomatik olup sebebi bilinmeyen epilepsilere de kriptojenik epilepsiler denmiştir [41].

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2017 sınıflandırmasındaki etiyolojik kategoriler ise yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün, nörodejeneratif ve nedeni bilinmeyen olarak ayrılmıştır. Bilinmeyen kategorisi, normal bir MRG/BT taraması, normal tam metabolik paneller, bilinen bir aile epilepsi öyküsü veya bilinen herhangi bir genetik sendromla korele olmayan olarak

tanımlanır. Epilepsinin nedeninin belirlenememesi hala en büyük kategorilerden biri olmaya devam ediyor [25, 35, 42, 43].



Grafik 2.1: ILAE 2017 epilepsi etiyolojisi

Epileptik nöbet etiyolojisi değerlendirilirken ILAE 2017 sınıflamasında Grafik 2.1’de verilen etiyolojik nedenler göre; [42, 43]

Etiyolojik Nedenler	Örnekler
Yapısal	Serebral displazi, polimikrogri, travma sonrası yapısal değişiklikler
Genetik	Dravet sendromu, iyon kanal bozuklukları, tuberoskleroz
Metabolik	Non-ketotik hiperglisinemi, GLUT-1 eksikliği, Biotinidaz eksikliği vb.
Enfeksiyöz	SSS viral ve bakteriyel enfeksiyonları, HIV, tüberküloz
İmmün	Anti-NMDA reseptör ensefaliti, anti-LGI1 ensefaliti
Nedeni bilinmeyen	Çocukluk çağı absans epilepsisi, İdiyopatik jeneralize epilepsiler vb.

GLUT-1: Glukoz transporter-1, **HIV:** Human Immunodeficiency Virus, **Anti - NMDA:** anti N-methyl-D-aspartate, **Anti -LGI1:** anti-leucine-rich glioma inactivated-1

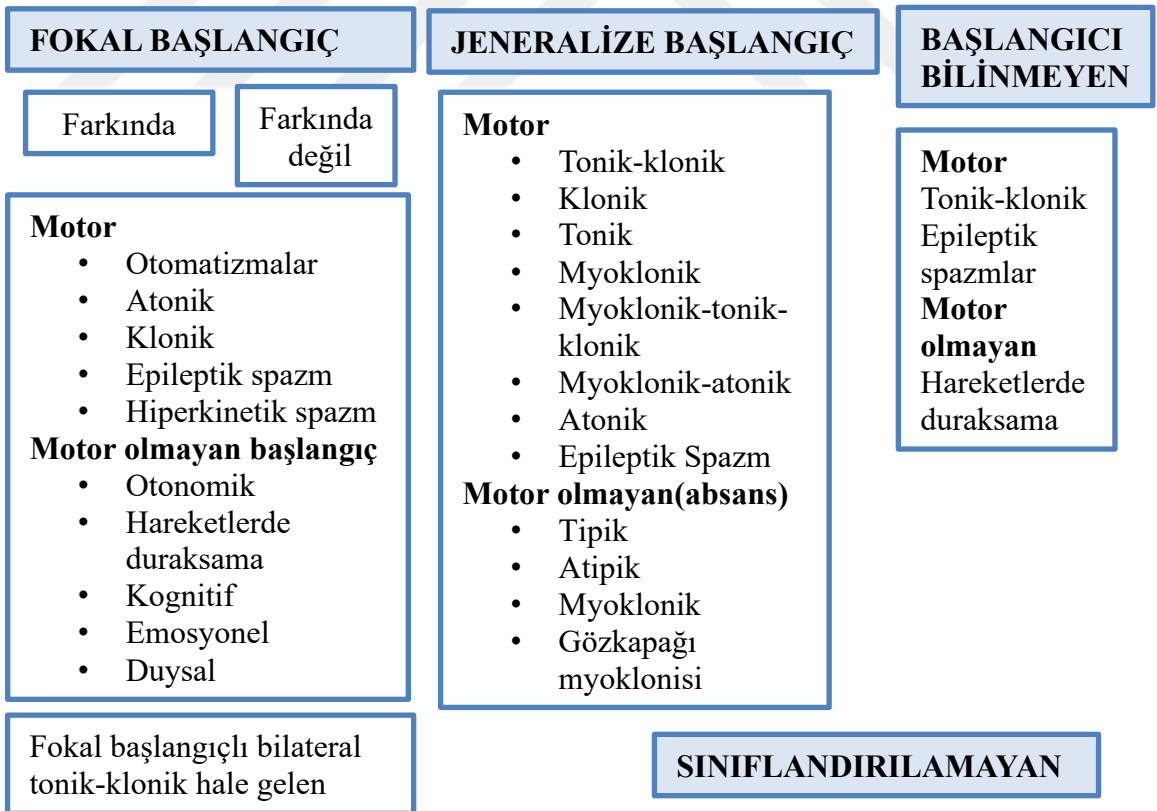
Tablo 2.1: Etiyolojik nedenler ve örnekler

Epilepsi etiyolojisinin belirlenmesi başlanacak antiepileptik tedavi ve tekrarlama riskinin değerlendirilmesi için esastır. Örneğin; travma, enfeksiyonlar ve SVO gibi beyin bozuklukları, görüntüleme anormallikleri, elektroensefalogramda (EEG) epileptiform aktivite veya anormal nörolojik muayene gibi durumlarda beş yıl içinde epilepsi tekrarlama riski yüksektir (yaklaşık %21-45'tir) ve AE tedavi başlanması gerekmektedir [44].

2.1.7. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

Epileptik nöbetler, nöbetin başlangıcında yer alan nöronal ağların kraniyal lobun bir bölgesinde (fokal) lokalize olup olmadığına veya her iki serebral hemisferi (jeneralize) kapsayacak şekilde yaygın olmasına göre sınıflandırılır [25].

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (ILAE) 2017 yılında yeni sınıflandırması yayınlanmıştır. Epileptik nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı, başlangıç şekli bilinmeyen ve sınıflandırılmamış olmak üzere 4 ana gruba ayırmıştır [25, 43, 45].



Tablo 2.2: Fisher et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia [43]

Nöbetler en erken ve belirgin olan özelliğe göre sınıflandırılmalıdır [43]. Fokal nöbet, belirli bir odaktan başlayan nöbettir. Bir nöbeti jeneralize olarak tanımlamak ise, nöbet başlangıcında her iki hemisferin de aktive olduğu anlamına gelir. Bir nöbeti fokal veya jeneralize olarak sınıflandırmak için öyküden ve görüntülemelerden (MRG, BT ve EEG gibi) destek almak gerekir. Yeterli veri yok ise, bir nöbetten %80 oranından daha az oranda emin oluyorsak o zaman nöbetleri, başlangıcı bilinmeyen olarak sınıflandırılması önerilmektedir [35, 43, 45].

Fokal nöbetin bilincin bozulup bozulmadığını ayırt etmek gerekir. Bilinç bozulursa, nöbet “bozulmuş farkındalık” nöbetidir. (Önceki terminolojilere göre kompleks parsiyel nöbet, fokal bilinç bozukluğu nöbeti ve fokal bilişsel nöbeti içeriyordu) [25]. Değilse, o zaman “farkındalığı korunmuş” bir nöbet olur. (Önceki terminolojiler basit parsiyel nöbet, bilincin korunduğu fokal nöbetler ve fokal bilişsel olmayan nöbetleri içeriyordu) [25]. Jeneralize nöbetler için, “jeneralize” terimi bilincin bozulduğu anlamına geldiği için farkındalık tanımını yoktur [25, 35, 43, 45].

Fokal nöbetler ayrıca motor başlangıçlı veya motor başlangıçlı olmayan semptomlardan biri ile de karakterize edilebilir. Farkındalığı bilinmiyorsa farkındalıktan bahsetmek atlanabilir ve böylece nöbeti doğrudan motor başlangıçlı veya motor başlangıçlı olmayan özelliklere göre sınıflandırılabilir [25].

Atonik nöbetler (bir uzuvda ani kas tonusu ve güç kaybı) ve epileptik spazmlarda (vücudun bir tarafında uzuvların fleksiyon veya ekstansiyonu ile birlikte gövdenin kısa fleksiyon epizodları) genellikle bireyler farkında olmaz [25].

Otomatik hareketler (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma, el ovuşturma veya bir düzende yürüme gibi tekrarlayan, yarı amaçlı hareketler) nöbet aktivitesi anında veya sonrasında, farkında olunmadan görülürler. İstemsiz stereotipik motor hareketler olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer epileptik nöbet türüne de eşlik edebilirler [25, 46].

Hiperkinetik spazmlar ajite, dövünme veya bacak pedal çevirme hareketleri; hipermotor teriminin yerini alan nöbetlerdir [25].

Duyusal nöbetler; ağlama veya gülme gibi ani duygusal belirtiler, ektremiteler, yüz veya gövdede anormal duyular (uyuşma, karıncalanma, elektrik çarpması, yanma gibi), sefalik his, anormal görsel, işitsel, tad ve koku duyuları

(Halüsinasyon-ilüzyonlar), anormal abdominal ağrı ve duyumlar, vertigo olarak gözlenen motor olmayan fokal nöbetlerdir [2, 25, 43].

Ototnom nöbetler; terleme bozukluğu, taşikardi veya bradikardi, ciltte kızarma (flushing) veya solukluk, pupil dilatasyonu, anormal idrar yapma/defekasyon ihtiyacı, piloereksiyon şeklinde olan fokal motor olmayan nöbetlerdir [2].

Hareketlerde duraksama; nöbet boyunca devam eden davranışta ani donma veya duraklama şeklindedir [25].

Sınıflandırılmayan epilepsiler ise yetersiz bilgi veya diğer kategorilere yerleştirilemeyen nöbetlerdir [43, 45].

2.1.7.1. Fokal başlangıçlı nöbetler

Beynin tek bir hemisferinden, daha sınırlı bir bölgeden ve klinik belirtilerin de yayıldığı odağa göre yansıtan nöbetlerdir. Epileptik nöbetlerin %60'ını oluşturur. Temporal lob lezyonları ile diğer bölgelerdeki lezyonlardan daha fazla ilişkilidir. İnteriktal EEG tipik olarak fokal epileptiform deşarjları gösterir, ancak tanı EEG bulgularıyla desteklenen klinik zeminde yapılır. Fokal farkındalığı korunmuş nöbetler, fokal farkındalığı bozulmuş nöbetler, fokal motor nöbetler ve fokal motor olmayan nöbetler olmak üzere çeşitli nöbet tiplerine ayrılır [25].

ILAE 2017 sınıflamasına göre bu nöbetler 'kompleks-parsiyel' yerine bilinç durumuna göre değerlendirme ile 'farkındalığın' belirtilmesi önerilmiştir. Belirlenemiyorsa 'fokal başlangıçlı farkındalığı bozulmuş nöbet' olarak kabul etmek gerekmektedir [18, 25, 43].

Fokal nöbetler, ilk aşamadaki farkındalık durumu belirtilmeden motor veya motor olmayan başlangıç olarak da sınıflandırılabilir. Motor ve motor olmayan semptomu göre sınıflandırdıktan sonra nöbetin geri kalan kısmı da eklenir [18, 25].

Bir diğer aşama nöbetin yayılımı ile ilişkilidir ve tek bir özel durumu belirtmek için sınıflamaya konulmuştur. Bu durum, fokal başlangıçlı olup bilateral

tonik-klonik nöbete dönüşen nöbetler olarak sınıflandırılır. Bilateral denmesi; her iki hemisfere yayıldığını ifade etmek içindir, simetrik veya asimetrik olabilir [18, 25].

2.1.7.2. Jeneralize başlangıçlı nöbetler

Beynin her iki hemisferinde aynı anda anormal bir deşarj sonucu başlarlar. Bu deşarjın yayılımı ile klinik körele bir şekilde ilerler. Tüm epileptik nöbetlerin yaklaşık %40'ını oluşturur. Tanı genellikle klinik olarak konuluyor olsa da; EEG'de tipik olarak yaygın sivri dalga aktivitesini görmemiz tanı koydurucu olmaktadır [25].

Tüm jeneralize başlangıçlı nöbetler bilinç kaybına uğrar. Absans nöbet gibi kısa, bilincin korunamadığı bir nöbetten jeneralize motor aktivitenin gözleendiği nöbetlere kadar geniş spektrumda nöbetler görülebilir. Fokal nöbetler de jeneralizasyona ilerleyebilir [20, 25].

Jeneralize nöbetler “motor” ve “motor olmayan (absans)” olarak sınıflanır. Motor nöbetler tonik-klonik, tonik, klonik, miyoklonik, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik, atonik ve epileptik spazmlar olarak ayrılmıştır.

