



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TRAVMATİK BEYİN HASARI İLE BAşVURAN HASTALARDA
ANTİEPİLEPTİK TEDAVİLERİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Oğuz Demiroğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2022



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TRAVMATİK BEYİN HASARI İLE BAŞVURAN HASTALARDA
ANTİEPİLEPTİK TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Oğuz Demiroğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nihal Olgaç Dündar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2022

TEŞEKKÜR

Saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Nihal Olgaç Dündar'a

Yardımcı araştırmacılarım Doç. Dr. Atilla ERSEN, Uzm. Dr. Yiğithan Güzin'e

Asistanlık eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim, desteklerini asla esirgemeyen tüm hocalarıma,

Eğitim hayatımın ilk gününden son gününe kadar hep arkamda hissettiğim annem, babam ve kız kardeşime,

En zor ama en güzel günleri beraber geçirdiğim tüm çalışma arkadaşlarıma, sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Oğuz Demiroğlu

MAYIS/2022

İZMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	4
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	5
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 Epidemiyoloji.....	11
2.2 PatogeneZ.....	12
2.2.1 Primer Hasar.....	12
2.2.2 Sekonder Hasar.....	12
2.3 Uzun dönem izlem.....	14
2.4. Posttravmatik Nöbetler ve Posttravmatik Epilepsi.....	14
2.4.1.Tanımlamalar.....	15
2.5.Risk Faktörleri.....	15
2.6.Posttravmatik Epilepsi.....	15
2.7.Posttravmatik nöbetlerin yönetimi ve tedavisi.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1.Araştırma Tipi, Yeri,Zamanı.....	21
3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	21
3.3.Dahil etme ve dışlama kriterleri	21
3.4.Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı.....	21
3.5.Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	22
3.6.İstatistiksel Analiz.....	22
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇLAR.....	43
7.KAYNAKLAR.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

AEİ: Antiepileptik ilaç

EEG: Elektroensefalografi

KİB: Kafa içi basıncı

PTE: Posttravmatik epilepsi

PTN: Posttravmatik nöbet

TBH: Travmatik Beyin Hasarı

TBHKC: Total beyin hasarı klinik ciddiyeti

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 1.....	Yaş-Cinsiyet dağılımı
Tablo 2.....	Total