Tonik nöbetlerde tüm vücut ani kasılır ve gevşer. Klonik nöbetlerde tüm vücut ve yüz ritmik bir şekilde kasılıp gevşer. Tonik-klonik nöbetlerde önce tonik faz sonrasında klonik faz görülür (ritmik gevşeme ve kasılma). Çoğu kas grubunu içerir; simetrik olabilirler veya olmayabilirler. Kısa süreli apne oluşabilir ve hasta siyanotik hale gelebilir. Solunum toparlaması 60 saniye kadar sürerken; toplam nöbet süresi tipik olarak 2 dakikadır. İdrar kaçırma sık görülür. Postiktal konfüzyon ve sersemlik meydana gelebilir ve değişken olmakla birlikte bir süre boyunca devam edebilir [25].

Miyoklonik nöbetler ani başlayıp, kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon şeklinde kasılmalardır. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir; yüz, üst ekstremiteler ve gövde en sık tutulur. Genellikle sabah uyandıktan hemen sonra ortaya çıkar.

Atonik nöbetler kaslarda ani gerginlik kaybı sonucu yere yığılma şeklinde gözlenir.

Epileptik spazmlar sıklıkla çocuklarda görülür ve kafayı birden öne atma, kolların ve bacakların ani hareketi şeklindeki nöbetlerdir.

Miyoklonik- tonik- klonik; bir tonik-klonik nöbetin başlangıcından önce birkaç bilateral miyoklonik sıçrama şeklindedir.

Miyoklonik-atonik; iki taraflı birkaç miyoklonik kasılma sonrası atonik gevşeklik gözlenmesidir.

Motor olmayan (absans) nöbetler eski adıyla petit mal olarak bilinir. Genellikle çocuklukta veya ergenlikte başlar ancak bazen yetişkinlik dönemine kadar devam eder. Olası genetik faktörler (hastaların %15-40'ında bir çeşit epilepsili aile üyeleri vardır) suçlanmaktadır. Epizod yaklaşık 15 saniye içinde aniden başlar ve biter. Tipik olarak, hasta olayın meydana geldiğinin farkında değildir ve olay sırasında geçen zamanın da farkında değildir. Postiktal semptom yoktur [25, 43].

2.1.7.3. Kombine jeneralize ve fokal nöbetler

Hem jeneralize hem de fokal nöbetleri olan hastaları tanımlar. Tanı klinikdir ve EEG bulgularıyla desteklenir. İnteriktal EEG hem yaygın diken-dalga hem de fokal epileptiform deşarjları gösterebilir. Tanı için epileptiform aktivite gerekli değildir. Her iki nöbet tipinin de meydana geldiği örnekler Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromudur [25, 43, 45].

2.1.7.4. Başlangıcı bilinmeyen nöbetler

Nöbet başlangıcı belirlenememiş ve diğer belirtileri anlamlandırılmayan, epilepsi olduğu bilindiği ancak fokal, generalize veya her ikisinin birden görüldüğü nöbet tipi başlangıcı bilinmeyen epilepsi çeşididir. Ek niteleyiciler bilindiğinde, bunlar açıklamaya eklenebilir [25, 35, 43, 45].

2.1.7.5. Sınıflandırılmayan nöbetler

Epilepsi tipi belirlenemediğinde ise hasta bilinmeyen grupta sınıflandırılır [43, 45].

Herhangi bir türden uzun süreli nöbetler ‘status epileptikus’ olarak sınıflandırılır. Nöbetler arasında 5 dakika veya daha fazla sürekli olarak klinik ve/veya elektrografik nöbet aktivitesi veya iyileşme olmaksızın tekrarlayan nöbet aktivitesi olması status epileptikus olarak tanımlanır.

2.1.8. Epilepside tanısal yaklaşımlar

Ayrıntılı bir öykü, EEG kayıtları ve MRI kesin epilepsi teşhisine yardımcı olmaktadır ve hastaların %50'ye varan kısmında bir neden belirlenmektedir. Diğer hastalarda, bilgiler yetersiz veya tutarsızdır. Yatarak tedavi gören bir epilepsi ünitesinde sürekli video EEG izlemesi tanı doğruluğunu artırabilmektedir [38].

2.1.8.1. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar

Nöbetlerin temel tanısı, hastadan ve güvenilir tanıktan alınan ayrıntılı klinik öykü ile konur. Atağın tarifi ve farklı semptomların birlikteliği, varsa video görüntüleri, bir olayın epileptik nöbetle tutarlı olup olmadığını belirlemeye yardımcı olmaktadır. İyi bir anamnez ile nöbetin tipi, süresi ve sıklığı, eşlik eden semptomlar, hastanın yaşı, ilaç kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Nöbeti tetikleyen faktörler sorgulanmalıdır. Örneğin; ateş yüksekliği, düzensiz uyku, düzensiz ilaç kullanımı, travma öyküsü sorgulanmalıdır. Özgeçmişinde doğum öyküsü, özellikle prematür doğum, asfiksi, doğum travması, enfeksiyon gibi durumlar detaylı sorgulanmalıdır. Aynı zamanda genetik yatkınlık açısından akraba evliliği, ailede epilepsi tanılı veya nöbet geçirmiş birey varlığı öğrenilmelidir [38].

Her hastada olduğu gibi nöbet hastalarında da detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle nörolojik muayene detaylı bir şekilde not edilmelidir. Dikkatli bir nörolojik muayene ile kranial patolojileri, nörolojik defisit ile ortaya koyabilir,

odağını saptayabiliriz. Eşilik eden sendromlar açısından cilt muayenesi ve SSS enfeksiyonları açısından meninks irritasyon bulguları bakılmalıdır [25, 38].

İlk nöbeti olan tüm hastalar için kan şekeri ve serum sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfat seviyeleri için tetkik edilmelidir. Doğurganlık çağındaki hastalarda gebelik testi bakılmalıdır. Klinik tabloya bağlı olarak, diğer metabolik bozukluklar veya intoksikasyon etkenleri belirlemek için ek laboratuvar testler gerekmektedir [25, 38].

2.1.8.2. EEG ve görüntüleme

İlk olarak 1940'larda kullanılmaya başlanan EEG, nöbet öyküsü olan tüm hastalarda temel araştırma şeklidir. Tek başına kesin tanı koydurmaz. Genel beyin fonksiyonunu ve epileptiform deşarjların tipini, yerini ve miktarını değerlendirmektedir. EEG, epilepsi sendromun belirlenmesinde ve uygun antiepileptik ilaçların seçilmesinde de çok önemlidir [2, 18].

EEG bazı durumlarda; örneğin nöbet odağı çok küçükse (bir EEG epileptiform değişikliği oluşturmak için en az 10 cm² kortikal tutulum gerektirir), nöbet odağı derinse veya söz konusu olay epileptik nöbet değilse deşarjlar saptanmayabilir. Bu yüzden normal EEG epilepsiyi dışlamaz. Ancak jeneralize ve absans nöbetleri sırasında her zaman anormal bulgular saptanır [2, 38].

İlk kez tetikleyici bir neden olmaksızın ortaya çıkan nöbet hastalarında EEG de %40-50 oranında patoloji saptanmaktadır. Bilinen epilepsisi olan kişilerde ise %60 kadarında interiktal başlangıç EEG'si normal saptanabilir. Ancak, üç veya daha fazla EEG çalışması yapıldığında epilepsili bireylerin %80'inden fazlasında epileptiform anormallikler ortaya çıkmaktadır [38, 47, 48].

Beyin BT ve beyin MRI nöbetlerin yapısal bir nedenini belirlemede en büyük faydaya sahip 2 beyin görüntüleme çeşididir. Yeni başlayan fokal nöbetleri olan erişkinlerde en yaygın lezyonlar inme sonrası veya travma sonrası gliosis veya ensefalomalazi (%50), tümörler (%15), vasküler anormallikler (%15), gelişimsel anormallikler (%15) ve mezial temporal skleroz (%9)'dur. Kontrastlı ve kontrastsız beyin MRI'ı acil olmayan bir temelde nöbetlerin ilk değerlendirmesi için tercih edilen ilk görüntüleme çeşididir. Ancak acil durumda veya MRI'in mevcut olmadığı

durumlarda, özellikle anormal nörolojik muayene varlığı, predispozan öykü veya fokal başlangıçlı nöbet durumunda, kontrastsız BT taraması yapılmalıdır. Beyin fonksiyonunu değerlendirmede MR spektroskopi, SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) , PET (pozitron emisyon tomografisi) yardımcı olmaktadır. Görüntülemelerle hastaların yaklaşık %10'unda pozitif verim saptadığımız gibi, nöbetin tekrarlama riskini belirlemede de oldukça değerlidir [18, 25, 38, 47, 48].

2.1.9. Epilepside tedavi

Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü ilaç tedavisi oluşturmaktadır. Bunun yanında kortikosteroidler, karbonik anhidraz inhibitörleri, ketojenik diyet ve cerrahi tedavi seçenekleri de kullanılmaktadır [22, 49, 50].

Nöbetlerin %70-90 AEİ (antiepileptik ilaç) ile kontrol altına alınmaktadır. Tedavideki amaç, nöronal eksitasyonu azaltmak ya da inhibisyonu artırmak veya her ikisini birden sağlayarak nöbetin oluşumunu durdurmaktır. Bu yapılırken seçilecek ajanın vücuda en az zarar veren ve nöbet gelişimini en iyi engelleyen ajan olması önemlidir [12, 22, 25, 38, 49, 50].

AEİ'lar için genel kanı ilk nöbetten sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. Birinci geçirilen nöbetten sonra ikinci nöbetin geçirilme olasılığı ile ilgili yapılmış çalışmaların meta analizinde, Berg ve Shinnar bu ihtimali ortalama %40 olarak bulmuşlardır. İlk konvülziyondan sonraki konvülziyonun %75 ihtimalle ilk 6 ay içinde, çoğunluğunda ise ilk birkaç hafta içinde olduğu bildirilmiştir [2, 12, 22, 25, 38, 49, 50].

İdeal bir antiepileptik ilaç; birçok nöbet türünde etkili olmalı, emilimi ve dağılımı hızlı olmalı, yarılanma ömrü uzun olmalı, etkilerine karşı tolerans gelişmemeli, diğer antiepileptiklerle ilaç etkileşimine girmemeli, günde 1 ya da 2 dozda kullanılabilmesi ve fiyatı ucuz olmalıdır [2, 12, 51].

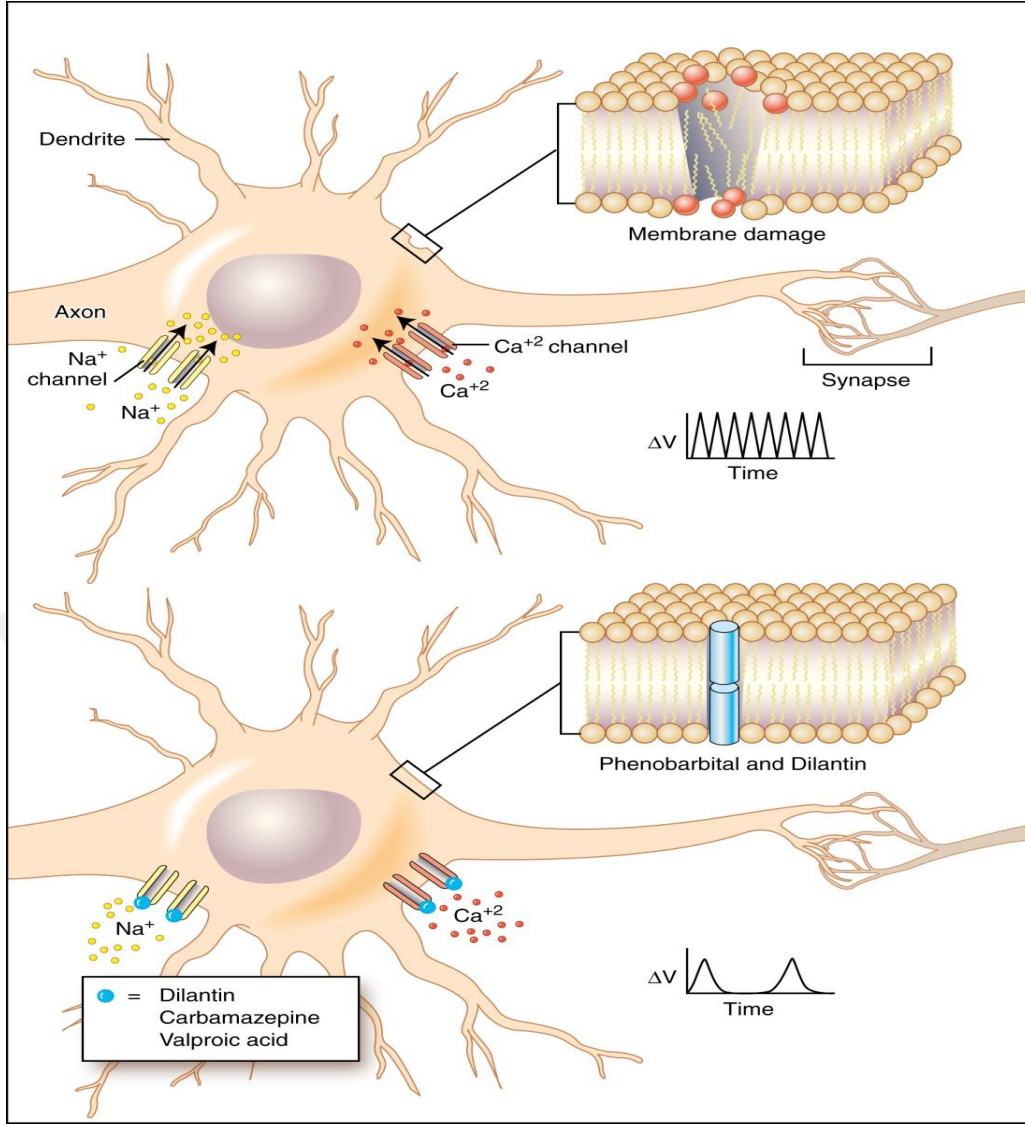
2.1.9.1. Antiepileptik ilaç tedavisi

Antiepileptik ilaçlar farklı mekanizmalar ile etki göstermektedir. Bunlar;

- ✓ GABA-A reseptörleri üzerinden klor kanallarının açılması ve artmış hiperpolarizasyon ile Cl⁻ iyonlarının hücre içine geçişi membran istirahat potansiyelini daha da negatifleştirerek depolarizasyonu zorlaştırır (Fenobarbital, benzodiazepin, topiramat)
- ✓ T-tipi voltaja bağımlı Ca kanallarında akımı azaltarak talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik salınımlarının düzenlenmesi (Etosüksimid)
- ✓ Epileptik nöbet esnasında aktif olan eksitator nörotransmitterlerin (glutamat ve aspartat) salınımının baskılanması ve NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarının baskılanması (Topiramat, Lamotrijin).
- ✓ Na kanallarından sodyum geçişini engellenmesi (karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, valproat, okskarbazepin).
- ✓ GABA transaminaz baskılanması (Vigabatrin) [12, 25, 38, 51-53].

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmasına göre;

İnhibitör sisteme etki edenler; fenobarbital, benzodiazepin, pirimidon, vigabatrin, tiagabin, gabapentin olarak sıralanabilir. Fenitoin, karbamazepin, sodyum valproat, lamotrijin, zonizamid, etosüksimid gibi diğer antiepileptik ilaçlar ise eksitator sisteme etki ederler [25, 38, 49, 53-55].



Şekil 2.1: Antikonvülzanların nöronlar üzerindeki etkileri. Üstte, Hasarlı nöronal zarlar, voltaj-zaman eğrisinde gösterildiği gibi, ilgili kanalları aracılığıyla sodyum (sarı daireler) ve kalsiyum (kırmızı daireler) akışlarına neden olur ve bu da tekrarlanan ateşlemeye neden olur. Altta, Fenitoin (Dilantin), karbamazepin ve valproik asit (mavi dairelerle gösterilen) gibi antikonvülsanlar şeklin sağındaki voltaj-zaman eğrisinde gösterildiği gibi, sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek ateşleme hızının önemli ölçüde azalmasına neden olur. Mavi silindirler olarak gösterilen hem fenitoin hem de fenobarbitalin, sağ üstteki çizimde şematize edilen zar bölümünde gösterildiği gibi, hasarlı nöronal zarı stabilize ettiği düşünülmektedir [53].

Evrensel olarak kabul edilmiş, kanıta dayalı bir tedavi protokolü yoktur. Mümkünse monoterapi tercih edilmelidir. İlaç seçimi, nöbet tipine, hastanın yaşı,

başka bir sistemik hastalığın var olup olmadığı, ilacın kullanım şekli, sosyo-ekonomik koşullar, ilacın yan etkileri ve danışmanın tercihine bağlıdır. Yeni bir epilepsi tanısı ile başvuran hastaların yaklaşık %65'i antiepileptik ilaç tedavisi ile nöbet remisyonunu başarmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %45-50'si birinci antiepileptik ilaçla, %10-15'i ikinciyle, %1'i üçüncüyle ve %3'ü iki veya daha fazla antiepileptik ilacın kombinasyonu ile nöbet remisyonunu başarmaktadır [2, 25, 38].

2.1.9.1a. Fenobarbital

Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ve motor veya somatosensoriyel semptomların olduğu fokal nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Nöbet kontrolü için genellikle yetişkinlerde 100 ila 200 mg/gün veya çocuklarda 30 ila 100 mg/gün bölünmüş dozlar kullanılmaktadır.

GABA_A reseptöründe Cl⁻ iyonu kanalının açılma süresini uzatır, böylece GABA etkisini güçlendirir ve nöronal membran depolarizasyonu eşliğini yükseltir, bu da aksiyon potansiyellerinin ateşleme sıklığının azalmasına neden olur. Ek olarak, hasarlı nöronal membranları stabilize edebilmektedir [56].

Fenobarbital, 4 ila 6 gün arasında uzun bir yarı ömre sahiptir. Oral dozlar %90 ila %100 biyoyararlanıma sahip, neredeyse tamamen emilir. Nöbet kontrolü için optimal serum konsantrasyonu genellikle 15 ila 30 µg/mL'dir. Hepatik mikrozomal sistemde sitokrom P450'ye bağlı enzimlerin indüklemektedir. %40 - %60 karaciğerde metabolize olurken, %10- %40 idrarda değişmeden atılabilmektedir. Yaklaşık %40- %60'ı plazma proteinlerine bağlanır ve ana depolama yeri beyindir. Kararlı duruma 14 ila 21 gün içinde ulaşmaktadır. Toksik yan etkiler nistagmus, ataksi, stupor, solunum depresyonu, koma ve hipotansiyonu içerir [53].

2.1.9.1b. Fenitoin

Fenitoin, jeneralize tonik-klonik nöbetleri tedavi etmek için kullanılır. Miyoklonus, absans ve atonik nöbetlerin tedavisinde etkisizdir. Status epileptikusu sonlandırmak için genellikle diazepam sonrası intravenöz olarak verilir.

İlginç bir şekilde, fenitoinin dinlenme nöronları veya ateşlenen nöronlar üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Kranial sinirlerdeki (CNS) epileptojenik odaklara özgüdür (Karbamazepin gibi). Bu ilacın etki mekanizmasına ilişkin veriler, CNS'deki tekrarlayan depolarizan nöronlara ve ayrıca kısmen depolarize olan nöronlara sodyum ve kalsiyum girişlerini bloke ettiğini kuvvetle desteklemektedir. Bu hücrelere sodyum ve kalsiyum akışının azaltılması, uyarılabilirliklerini azaltır ve refrakter periyodlarını uzatmaktadır. Bu bulgu, fenitoinin yalnızca hızlı ve tekrarlayan şekilde ateşlenen nöronları bloke etme yeteneğini açıklamaya yardımcı olmaktadır.

Yetişkinlerde ortalama günlük idame dozu 300 ila 400 mg olmasına rağmen, dozaj hastanın yanıtına ve serum ilaç konsantrasyonlarına göre ayarlanmaktadır. Normal terapötik serum konsantrasyonu 10 ila 20 µg/mL'dir ve kararlı duruma 5 ila 10 gün içinde ulaşılır. Serum yarı ömrü genellikle 24 saattir.

Toksisite belirtileri genellikle 20 µg/mL'den yüksek serum konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır. Toksik yan etkiler arasında nistagmus, ataksi, stupor ve koma bulunur. Aritmiler hızlı intravenöz uygulama ile üretilebilir.

Fosfenitoin, in vivo olarak hızla fenitoine dönüştürülen (8-15 dakikalık yarı ömür) fenitoinin suda çözünür bir parenteral formülasyonudur. Yarı ömür plazma konsantrasyonundan bağımsızdır ve fenitoin ile aynı farmakodinamik, farmakokinetik ve klinik özelliklere sahiptir [53].

2.1.9.1c. Etosüksimid

Etosüksimid, diğer nöbet türlerinin eşlik etmediği absans nöbetleri için tercih edilen ilaçtır. Hepatotoksisite valproik asidin nadir fakat ciddi bir yan etkisi olduğundan, valproik asit yerine tercih edilmektedir. Etosüksimid motor korteksi baskılayabilir ve nöronal ateşleme sıklığını azaltabilir.

Yetişkinlerde oral dozaj genellikle günde 500 ila 1000 mg'dır. Emilim oldukça hızlı ve eksiksizdir (%100 biyoyararlanım). Kararlı duruma 8 ila 10 gün içinde ulaşılır. Normal terapötik serum konsantrasyonu 40 ila 100 µg/mL'dir, ancak çocuklarda 170 ila 190 µg/mL'ye kadar çıkabilir. Serum yarı ömrü genellikle

yetişkinlerde 60 saat ve çocuklarda 30 saattir. Etosüksimid, serumda esasen serbesttir ve proteine bağlı değildir.

Karaciğerde (%60-90) desmetilmetsuksimid'e metabolize edilir. Gastrointestinal rahatsızlıklar en yaygın toksik etkiler arasındadır ve mide bulantısı, kusma ve mide rahatsızlığını içerir. Diğer etkiler arasında uyuşukluk ve ataksi bulunur. Sistemik lupus eritematozus, aplastik anemi ve pansitopeni gibi nadir görülen ciddi yan etkiler bildirilmiştir [53].

2.1.9.1d. Karbamazepin

Karbamazepin, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ve fokal nöbetlerin tedavisinde ve ayrıca bu nöbet tiplerinin kombinasyonlarında kullanılan birincil bir antiepileptik ilaçtır. Absans, miyoklonik ve atonik nöbetler bu ilaçla şiddetlenebilir. Antiepileptik etkisi fenitoininkine oldukça benzerdir. Oral karbamazepin dozları tamamen emilir ve olağan yetişkin idame dozu günde 0.8 ila 1.2 g'dır. Olağan terapötik serum konsantrasyonu 4 ila 12 µg/mL'dir ve kararlı duruma 3 ila 4 gün içinde ulaşılır. Serum yarı ömrü 8 ila 20 saattir ve %60 ila %70'i plazma proteinlerine bağlanır. Bu ilaçla görülen yaygın toksik reaksiyonlar arasında uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma bulunur. Nadir hematolojik reaksiyonlar meydana gelebilir ve oldukça ciddi olabilir; aplastik anemi, trombositopeni ve agranülositozu gibi [53].

2.1.9.1e. Valproik Asit

Valproik asit yaygın olarak jeneralize tonik-klonik nöbetler, absans nöbetler, miyoklonik nöbetler ve atonik nöbetlerin tedavisinde kullanılır. İnfantil spazmların tedavisinde etkili değildir.

Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, valproik asidin GABA aracılı inhibitör sistemin aktivitesini artırdığı düşünülmektedir. Ek olarak, sodyum kanallarının refrakter durumunu uzatarak depolarize nöronların sürekli, tekrarlayan ateşlenmesini engellemesi bakımından etkisi fenitoin ve karbamazepininkine benzerdir. Ayrıca etosüksimid gibi, T akımının neden olduğu aksiyon potansiyellerini azaltır [57].

Valproik asidin emilimi hızlı ve eksiksizdir. Önerilen başlangıç dozu 15 mg/kg/gün olup, tedavinin yeterli olduğuna karar verilene veya istenmeyen yan etkiler ortaya çıkana veya izin verilen maksimum doza 60 mg/gün'de ulaşılan kadar 1 haftalık aralıklarla 5 ila 10 mg/kg/gün artırılır. Genellikle terapötik serum konsantrasyonu 50 ila 100 µg/mL'dir ve kararlı duruma 1 ila 4 gün içinde ulaşılır. İlacın çoğu (%90-100) karaciğerde metabolize edilir ve yüksek bir yüzdesi (%90) plazma proteinlerine bağlanır. Serum yarı ömrü 8 ila 15 saattir [53].

Valproik asidin deney hayvanlarında teratojenik etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle valproik asit hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Toksik yan etkiler arasında sedasyon, mide rahatsızlıkları, hematolojik reaksiyonlar, ataksi, somnolans ve koma yer alır. Nadir de olsa ölümcül hepatotoksisite ve şiddetli pankreatit rapor edilmiştir [58].

2.1.9.1f. Levetirasetam

Levetirasetamın geniş bir antiepileptik spektrumuna sahiptir. Fokal nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve myoklonik nöbetlerde monoterapi ve politerapide kullanılabilir [59, 60]. Benzodiazepine dirençli status epileptikusta veya hastaların fenitoine karşı alerjik yan etkilerinin olduğu durumlarda da kullanılır [53].

Pirasetamın etil analogunun S-enantiomeri olup levetirasetamın etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Voltaj bağımlı Na⁺ kanalları, GABA_Aerjik iletim veya GABA_Aerjik veya glutamaterjik reseptörlere afinite dahil olmak üzere klasik antikonvülsan yollar aracılığıyla etki ettiği görülmemektedir. Etki mekanizması özellikle CNS'de nörotransmitter salınımında görev yapan SV2A(sinaptik vezikül proteini 2A) ile spesifik olarak bağlandığı ve bu proteinin presinaptik düzeyde kalsiyuma bağımlı ekzositoz ile modüle ettiği öne sürülmektedir. N-tipi yüksek voltajlı aktive kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke eder, aynı zamanda GABA ve glisin kanallarının negatif düzenleyici etkilerinin inhibisyonunu da tersine çevirir [53, 59-62].

Biyoyararlanımı tama yakındır, plazma tepe konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır ve %10 gibi düşük oranda plazma proteinlerine bağlanır. %60-70'i değişmeden idrarla atılır.Erişkinlerde ortalama doz 1000-3000 mg/güne kadar artırılabilir. Optimal terapötik serum düzeyi 12-46 µg/ml'dir.Yorgunluk hissi,

somnolans, motor koordinasyon bozukluğu ve sinirlilik, ajitasyon ve saldırgan davranış vb. yan etkiler daha sık görülmektedir. Kalp, karaciğer ve sindirim sistemine ait ciddi bir yan etkisi yoktur [59, 60, 62, 63].

2.1.9.1g. Topiramat ve Lamotrijin

Topiramat ve lamotrijin, yetişkinlerde fokal nöbetler için yardımcı tedavi olarak kullanılır. Topiramat hiperpolarize edici ve potasyum akımlarını indükleyen ve sinapslarda GABA A reseptör akımlarını artıran sübstitute edilmiş bir sülfamat monosakkarittir. Lamotrijin, fenitoin ve karbamazepin ile aynı şekilde hareket eden bir triazin türevidir [57].

Topiramat, ilacın yaklaşık %15'i proteine bağlı olarak yaklaşık 21 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Lamotrijin, ilacın monoterapi olarak mı yoksa bir indükleyici ile mi kullanıldığına bağlı olarak değişken bir yarı ömre sahiptir. Lamotrijinin yaklaşık %55'i proteinlere bağlıdır [53, 60, 63].

Topiramatin yaygın yan etkileri arasında yorgunluk, psikomotor yavaşlama, uyuklama, konsantrasyon ve konuşma güçlüğü bulunur. Akut açılı glokom da oluşabilir. [64] Lamotrijinin yaygın yan etkileri ataksi, CNS depresyonu, diplopi, baş dönmesi, anormal düşünme, mide bulantısı, sinirlilik, döküntü ve uyuklamadır. Lamotrijin için bildirilen ek bir majör toksik etki Stevens-Johnson sendromudur [65, 66].

2.1.9.1h. Gabapentin

Gabapentin fokal nöbetler ve ayrıca migren, kronik ağrı ve bipolar bozukluk için yardımcı tedavi olarak kullanılır [57].

Adından da anlaşılacağı gibi, GABA benzeri bir ilaç gibi davranmak üzere tasarlanmıştır. Bununla birlikte, iyi anlaşılmayan bir mekanizma ile sinaptik veziküllerden GABA'nın kortikal salınımını indüklediği görülmüştür [57]. Etki mekanizmasının, sinir terminallerinde kalsiyum akışı ile voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\text{-}\delta$ alt birimindeki bir ligand olarak aktiviteyi içerdiği düşünülmektedir. Bu etkileşim, glutamat norepinefrin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltır.

%3'ten daha az plazma proteinlerine bağlanması ile 5- 7 saatlik bir yarı ömre sahiptir [53, 60, 63].

2.1.10. Epilepsinin prognozu

Çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde tedavi edilmemiş epilepsinin doğal seyri, hastaların %30 ila 40'ının tedavi olmaksızın 5 ila 10 yıllık remisyon elde ettiğini göstermektedir. Tedavinin genellikle iki tetiklenmemiş nöbet meydana geldikten sonra başladığı gelişmiş ülkelerde, hastalar 10 yıl takip edildiğinde 5 yıllık remisyon olasılığı yaklaşık %60, hastalar 20 yıl takip edildiğinde yaklaşık %70'dir [1, 38].

Epilepside ani ölüm, yetişkinlerde yaklaşık 1000 hasta/yıl 1'de meydana gelir. Epilepside ölüm riski genel popülasyona göre iki ila üç kat daha fazladır ve sık jeneralize nöbetleri olan ve ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda beş kata kadar daha yüksek gözlenmektedir. Başlıca ölüm nedenleri inme ve zatürre gibi altta yatan durumlardır. Bu yüzden nöbetlerin tam kontrolü, epilepside mortalite ve morbiditeyi azaltmanın önemli bir yolu olmaktadır [38].

2.1.11. Çinko ve epilepsi

İnsan vücudu yaşamsal olayları için birçok element ve iyonlara ihtiyaç duyar. Çinko, elzem eser elementlerden biri olup insan vücudunda 300'den fazla metalloenzimlerin fonksiyonunda rol aldığı bilinmektedir. Protein ve nükleik asit sentezi, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme, tat ve koku duyusu gibi pek çok metabolik olayda rol oynamaktadır. Periyodik tabloda 2. grupta yer alan mavimsi açık gri renkte, 65,4 g/mol ağırlığında bir metaldir. Kandaki çinkonun %75-88'i eritrositlerde, %12-22'si plazmada, %3'ü ise lökositlerde bulunur. Plazmadaki çinkonun %80'i albumine ve %15'i makroglobuline bağlıdır. Vücuttan atılımı ise deri, böbrek ve bağırsak yoluyla olmaktadır. Yetişkin bir insanda ortalama 2-3 gr kadar bulunan bir eser elementtir. %60'ı kasta, %5'i karaciğerde, %20-30'u kemikte ve %1.6'sı beyinde bulunmaktadır. Serum çinko miktarı ise normalde 70-120 µg/L

olması beklenmektedir. Merkezi sinir sistemi gelişimi ve fonksiyonları üzerinde birçok rolü mevcuttur. Beyinde gri cevher ve hipokampus çinko bakımından oldukça zengin bölgelerdir. Buralarda yapısal, düzenleyici ve katalitik pek çok kritik rol oynamaktadır. Sinaptik nörotransmisyonunda rol oynadığı ve NMDA, AMPA ve GABA gibi reseptörlerin endojen bir nörotransmitteri ve nöromodulatörü olarak hizmet ettiği düşünülmektedir. Aynı zamanda çinko beyinde eksitator aminoasit cevabında rol almakta, epilepsinin nedensel bir faktörü olarak gösterilen beynin hipokampus bölgesinde bol miktarda bulunmakta ve hipokampusta sinaptik cevabı etkilemektedir. Bu nedenle eksikliğinde epilepsi eşiğinin düştüğü bildirilmiştir. Çinko gibi bazı eser elementlerin ve vücut elektrolitlerinin değişen seviyesinin, nöbetlerin patofizyolojisinde ve tekrarlamasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin çinko; normal nöronal iletişimin yanı sıra inhibitör nörotransmitter GABA'nın düzgün işleyişi ve sentezi için temel bir unsurdur. Değişen çinko metabolizması ve düşük serum çinko seviyeleri, N-metild-aspartat reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla epileptik nöbetlerin indüksiyonunda önemli bir rol oynayabilmektedir. Epilepsili çocukların, özellikle West veya Lennox sendromu olanlarda, serum çinko düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur [67-73].

Antiepileptik ilaçlar alan epilepsili hastalarda da bakır, magnezyum ve çinko konsantrasyonlarının tümü, tedavi edilemeyen epilepsi hastalarına kıyasla önemli ölçüde değişimler fark edilmiştir. Bu yüzden çinko takviyesi, özellikle antikonvülzanların çinko eksikliğine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [11, 18, 71, 72].

2.1.12. Bakır ve epilepsi

Bakır insanlarda düzeyi en yüksek miktarda bulunan 3. eser elementtir. Bakır insan metabolizmasında biyokatalizator olarak görev yapar ve birçok metalloenzim ve bazı doğal pigmentlerin yapısında bulunur. Erişkin bir insanda 70-150 µg/dL bakır bulunur. Bu bakırın %10'u karaciğerde sonrasında ise beyin, kalp ve böbrekte, çok az miktarda da kas, kemik ve endokrin salgı bezlerinde bulunur. Kanda plazmaya ve eritrositlere dağılmış durumda olan ise %90'lık kısımdır. Plazmadaki

bakırın ise %95'i seruloplazminde, geriye kalan kısmı da albümin ve aminoasitlere bağlanmış olarak bulunur. Bakır; oksidatif reaksiyonlarda, eritropoezde görev alır ve demir metabolizmasında önemli bir rolü bulunur. Bakır, sitokrom-c oksidaz ve süperoksit dismütaz gibi enzimlerinde aktif bir komponentidir. Akut ve kronik enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir. Bu artışın sebebinin enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezinin neden olduğu düşünülmektedir. Bakırın büyüme ve gelişme üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Ayrıca tirozinaz dahil olmak üzere farklı enzimler için bir kofaktör görevi gören önemli bir mikromineraldir. Sinaptik iletim sırasında Cu salınımı, normal koşullar altında nöronal uyarılabilirliği modüle etmeye yardımcı olur ve tükenmiş serum Cu seviyesi, epileptiform deşarjlara yol açar [74-77].



3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Araştırmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servis Anabilim Dalı 02.10.2019- 01.10.2020 tarihler arasında, prospektif olarak yapıldı. Epileptik nöbet ile acil servise gelen 65 hasta ile aile hekimliği polikliniğine sağlık kontrolü amacı ile gelmiş, herhangi bir hastalık hikayesi olmayan ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 65 gönüllü bireyin katılımıyla toplam 130 kişiyle yapıldı. Dahil edilme kriterleri;

- Epileptik nöbet ile başvuran 18 yaş üstü ve 85 yaş altı,
- Acil hekimi veya nöroloji uzmanı tarafından klinik olarak epileptik nöbet (jeneralize veya fokal) kabul edilen,
- Daha önce epilepsi tanısı almış ve/veya öykü, EEG ve diğer tanı araçları ile International League Against Epilepsy (ILAE) 2014 tanımlaması ve 2017 sınıflamasına uygun şekilde epilepsi tanısı kesinleştirilen hastalar,
- Çalışmaya katılmaya onay veren,
- Psikiyatrik hastalık tanısı olmayan ve antipsikotik kullanmayan hastalar dahil edildi.

Dışlanma kriterleri;

- 18 yaş altı ve 85 yaş üstü bireyler,
- Çinko ve çinko içeren multivitamin preparatları kullanan bireyler,
- Yakın zamanda kafa travması, kilo kaybı, ishal, sigara içimi ve bağımlılığı veya alkol tüketimi öyküsü olan kişiler çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma için iki grup oluşturuldu;

Hasta grubu: Epileptik nöbet ile gelen,

Sağlıklı kontrol grubu: Herhangi bir hastalığa sahip olmayan, ilaç kullanmayan sağlık kontrolü isteyen sağlıklı gönüllüler.

Çalışmaya katılım; araştırmanın amacını açıklayan ve gizliliklerini garanti eden yazılı bir onam formu ile hastaların kendilerinden veya postiktal dönemde ise birinci derece yakınlarından onayı alınarak sağlandı. Bezmialem Vakıf Üniversitesi

02.10.2019 tarihinde yapılan Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında 54022451-050.05.04- sayılı izin alındı ve çalışmada Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulunduruldu.

Epileptik nöbet ile gelen hastalarda, epileptik nöbet esnasında veya postiktal dönem ilk 5-10 dakikada, herhangi bir antiepileptik uygulanmadan hastadan rutin gönderilen tahlilleri için alınan kan tetkikleri 3600 rpm'de 6-7 dakika santrifüj edildi. Alınan serum izole edildikten sonra uygun şekilde bir ependorf tüpüne konulup analiz zamanına kadar -80 derecede saklandı. Bu numuneler daha sonra eser elementlerin (Zn, Cu) serum seviyelerini analiz etmek için kullanıldı. Çalışmada kullanılmak üzere alınan kan örneği zaten rutin tetkikler için alınan kan örneğinden faydalanılarak yapıldı. Biyokimya Anabilim Dalına bağlı laboratuvarında Zinc Assay kiti (20200302 proje numarası) ile ölçümler yapıldı. Çinko düzeyi için 50-130 ug/dl aralıkları referans alındı.

Diğer yandan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, bilinen epilepsi veya kronik hastalıkları, nöbetin tipi ve etiyolojisi, ailede nöbet öyküsünün varlığı, nöbet oluşturacak risk faktörlerinin ve tekrarlayan nöbet varlığı, düzenli ilaç kullanımı ve polifarmasi öyküsü, hemogram ve biyokimyasal parametreler, çekilen bilgisayarlı tomografinin (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG) ayrıntılı bulguları hazırladığımız formlara kaydedildi.

Gruplar arası kıyaslamalar hasta ve sağlıklılar arasında, fokal ve jeneralize nöbet gurupları arasında, AEİ alanlar ve almayanlar arasında kıyaslandı.

İstatistik: Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi: Ortalama $\pm$ SS. Kategorik bir değişken için yüzdelerin popülasyon oranlarıyla karşılaştırılması için Tek Örneklem Ki-Kare testi kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılandığı durumlarda Anova T-Test (grup sayısı>2) ve Student T-Test (grup sayısı=2), karşılanmadığı durumlarda ise Kruskal-Wallis H-Test (grup sayısı>2) ve Mann-Whitney U-Test (grup sayısı=2) yöntemleri kullanıldı. İki sayısal değişkenin birbiri arasındaki korelasyonu hesaplamada, veriler normal dağılıma sahip olmadığı için parametrik olmayan Spearman's Rank Correlation testi kullanıldı. Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı.

4. BULGULAR

Çalışmada 83 hastanın 4 (%3,32)'ü sınıflandırılmayan nöbet grubu ve 14 (%11,62)'ü EEG ve/veya diğer tanısal parametrelerle epileptik nöbet tanısı alamayıp çalışmadan çıkarılan hastalardı. Geriye kalan 65(%53,95)'i epileptik nöbet geçiren hasta ve 65 sağlıklı gönüllü kişilerden oluştu.

		Epilepsi (65)	Sağlıklı (65)	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	36 (%55.4)	32 (%49.2)	0.598*
	Kadın	29 (%44.6)	33 (%50.8)	

Tablo 4.1: Epilepsi ve sağlıklı gruplar arası cinsiyet dağılımı

*Kategorik değişkenlerin birbiri arasındaki ilişkiyi test etmek için Chi-Squared Test veya Fisher Exact Test kullanıldı. Gruplar arası bağımsız (benzer) bir ilişki varsayıldığında elde edilecek oranlara göre 0.05 düzeyinde anlamlı yüksek veya düşük rakamlara sahip hücreler gösterildi.

Demografik özellikleri incelendiğinde epileptik nöbet geçiren 65 hastanın 29'u (44.61%) kadın, 36'sı (55.38%) erkek hastalardı. Sağlıklı gönüllü kişiler ise 33'ü (50.8%) kadın, 32'si (49.2%) erkekten oluşmaktaydı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

		Epilepsi (65)	Sağlıklı (65)	p-değeri
Yaş		43.75±19.49	42.88±18.92	0.780(m)
		40 (18-86)	38 (19-81)	

Tablo 4.2: Epilepsi ve sağlıklı gruplar arası yaş dağılımı

m: Parametrelere ait sayısal değerlerin belirli kategorik gruplar arası dağılımını karşılaştırmak için Mann Whitney U-Test kullanıldı

Epileptik nöbet geçiren hastaların ortalama yaş 43.75 ± 19.49 yıl iken, sağlıklı gönüllü kişilerin ortalama yaşı 42.88 ± 18.92 yıl olarak saptandı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

	Fokal (41)	Jeneralize (24)	p-değeri
Yaş	48.68 ± 19.68	35.33 ± 16.32	0.009 (m)
	55 (18-86)	32 (19-80)	

Tablo 4.3: Fokal ve jeneralize nöbet tipleri arası yaş dağılımı

m: Parametrelere ait sayısal değerlerin belirli kategorik gruplar arası dağılımını karşılaştırmak için Mann Whitney U-Test kullanıldı.

Epileptik nöbet ile değerlendirilen hastalarda 41 fokal nöbet ve 24 jeneralize nöbet bulunmaktadır. Fokal nöbet geçiren hastaların yaş ortalaması 48.68 ± 19.68 yıl saptandı. Jeneralize nöbet geçiren hastaların yaş ortalaması 35.33 ± 16.32 yıl olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0.01$) (Tablo 4.3).

Nöbet Tipi		Fokal (41)	Jeneralize(24)	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	21 (%51.2)	15 (%62.5)	0.532*
	Kadın	20 (%48.8)	9 (%37.5)	

Tablo 4.4: Fokal ve jeneralize nöbet tipleri arası cinsiyet dağılımı

*Kategorik değişkenlerin birbiri arasındaki ilişkiyi test etmek için Chi-Squared Test veya Fisher Exact Test kullanıldı. Gruplar arası bağımsız (benzer) bir ilişki varsayıldığında elde edilecek oranlara göre 0.05 düzeyinde anlamlı yüksek veya düşük rakamlara sahip hücreler † (yüksek) ve ‡ (düşük) işaretler ile gösterildi.

Fokal nöbet geçiren 41 hastanın 21'i erkek (%51.2), 20'si kadın (%48.8) hastaydı. Jeneralize nöbet geçiren 24 hastanın 15'i erkek (%62.5), 9'u kadın (%37.5) hastaydı. İki grup arası anlamlı cinsiyet farklılığı saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Grup	Epilepsi (65)	Sağlıklı (65)	p-değeri
Cu	98.42±31.5	108.11±19.09	0.02 (m)
	95 (32-171)	107 (66-153)	
Zn	72.59±20.87	96.69±10.21	<0.001 (m)
	76.31 (20.04-110.9)	96.1 (73.54-128.24)	

Tablo 4.5: Epilepsi ve sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması

m: Parametrelere ait sayısal değerlerin belirli kategorik gruplar arası dağılımını karşılaştırmak için Mann Whitney U-Test

Epileptik nöbet geçiren 65 hastada serum ortalama Cu düzeyi 98.41±31.5 µg/dL olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Cu 108.11±19.09 µg/dL olarak saptandı. Bu iki grup arası ortalama Cu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir ($p=0.02$) (Tablo 4.5).

Epileptik nöbet geçiren 65 hastada serum ortalama Zn düzeyi 72.59±20.87 ug/dl olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Zn düzeyi 96.69±10.21 ug/dl olarak saptandı. Bu iki grup arası ortalama Zn düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

Nöbet Tipi	Fokal (41)	Jeneralize (24)	Sağlıklı (65)	P-değeri
Cu	105.17±32.75	86.88±26.0	108.11±19.09	0.003
	97 (41-171)	87 (32-135)	107 (66-153)	(k)
Zn	76.5±19.37	65.92±22.02	96.69±10.21	<0.001
	77.99 (34.44-110.9)	67.05 (20.04-101.49)	96.1 (73.54-128.24)	(k)

Tablo 4.6: Fokal ve jeneralize nöbet tipleri ile sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması

k: Parametrelere ait sayısal değerlerin belirli kategorik gruplar arası dağılımını karşılaştırmak için Kruskal-Wallis H-Test kullanıldı

Fokal epileptik nöbet geçiren 41 hastada ortalama serum Cu düzeyi 105.17±32.75 µg/dL, jeneralize epileptik nöbet geçiren 24 hastada ortalama Cu düzeyi 86.88±26.0 µg/dL olarak tespit edildi. Sağlıklı gönüllü kişilerde ortalama Cu düzeyi 108.11±19.09 µg/dL olarak saptandı. Bu gruplar arası ortalama Cu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p=0.003) (Tablo 4.6).

Fokal epileptik nöbet geçiren 41 hastada ortalama serum Zn düzeyi 76.5±19.37 ug/dl, jeneralize epileptik nöbet geçiren 24 hastada ortalama Zn düzeyi 65.92±22.02 ug/dl olarak tespit edildi. Sağlıklı gönüllü kişilerde ortalama Zn düzeyi 96.69±10.21 ug/dl olarak saptandı. Bu gruplar arası ortalama Zn düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0.001) (Tablo 4.6).

AEİ	Sağlıklı (65)	AEİ Var (52)	AEİ Yok (13)	p-değeri
Cu	108.11±19.09	95.38±31.27	110.54±30.66	0.009 (k)
	107 (66-153)	91.5 (32-171)	126 (44-146)	
Zn	96.69±10.21	70.82±22.35	79.69±11.44	<0.001 (k)
	96.1(73.54-128.24)	73.34(20.04-110.9)	78.13(59.64-102.83)	

Tablo 4.7: Antiepileptik ilaç kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı grup arasında Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması

k: Parametrelere ait sayısal değerlerin belirli kategorik gruplar arası dağılımını karşılaştırmak için Kruskal-Wallis H-Test kullanıldı

Antiepileptik ilaç tedavisi kullanan 52 hastada serum ortalama Cu düzeyi 95.38±31.27 µg/dL, antiepileptik ilaç tedavisi kullanmayan 13 hastada serum ortalama Cu düzeyi 110.54±30.66 µg/dL olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Cu 108.11±19.09 µg/dL olarak saptandı. Gruplar arası ortalama Cu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p=0.009) (Tablo 4.7).

Antiepileptik ilaç tedavisi kullanan 52 hastada serum ortalama Zn düzeyi 70.82±22.35 ug/dl, antiepileptik ilaç tedavisi kullanmayan 13 hastada serum ortalama Zn düzeyi 79.69±11.44 ug/dl olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Zn düzeyi 96.69±10.21 ug/dl olarak saptandı. Gruplar arası ortalama Zn düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0.001) (Tablo4.7).

Karba- mazepin	Sağlıklı (65)	Var (11)	Yok (54)	p- değeri
Cu	108.11±19.09	82.82±32.33	101.59±30.67	0.018
	107 (66-153)	86 (34-135)	95.5 (32-171)	(k)
Zn	96.69±10.21	60.13±23.61	75.13±19.54	<0.001
	96.1 (73.54-128.24)	65.2 (30.8-101.49)	77.69 (20.04-110.9)	(k)

Tablo 4.8: Karbamazepin kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması

k: Parametrelere ait sayısal değerlerin belirli kategorik gruplar arası dağılımını karşılaştırmak için Kruskal-Wallis H-Test kullanıldı

Karbamazepin kullanan 11 hastada serum ortalama Cu düzeyi 82.82±32.33 µg/dL, karbamazepin kullanmayan 54 hastada serum ortalama Cu düzeyi 101.59±30.67 µg/dL olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Cu 108.11±19.09 µg/dL olarak saptandı. Gruplar arası ortalama Cu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p=0.018) (Tablo 4.8).

Karbamazepin kullanan 11 hastada serum ortalama Zn düzeyi 60.13±23.61 ug/dl, karbamazepin kullanmayan 54 hastada serum ortalama Zn düzeyi 75.13±19.54 ug/dl olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Zn düzeyi 96.69±10.21 ug/dl olarak saptandı. Gruplar arası ortalama Zn düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0.001) (Tablo 4.8).

Levetirasetam	Sağlıklı (65)	Var (38)	Yok (27)	p-değeri
Cu	108.11±19.09	96.03±30.74	101.78±32.84	0.051 (k)
	107 (66-153)	91.5 (32-171)	99 (34-149)	
Zn	96.69±10.21	70.33±22.5	75.78±18.26	<0.001 (k)
	96.1(73.54-128.24)	72(20.04-110.9)	78.13(30.8-102.83)	

Tablo 4.9: Levetirasetam kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı gruplar arası Cu ve Zn değerlerinin karşılaştırılması

k: Parametrelere ait sayısal değerlerin belirli kategorik gruplar arası dağılımını karşılaştırmak için Kruskal-Wallis H-Test kullanıldı

Levetirasetam kullanan 38 hastada serum ortalama Cu düzeyi 96.03 ± 30.74 µg/dL, levetirasetam kullanmayan 27 hastada serum ortalama Cu düzeyi 101.78 ± 32.84 µg/dL olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Cu 108.11 ± 19.09 µg/dL olarak saptandı. Gruplar arası ortalama Cu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmemiştir ($p > 0.051$) (Tablo 4.9).

Levetirasetam kullanan 38 hastada serum ortalama Zn düzeyi 70.33 ± 22.5 ug/dl, levetirasetam kullanmayan 27 hastada serum ortalama Zn düzeyi 75.78 ± 18.26 ug/dl olarak saptandı. Sağlıklı gönüllü kişilerde serum ortalama Zn düzeyi 96.69 ± 10.21 ug/dl olarak saptandı. Gruplar arası ortalama Zn düzeyi istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 4.9).

	Mean±SD	Median (Min-Max)
ALT	27.23±22.34	19 (6-128)
AST	26.58±18.25	22 (11-117)
BUN	14.86±7.54	12.6 (6.07-47.6)
Ca	10.7±10.88	9.4 (8.1-97)
Hgb	13.13±2.84	12.9 (1-19.4)
K	4.61±4.36	4.06 (3.1-39)
Kreatinin	0.88±0.46	0.8 (0.56-4.2)
Na	137.8±3.85	138(123-144)
Plt	260.0±89.42	245 (37-522)
Wbc	10.97±4.74	9.5 (4.18-23.8)

Tablo 4.10: Bazı sayısal değişkenlerin dağılım istatistikleri Mean ± SD, Median (Min-Max) olarak gösterilmiştir.

Epileptik nöbet geçiren hastalara ait laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde; Hemogloblin değeri ortalaması 13.13 ± 2.84 g/dL, lökosit sayısı (WBC) $10.97 \pm 4.74 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit sayısı $260.0 \pm 89.42 \times 10^3/\mu\text{L}$, kan üre azot (BUN) 14.86 ± 7.54 mg/dL, kreatinin 0.88 ± 0.46 mg/dL, ALT 27.23 ± 22.34 IU/L, AST 26.58 ± 18.25 IU/L, sodyum (Na) 137.8 ± 3.85 mEq/L, potasyum (K) 4.61 ± 4.36 mEq/L, kalsiyum (Ca) 10.7 ± 10.88 mEq/L olarak hesaplandı (Tablo 4.10).

Parametre	Grup	n (%)
Nöbet Etiyolojisi	Kriptojenik	28 (%43.1)
	Semptomatik Fokal	32 (%49.2)
	İdiyopatik	5 (%7.7)
Uykuda Nöbet	Var	38 (%58.5)
	Yok	24 (%36.9)
	Bilinmiyor	3 (%4.6)
Ailede Epilepsi Öyküsü	Var	8 (%12.3)
	Yok	57 (%87.7)
Düzenli İlaç Kullanımı	Var	49 (%75.4)
	Yok	16 (%24.6)

Tablo 4.11: Bazı kategorik değişkenlerin dağılım istatistikleri (n (%))

Çalışmamızdaki hastaların nöbet etiyolojisinde 28'i (43.1%) kriptojenik nöbet, 32'sinde (49.2%) semptomatik fokal nöbet, 5'inde (7.7%) idiyopatik nöbet saptandı. Hastaların 38'inde (58.5%) uykuda nöbet gözlemlendi, 24'ünde (36.9%) uykuda nöbet saptanmadı. Epileptik nöbetlerin 8'inde (12.3%) ailede epilepsi öyküsü mevcut, 57'sinde (87.7%) aile de epilepsi öyküsü saptanmadı. Hastaların 49'unda (75.4%) düzenli ilaç kullanımı gözlenirken, 16'sında (24.6%) düzenli ilaç kullanım öyküsü yoktu (Tablo 4.11)

5. TARTIŞMA

Nöbet ve epilepsi sık görülen nörolojik bozukluklar arasındadır. Nüfusun yaklaşık %10'u yaşamları boyunca en az bir kez nöbet geçirmektedir [78].

Çalışmaların çoğu epilepsi insidansının hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde erkek cinsiyetinin kadınlara oranla hafifçe yüksek olduğunu ortaya koymaktadır [79-81]. Prischich ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %55.2'si erkek ve %44.8'i kadındı [82]. Kotsopoulos ve ark.'ları epilepsi insidansının kadınlarda erkeklerden daha düşük olduğunu bildirmiştir (sırasıyla %46.2 ve %50.7) [83]. Balal ve ark.'larının 2017 yılında ülkemizde yapmış oldukları bir çalışmada epilepsi tespit edilen hastaların %59,6 erkek, %40,4 ise kadındı [84]. Çalışmamızda epileptik nöbet geçiren hastanın %44.6'sı kadın, %55.3'ü erkek olup, elde ettiğimiz sonuçlar literatürdekiler ile benzerdi.

Epilepsi, gençlerde ve yaşlılarda pik yapar ve yaşa göre bimodal bir dağılım gösterir. Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artma eğilimindedir. Elli beş yaş ve üzeri hastaları içeren bir çalışmada epilepsinin prevalansı, 55-64 yaşındakiler için 1000'de 7 iken 85-94 yaşındakiler için 1000'de 12'ye yükselmiştir. [85] Yeni S. ve ark.'ları 2015 yılında yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 32.66 ± 12.23 (19-64) yıl bulmuştur [86]. Altunan B. ve ark.'ları 2020 yılında yapmış olduğu çalışmada fokal epilepsili hastalarda yaş ortalaması 36.5 ± 16.4 (15-78) yıl olarak saptanmıştır [87]. Demir A. ve ark.'ların çalışmasında hastaların ortalama yaşları 47 yıl olarak gözlenmiş [88]. Ayas Z. ve ark.'larının araştırmasında ise genel yaş ortalaması 50.71 ± 27.58 (1-102) yıl olarak gözlenmiş [89].

Çalışmamızda epilepsi hastalarında yaş ortalaması 43.75 ± 19.4 yıl olarak bulundu. Daha önce yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermekte olup, bu çalışmalarda pediatrik popülasyonun dahil edilmemesinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Epilepside nöbet çeşitlilikleri açısından birçok çalışma yapılmıştır. Prischich ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada vakaların %35,3'ünde jeneralize nöbetler, %64,7'sinde fokal nöbetler meydana geldiği gözlenmiştir [82]. Balal M. ve

ark.'ların çalışmasında tüm epileptik grup göz önüne alındığında, vakaların %63,4'ü fokal nöbet geçirirken, %36,6'sı jeneralize nöbet geçirmektedir [84]. Balcı B. ve ark.'ları çalışmasında en sık (%57,8) fokal nöbet, ikinci sıklıkta (%37,9) jeneralize nöbet saptanmıştır [90]. Sandra Kammerman ve ark.'ları araştırmalarında jeneralize nöbetlerin tüm nöbetlerin yaklaşık %40'ını oluşturduğu bildirilmiştir [25]. Çalışmamızda epileptik nöbet ile değerlendirilen hastaların %63.1'i fokal, %36.9'u jeneralize nöbeti. Fokal nöbet geçiren hastaların yaş ortalaması 48.6 ± 19.6 yıl saptandı ve %51.2'si erkekti. Jeneralize nöbet geçiren hastaların yaş ortalaması 35.3 ± 16.3 yıl idi ve bunların %62.5'i erkekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.009$). Jeneralize ve fokal nöbetlerin görülme sıklığı bizim çalışmamızda, literatürde taranan çalışmalarla benzerdi. Fokal epilepsilerin çoğu yapısal bir beyin anormalliğinin sonucu oluşmaktadır ve yetişkin başlangıçlı epilepsilerde sekonder nöbet oluşturacak sebepler oldukça fazla gözlemlendiğinden fokal nöbetlerle daha sık karşılaşabileceğimizi düşündük.

Son yıllarda epileptik hastalarda serum eser element konsantrasyonlarında bazı anormalliklerin epilepsi atak sebebi olabileceği yönündeki çalışmalar öne sürülmüştür. Düşük ve yüksek serum Cu seviyeleri ile epilepsi hastalarında nöbetlerin indüksiyonu arasında muhtemel bir ilişki olduğu düşünülmüştür [8, 91-94].

Nazıroğlu ve Yürekli serum bakır düzeyinin azalmasının epilepsi patogenezi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [95]. Abhijit Das ve ark.'ları yapmış olduğu çalışmasında serum Cu düzeyi $50 \mu\text{g/dL}$ 'nin altında olan hastalarda epilepsi gelişme riski serum Cu düzeyi 50 ila $140 \mu\text{g/dL}$ olan hastalara göre 14.73 kat daha fazla tespit edilmiştir ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir [68]. Rafal W. Wojciak ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada kontrol grubu ($110.4 \pm 14.14 \mu\text{g/dl}$) ile epileptik hastalar ($84.76 \pm 17.38 \mu\text{g/dl}$) karşılaştırıldığında, epileptik hastalarda toplam serum bakır konsantrasyonunun anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlenmiştir [6]. Saad ve ark.'ları dirençli jeneralize epileptik hastalar üzerinde bir çalışma yürütmüş ve kontrollere kıyasla hastalarda daha düşük serum bakır düzeyi tespit etmiştir [96].

Bizim çalışmamızda NG serum Cu düzeyi ortalaması SG'a göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,02$). FNG ve SG serum ortalama Cu düzeyi,

JNG'a oranla daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.003$). Serum Cu düzeyinde görülen düşük seviyeler, epileptogenezden sorumlu olduğu literatür verilerini destekleyen önceki çalışmalarla tutarlıdır. Çalışmamızda epileptik nöbetlerde Cu seviyesinin sağlıklı gönüllülere göre düşük olmasının nedeni fokal nöbetlerdeki Cu seviyesi değil jeneralize nöbetlerdeki düşük Cu seviyesinden kaynaklı olduğu görülmektedir.

Literatür verilerinde antiepileptik ilaçların neden olduğu eser elementlerdeki değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir [92]. Amene Saghazadeh ve ark.'ları epilepsi hastalarında bakır seviyelerinin değişkenlik gösterdiğini ve bazı antiepileptik ilaç türlerinin bu seviyeleri etkilediğini göstermiştir [11]. İlhan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada epileptik hastalarda ortalama saç Cu, Mg ve Zn seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak antiepileptik tedavi alan ve almayan epileptik hastaların saç Cu, Zn, Mg ve serum Mg ve Zn düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [97]. Sözüer ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada antiepileptik ilaç tedavisi alan epileptik hastalarda serum eser element değişikliği olduğu saptanmıştır. Karbamazepin veya valproik asit veya karbamazepin ve valproik asit kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda serum çinko ve bakır düzeyleri daha düşük bulunmuştur [98]. Hamed S. ve ark.'ları AEİ tedavisinden, karbamazepin ile tedavi edilen hastalar arasında önemli ölçüde daha düşük bakır seviyelerini bildirmiştir. Karbamazepin alımıyla bakır düzeyinde azalma olduğunu belirtmiş ve bu durumu karbamazepin alımı ile azalan bakırın safra yoluyla atılımının artmasına bağlamıştır [91].

Çalışmamızda AEİ tedavisi kullanan hastalarda serum Cu düzeyi ($95.38 \pm 31.27 \mu\text{g/dL}$), kullanmayan hastalarla ($110.54 \pm 30.66 \mu\text{g/dL}$) karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.009$). Aynı şekilde AEİ'lerden karbamazepin tedavisi kullanan hastalarda serum Cu düzeyi ($82.82 \pm 32.33 \mu\text{g/dL}$), kullanmayan hastalara oranla ($101.59 \pm 30.67 \mu\text{g/dL}$) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.018$). Levetirasetam kullanan hastalarda ise serum Cu düzeyi ($96.03 \pm 30.74 \mu\text{g/dL}$), kullanmayan ($101.78 \pm 32.84 \mu\text{g/dL}$) hastalara oranla düşük görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.051$). Çalışmamızda AEİ tedavisi (özellikle karbamazepin) alan hastalarda serum bakır seviyesi eski birçok çalışmalarla uyumlu bir şekilde düşük gözlemlendi. Levetirasetam tedavisi alan hastalarda da bakır seviyesi az da olsa düşük tespit edildi ancak bu

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumla alakalı literatürde yeterli verilere rastlanmadı.

Epilepsi ile eser elemnetler arasında en çok çalışma Zn ile yapılmıştır. Epilepsinin etyolojisini ortaya çıkarmak için pek çok çalışmada kontrol gurubuna kıyasla, epilepsi gurubunda düşük Zn seviyeleri görülmüştür [99, 100]. Epilepsi hayvan modelleri çinkonun nöbetten güçlü bir şekilde sorumlu olduğunu ve epileptik hayvanların beyin ve vücudundaki dağılımının yetersiz olduğunu göstermiştir. Bazı epileptik fare beyinlerinde nöbet sonrası beyindeki çinko konsantrasyonu, kontrol farelerinden önemli ölçüde düşük gözlenmiştir. Epileptik farelerin beyinlerinde, nöbet aktivitesi olasılığı çinko takviyesi ile azalırken, çinko eksikliği ile artmıştır [9]. Fukahori ve ark.'ları normal fizyolojik koşullar altında çinko ve diğer eser elementlerin nöronal uyarılabilirliği regüle ettiğini bulmuştur. Zn eksikliği olan farelerde artmış nöbet duyarlılığı rapor edilirken, Zn takviyeli farelerde bu duyarlılık azalmıştır. Yeterli çinko içeren farelerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir [101]. Wojciak ve ark.'ları tedavi edilmeyen epilepsili çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum çinko seviyeleri saptamıştır [6]. Aynı yaştaki sağlıklı çocuklara kıyasla jeneralize inatçı epilepsili çocuklarda serum çinko konsantrasyonlarında azalma da gözlenmiştir [96, 102]. Literatürde yapılan başka pek çok çalışmada serum Zn seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur [6, 96, 103, 104].

Çalışmamızda NG serum Zn düzeyi, SG'a göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). FNG serum Zn düzeyi (76.5 ± 19.37 ug/dl) ve JNG serum Zn düzeyinin (65.92 ± 22.02 ug/dl) her ikiside SG serum Zn düzeyi (96.69 ± 10.21 ug/dl) ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu gözlendi ($p<0.001$). Çalışmamızda sağlıklı gönüllü kişilere göre epileptik nöbet geçiren hastalarda serum çinko seviyesi düşük olup literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu saptandı. Epileptik nöbet ve çinko seviyesi arasında anlamlı bir ilişki vardı. Çinko seviyesinin farklı mekanizmalarla düşüklüğü SSS'i etkileyebileceği ve nöbet gelişimini provake edebileceği düşünüldü. Jeneralize nöbetlerde fokal nöbetlere oranla çinko seviyesi daha düşük gözlendi. Dirençli nöbetlerin başında jeneralize nöbet tipi gelmekte ve bu hastalarda eser element homeostazında bir bozukluğun rol alabileceği düşünüldü.

AEİ'lar farklı çalışmalarda çinko seviyesinden etkilenebileceği öne sürülmüştür. Prasad ve ark.'ları yaptığı bir çalışmada 200 epilepsi hastası sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha düşük serum çinko seviyesi tespit etmiştir. Ayrıca epilepsi hastaları; antiepileptik ilaçlara yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmış, AEİ'lara yanıt vermeyen hasta grubunun serum çinko düzeylerinin AEİ'lara yanıt veren gruba göre önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada idiyopatik inatçı epilepsi hastalarında düşük çinko seviyesi tespit edilmiştir [93]. Seven ve ark.'ları çalışmasında antiepileptik tedaviye yanıt vermeyenlerde düşük serum çinko seviyeleri bildirmiş ve serum çinko eksikliğinin idiyopatik inatçı epilepsi için nedensel bir faktör olduğunu iddia etmiştir [102]. Steidl ve ark.'ları 5 yıl boyunca AEİ ile tedavi edilen hastalarda serum Zn seviyesinde anlamlı düşüş bildirmiştir [105].

Çalışmamızda AEİ tedavisi kullanan hastalarda serum Zn düzeyi (70.82 ± 22.35 ug/dl), AEİ kullanmayan hastalarla (79.69 ± 11.44 µg/dL) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu saptandı ($p < 0.001$). Karbamazepin kullanan hastalarda da serum Zn düzeyi (60.13 ± 23.61 ug/dl), karbamazepin kullanmayan hastalara (75.13 ± 19.54 ug/dl) göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0.001$). Levetirasetam kullanan hastalarda serum Zn düzeyi (70.33 ± 22.5 ug/dl), SG serum Zn düzeyine (96.69 ± 10.21 ug/dl) göre anlamlı olarak düşük seviyede bulundu ($p < 0.001$). Elde ettiğimiz verilere göre epileptik nöbet geçiren ve AEİ tedavisi (özellikle karbamazepin, levetirasetam gibi) alan hastalardaki düşük serum çinko seviyesi literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak gözlenmiş olup, bu durum çinkonun epilepsi patogenezinde olduğu gibi antiepileptik tedavilerin patogenezinde de önemli bir rol aldığı sonucunu destekler niteliktedir. AEİ'lerden karbamazepin biotin barsaktan emilimini bozar, biyotin eksikliğinin ise çinko eksikliğine yol açtığını biliyoruz [106]. Dolayısıyla biyotin eksikliğine sekonder etki olarak Zn seviyesinde düşüklük olabileceğini düşündük. Levetirasetamın ise nöbet önleme mekanizmalardan biri olan GABAerjik reseptörlerde çinko fonksiyonunu antagonize ettiği bilinmektedir [106, 107]. Bu bilgiler ışığında levetirasetamın çinko düşüklüğü yapabileceğini düşündük.

6. SONUÇ

Epilepsinin kesin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak vücut elektrolitleri ve bazı eser elementlerin etyopatogeneze çok önemli bir rolü olduğu aşıkardır.

Çalışmamız epilepside nöbet esnasındaki eser elementlerin seviyesini inceleyen ilk araştırma niteliğindedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde;

- ✓ NG serum ortalama Cu ve Zn düzeyi, SG'a göre istatistiksel olarak anlamlı düşük seviyede olduğu saptandı ($p=0.02$, <0.001).
- ✓ JNG serum ortalama Cu düzeyi, FNG ve SG'a oranla istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu görüldü ($p=0.003$).
- ✓ FNG ve JNG serum ortalama Zn düzeyi, SG'a göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlendi ($p<0.001$).
- ✓ AEİ tedavisi kullanan hastalarda serum ortalama Cu ve Zn düzeyi, kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük seviyede olduğu saptandı ($p=0.009$, <0.001).
- ✓ AEİ tedavisi olarak sadece karbamazepin kullanan hastalarda serum ortalama Zn düzeyi, kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$).
- ✓ Levetirasetam tedavisi kullanan hastalarda serum ortalama Cu ve Zn düzeyi, kullanmayan hastalara göre az da olsa düşük tespit edildi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.051$).

Sonuç olarak nöbet esnasındaki bu eser element seviyeleri nöbetsiz tanıli hastalardaki seviyeler ile genel olarak benzer şekilde düşük bulundu. AEİ'ların eser elementler üzerine etkisi olduğu bizim çalışmamızda da desteklemektedir. Epilepsi tanıli ve AEİ kullanan hastaların tedavisinde çinko ve bakır gibi eser element desteğinin önemli olabileceğini ve bu durumla alakalı daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Beghi, E., *The Epidemiology of Epilepsy*. Neuroepidemiology, 2020. 54(2): p. 185-191.
2. TC Sağlık Bakanlığı, *Epilepsi Klinik Protokolü*. 2021. p. 1-41. www.saglik.gov.tr
3. James Bowman, F.E.D., Mark Spitz, *Epilepsy*. Encyclopedia Of Life Sciences 2001: p. 1-3.
4. Huff, J.S. and N.B. Fountain, *Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus*. Emerg Med Clin North Am, 2011. 29(1): p. 1-13.
5. Yasak, İ.H., *Epilepsi Hastalarında Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 Gen Polimorfizmi Ve Epileptik Atak Sirasında Ve Remisyon Dönemindeki Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 Enziminin Düzeyinin Araştırılması*. 2016: p. 1-4.
6. Wojciak, R.W., et al., *The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children*. Epilepsy Res, 2013. 104(1-2): p. 40-4.
7. Buhl, E.H., T.S. Otis, and I. Mody, *Zinc-induced collapse of augmented inhibition by GABA in a temporal lobe epilepsy model*. Science, 1996. 271(5247): p. 369-73.
8. Mathie, A., et al., *Zinc and copper: pharmacological probes and endogenous modulators of neuronal excitability*. Pharmacol Ther, 2006. 111(3): p. 567-83.
9. Takeda, A., et al., *Differential effects of zinc on glutamatergic and GABAergic neurotransmitter systems in the hippocampus*. J Neurosci Res, 2004. 75(2): p. 225-229.
10. Tokuoka, S., Fuchimoto, T. , Hiraoka, H. , Takashima, M. , Fujii, M. , Watanabe, M., *Neurochemical Considerations on the Alleviating Effect of Caudal Resection of the Pancreas on Epileptic Seizures; Relationship of Zinc Metabolism to Brain Excitability*. The bulletin of the Yamaguchi Medical School, 1967. 14(1).
11. Saghaazadeh, A., et al., *Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis*. Nutr Rev, 2015. 73(11): p. 760-79.
12. Magiorkinis, E., K. Sidiropoulou, and A. Diamantis, *Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity*. Epilepsy Behav, 2010. 17(1): p. 103-8.
13. Magiorkinis, E., K. Sidiropoulou, and A. Diamantis, *Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity*. Epilepsy & Behavior, 2010. 17(1): p. 103-108.
14. Korczyn, A.D., et al., *Epilepsy, cognition, and neuropsychiatry (Epilepsy, Brain, and Mind, part 2)*. Epilepsy & Behavior, 2013. 28(2): p. 283-302.
15. Lhatoo, S.D., et al., *Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures*. Epilepsia, 2016. 57(7): p. 1161-8.
16. Fisher, R.S., et al., *ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia, 2014. 55(4): p. 475-482.
17. Fisher, R.S., *Redefining epilepsy*. Curr Opin Neurol, 2015. 28(2): p. 130-5.
18. Fisher, R.S., et al., *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia, 2014. 55(4): p. 475-82.
19. Yeni S, B.İ., *S.N. Y. Epilepsi, epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri*, ed. E.E.N.T. İSTANBUL. 2018. 69–76.

20. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. Epilepsia, 2010. 51(4): p. 676-85.
21. Beghi, E., et al., *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure*. Epilepsia, 2010. 51(4): p. 671-5.
22. Berg, A.T., Shinnar, S., *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review*. Neurology, 1991. 41(7): p. 965-972.
23. Berg, A.T. and S. Shinnar, *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review*. Neurology, 1991. 41(7): p. 965-72.
24. Thijs, R.D., et al., *Epilepsy in adults*. Lancet, 2019. 393(10172): p. 689-701.
25. Thijs, R.D., et al., *Epilepsy in adults*. The Lancet, 2019. 393(10172): p. 689-701.
26. Richardson MP, C.D., Wehner T, *A Proposed Diagnostic Scheme For People With Epileptic Seizures And With Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. Epilepsia, 2010. 42(6): p. 796-803.
27. Shorvon, S., *The etiologic classification of epilepsy*. Epilepsia, 2011. 52(6): p. 1052-1057.
28. Panayiotopoulos, C.P., *Epileptic seizures and their classification*. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment, 2010. Second edition: p. 21-63.
29. Fiest K. M. , S.K.M., Wiebe S. , Patten S. B. , Kwon C. S. , Dykeman J. , et al, *Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies*. Neurology, 2017. 88: p. 296-303.
30. Olafsson E , et al., *Incidence and prevalence of epilepsy in rural Iceland*. Epilepsia, 1996. 37: p. 951-955.
31. Pitkanen, A., et al., *Epileptogenesis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015. 5(10).
32. Lukawski, K., et al., *Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies*. Pharmacol Rep, 2018. 70(2): p. 284-293.
33. Tekin Deniz, T.H.A., Saraymen Recep, *The Effects Of Antiepileptic Drugs On Serum And Hair Trace Element Levels*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2008. 61(2): p. 73-76.
34. Sahin, D., G. Ilbay, and N. Ates, *Changes in the blood–brain barrier permeability and in the brain tissue trace element concentrations after single and repeated pentylenetetrazole-induced seizures in rats*. Pharmacological Research, 2003. 48(1): p. 69-73.
35. Falco-Walter, J., *Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology*. Semin Neurol, 2020. 40(6): p. 617-623.
36. McNamara, J.O., *Cellular and molecular basis of epilepsy*. J Neurosci, 1994. 14(6): p. 3413-25.
37. McNamara, J.O., *Emerging insights into the genesis of epilepsy*. Nature, 1999. 399(6738 Suppl): p. A15-22.
38. Samuel, W., *The Epilepsies- goldman cecil medicine*. chapter 375, ed. 26. 2019. 2358-2370
39. Weber, Y.G., et al., *The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management*. Expert Rev Mol Diagn, 2017. 17(8): p. 739-750.

40. Marsan, E. and S. Baulac, *Review: Mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2018. 44(1): p. 6-17.
41. Bambal, G., Çakıl, D. , Ekici, F., *Epilepsi Oluşum Mekanizmaları*. Kanuralp Tıp Dergisi, 2011. 3(3): p. 42-45.
42. Balestrini, S., et al., *The aetiologies of epilepsy*. Epileptic Disord, 2021. 23(1): p. 1-16.
43. Fisher, R.S., et al., *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. 58(4): p. 522-530.
44. Mahamud, Z., et al., *Risk of epilepsy diagnosis after a first unprovoked seizure in dementia*. Seizure, 2020. 82: p. 118-124.
45. Fisher, R.S., et al., *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. Epilepsia, 2017. 58(4): p. 531-542.
46. Alarcon, G. and e. al., *Ictal Oroalimentary Automatisms with Preserved Consciousness Implications for the Pathophysiology of Automatisms and Relevance to the International Classification of Seizures*. Epilepsia, 1998. 39(10): p. 1119-1127.
47. Stafstrom , C.E., *The pathophysiology of epileptic seizures. A primer for pediatricians*. Pediatrics in review, 1998. 19(10): p. 342-351.
48. Goetz, C.G., Pappert, E. J. , *Textbook of Clinical Neurology*. 1st edition. Vol. 2. 1999. 1064- 1132.
49. Bradler, W.G., Daroff, R. B. , Fenichel, G. M. , Marsden, C. D., *Neurology in clinical practice*, 2000. 2: p. 1745-1779.
50. Marson, A., et al., *Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2005. 365(9476): p. 2007-2013.
51. Porter, R.J., et al., *Mechanisms of action of antiseizure drugs*. Handb Clin Neurol, 2012. 108: p. 663-81.
52. Benbadis, S.R., *Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies*. Epilepsia, 2005. 46 Suppl 9: p. 125-32.
53. Martin, H.B., Matthew, R. P. , Naif, Z. A. , *Toxicology And Therapeutic Drug Monitoring*. Therapeutic Drug Monitoring, 2022. Chapter 24: p. 347-386.
54. Perucca, E., *Treatment of epilepsy in developing countries*. BMJ, 2007. 334(7605): p. 1175-6.
55. Braunvald, E., Zipes, D. P. , Libby, P., *Textbook of cardiovascular medicine*, 2000. 6th edition: p. 679-684, 726-727.
56. Loscher, W. and M.A. Rogawski, *How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates*. Epilepsia, 2012. 53 Suppl 8: p. 12-25.
57. McNamara, J.O., Y.Z. Huang, and A.S. Leonard, *Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis*. Sci STKE, 2006. 2006(356): p. re12.
58. Sztajnkrycer, M.D., *Valproic acid toxicity: overview and management*. J Toxicol Clin Toxicol, 2002. 40(6): p. 789-801.
59. Stephen, L.J., et al., *Levetiracetam monotherapy--outcomes from an epilepsy clinic*. Seizure, 2011. 20(7): p. 554-7.
60. Coppola, G., et al., *Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy*. Expert Opin Pharmacother, 2017. 18(9): p. 925-936.

61. Zou, H., et al., *Neuroprotective, neuroplastic, and neurobehavioral effects of daily treatment with levetiracetam in experimental traumatic brain injury*. Neurorehabil Neural Repair, 2013. 27(9): p. 878-88.
62. Grunewald, R., *Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies*. Epilepsia, 2005. 46 Suppl 9: p. 154-60.
63. Sadock, B.J., et, al., *Anticonvulsants: Gabapentin, Topiramate, Tiagabine, Levetiracetam, Zonisamide, and Pregabalin*, in Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2009: p. 2965-3334.
64. Asconape, J.J., *Some common issues in the use of antiepileptic drugs*. Semin Neurol, 2002. 22(1): p. 27-39.
65. Shirzadi, M., et al., *Rash during lamotrigine treatment is not always drug hypersensitivity: A retrospective cohort study among children and adults*. Seizure, 2021. 89: p. 12-18.
66. Edinoff, A.N., et al., *Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention*. Psychopharmacol Bull, 2021. 51(2): p. 96-114.
67. Taneli, B., *Anadolu Toplumunda Çinko*. Ege Tıp Dergisi, 2005. 44(1): p. 1-10.
68. Das, A., et al., *Elevated Serum Lipid Peroxidation and Reduced Vitamin C and Trace Element Concentrations Are Correlated With Epilepsy*. Clin EEG Neurosci, 2019. 50(1): p. 63-72.
69. Akdeniz, V., Kınık, Ö. , Yerlikaya, O. , Akan, E., *İnsan Sağlığı ve Beslenme Fizyolojisi Açısından Çinkonun Önemi Akademik Gıda*, 2016. 14(3): p. 307-314
70. Noyan, B., *Sıçanlarda Pilocarpin ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Topiramate'in Antikonvulsan Etkileri* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2008. 34(2): p. 45-51.
71. Marangoz, C., Onar, M. K. , Tunalı, G. , Çelik, C. , *Epileptik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Çinko ve Bakır Düzeyi*. OMÜ Tıp Dergisi, 1992. 9(2): p. 102-107.
72. Morello, G., *Epilepsy*. Epilepsy and Behavior, 2020. 111: p. 1296-1307.
73. Sönmez, Y., *Epilepsi hastalarında eser element düzeyi, tiyol disülfid dengesi, hücre içi okside ve redükte glutatyon düzeylerinin değerlendirilmesi*. Ankara yildirim beyazıt üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, 2019. Yüksek lisans tezi: p. 2-18.
74. Hoffman, H.N., 2nd, R.L. Phyliky, and C.R. Fleming, *Zinc-induced copper deficiency*. Gastroenterology, 1988. 94(2): p. 508-12.
75. Laitinen, R., E. Vuori, and J. Viikari, *Serum zinc and copper: associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents. Cardiovascular risk in young Finns*. J Am Coll Nutr, 1989. 8(5): p. 400-6.
76. Ünalı, M., *Yöntem M. Biyokimya*. Aybil Dijital Baskı Sistemleri ve Matbaa, 2011: p. 86-105.
77. Adam, B., Yiğitoğlu, M. R. , *Tıbbi Biyokimya*. Noel Tıp Kitapevleri, 2012: p. 512-513.
78. Annegers, J.F., Akhan, G., *Epidemiology and genetics of epilepsy*. Neurologic clinics, 1994. 12: p. 15-29.
79. Benn, E.K., et al., *Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City*. Epilepsia, 2008. 49(8): p. 1431-9.

80. Christensen, J., et al., *Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark*. Epilepsy Res, 2007. 76(1): p. 60-5.
81. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and L.T. Kurland, *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984*. Epilepsia, 1993. 34(3): p. 453-68.
82. Prischich, F., et al., *High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon*. Epilepsy Res, 2008. 82(2-3): p. 200-10.
83. Kotsopoulos, I.A., et al., *Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures*. Epilepsia, 2002. 43(11): p. 1402-9.
84. Balal, M., Demir, T. , Aslan, K. , Bozdemir, H., *The determination of epilepsy prevalence in Adana City Center and relationship with sociodemographical factors*. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care, 2017. 11(1): p. 20-28.
85. de la Court, A., et al., *Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study*. Epilepsia, 1996. 37(2): p. 141-7.
86. Yeni S. N. , T., F. , Tonguç, Ö. , Azaroglu, E. , Bozok, N. , *Survey on Smoking, Consuming Alcohol, and using Illicit Drugs in Patients with Epilepsy*. Arch Neuropsychiatr 2015. 52: p. 354-358.
87. Altunan, B., Gündoğdu, A. A. , Unal, A., *Evaluation of Interictal Electroencephalography Findings in Patients with Focal Epilepsy: Does Secondary Bilateral Synchrony Play a Role on Seizure Frequency?* Epilepsi 2020, 2020. 36(3): p. 186-192.
88. Demir, B.A., Uslu, U. P. , Atasay, G. , Kılınçel, O. , Akkaya, C. , Bora, İ., *Evaluation of Life Quality in Epilepsy Patients and Review of Psychiatric Diagnosis*. Epilepsi 2018, 2018. 24(1): p. 21-26.
89. Ayas, Z.Ö., *Analysis of Neurological Disabilities of Patients Evaluated by a Health Committee*. Sakarya Tıp Dergisi, 2020. 10(3): p. 373-380.
90. Balcı, B.P., Mutlu, A. , Özer, F. , Çokar, Ö., *Epilepsy in the Elderly*. Türk Nöroloji Dergisi 2015. 21: p. 62-67.
91. Hamed, S.A., M.M. Abdellah, and N. El-Melegy, *Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients*. J Pharmacol Sci, 2004. 96(4): p. 465-73.
92. Verrotti, A., et al., *Photoparoxysmal responses in non-epileptic children in long-term follow-up*. Acta Neurol Scand, 2002. 105(5): p. 400-2.
93. Prasad, D.K., et al., *Association of serum trace elements and minerals with genetic generalized epilepsy and idiopathic intractable epilepsy*. Neurochem Res, 2014. 39(12): p. 2370-6.
94. Koyu, A., Akhan, G. , Koyuncuoglu, R. F. , *Tavşanlarda topikal penisilin uygulaması ile oluşturulandeneysel epilepsi sonucu beyin eser element değişiklikleri*. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg, 2004. 11(4): p. 10-13.
95. Naziroglu, M. and V.A. Yurekli, *Effects of antiepileptic drugs on antioxidant and oxidant molecular pathways: focus on trace elements*. Cell Mol Neurobiol, 2013. 33(5): p. 589-99.
96. Saad, K., et al., *Trace element, oxidant, and antioxidant enzyme values in blood of children with refractory epilepsy*. Int J Neurosci, 2014. 124(3): p. 181-6.

97. İlhan, A., Uz, E. , Kali, S. , Var, A. , Akyol, O., *Serum and hair trace element levels in patients with epilepsy and healthy subjects: does the antiepileptic therapy affect the element concentrations of hair?* Eur J Neurol, 1999. 6: p. 705-709.
98. Sozuer, D.T., et al., *The effects of antiepileptic drugs on serum zinc and copper levels in children.* J Basic Clin Physiol Pharmacol, 1995. 6(3-4): p. 265-9.
99. Andre, V.M., et al., *Interneurons, GABAA currents, and subunit composition of the GABAA receptor in type I and type II cortical dysplasia.* Epilepsia, 2010. 51 Suppl 3: p. 166-70.
100. Amiri, M., et al., *Serum trace element levels in febrile convulsion.* Biol Trace Elem Res, 2010. 135(1-3): p. 38-44.
101. Fukahori, M. and M. Itoh, *Effects of dietary zinc status on seizure susceptibility and hippocampal zinc content in the El (epilepsy) mouse.* Brain Res, 1990. 529(1-2): p. 16-22.
102. Seven, M., et al., *Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy.* Epilepsy Res, 2013. 104(1-2): p. 35-9.
103. Saboktakin, L., Barzegar, M. , Hagh Jo, A. G. , Emamalizadeh, M., *Study on serum Copper and Zinc level of children with epilepsy during long term therapy with anticonvulsants.* Life Sci J, 2012. 9: p. 1250-1254.
104. Armutcu, F., Ozerol, E. , Gurel, A. , Kanter, M. , Vural, H. , Yakinci, C. , et al., *Serum levels of zinc and copper in epileptic children during long-term therapy with anticonvulsants.* Biol Trace Elem Res, 2004. 102: p. 1-10.
105. Steidl, L., I. Tolde, and V. Svomova, *Metabolism of magnesium and zinc in patients treated with antiepileptic drugs and with magnesium lactate.* Magnesium, 1987. 6(6): p. 284-95.
106. AGHAMOLLAI, V., KHAN, Z. G. , MANESHI, A. , et al, *Role of zinc supplementation in the treatment of levetiracetam-induced hair loss: A case series.* Journal of Pharmaceutical Care, 2016. 4: p. 44-45.
107. Rigo, J.M., et al., *The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents.* Br J Pharmacol, 2002. 136(5): p. 659-72.

8.4. Son Beş Yılda Önemli Yayınlar

1. Taşlıdere B, Sonmez E, Özcan AB, Mehmetaj L, Keskin EB, Gulen B. Comparison of the quick SOFA score with Glasgow-Blatchford and Rockall scores in predicting severity in patients with upper gastrointestinal bleeding. Am J Emerg Med. 2021 Feb 15;45:29-36
2. Taşlıdere B, Mehmetaj L, Özcan AB, Gülen B, Taşlıdere N. Melkersson-Rosenthal Syndrome Induced by COVID-19. Am J Emerg Med . 2021 Mar;41:262.e5-262.e7.
3. Kahraman H., Taşlıdere B., Mehmetaj L., Sönmez E., -Asetolozamid Sonrası Gelişen Non-Hepatik Hiperamonyemi-, 17. Ulusal Acil Tıp Kongresi, Antalya, Türkiye, 14 - 17 Ekim 2021, Ss.160-161
4. AS Çalış, E Kaya, L Mehmetaj, B Yılmaz. Abdominal palpation and percussion maneuvers do not affect bowel sounds. Turk J Surg. 2019; 35: 309-313
5. Atsız A. , Özatak A. T. , Mehmetaj L. , Cıdık H. E. , İbrahimov E. , Taşlıdere B. , Sönmez E. , Düşük Enerjili Travma Sonrası Servikal Subluksasyon Ve Prevertebral Hematom-, 17. Ulusal Acil Tıp Kongresi, Antalya, Türkiye, 14 - 17 Ekim 2021, Ss.165
6. Taşlıdere B. , Gülen B. , Mehmetaj L. , Sönmez E. , Metin H. , -Acil Serviste İzole İnternükleer Oftalmopleji Tanısı-, XV.Ulusal Acil Tıp Kongresi, 6th Intercontinental Emergency Medicine Congress, 6th International Critical Care and Emergency Medicine Congress 25 - 28 Nisan 2019 ANTALYA, Antalya, Türkiye, 25 April 2019, no.5, ss.3
7. Mehmetaj L. , Ugur Y., Taşlıdere B. , Sönmez E., Cander B., Neutropenia Included by Medications Used in Psychaitric Treatment: A Case Report. Eurasian Journal of Toxicology. 2022; 4(2):57-58

9.3. EK-3: Etik kurul kararına ilişkin belgeler (devamı)

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.06.2022-67541



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-67541
Konu : Etik Kurul Dilekçe Değerlendirmesi
Bahadır TAŞLIDERE

23.06.2022

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TAŞLIDERE

2019/337 numaralı "Primer ve Sekonder Epilepsi Patofizyolojisinde Çinkonun Yeri" başlıklı çalışma adı değişikliği dilekçe başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 14.06.2022 tarihli, 13 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında değerlendirilmiş olup çalışmanın yeni adı "Epileptik Nöbet Sırasında Ölçülen Çinko ve Bakır Düzeylerinin Değerlendirilmesi" şeklinde güncellenmesi mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Değerlendirme Kodu : BSV4CN97U2 Pın Kodu : 14452

Belge Takip Adresi : <https://belge.gov.tr/belgeTakip?K=5394&Id=BSV4CN97U2&Se=67541>

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adres: Mecidiyeköy Mahallesi (Nispetiye Çukukası)

Fatih/İstanbul

Tel: 0212 521 23 88 Faks: 0212 521 23 36

e-Posta: info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi: www.bezmialem.edu.tr

Belge için Gözetilici

Uzman Yardımcısı



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.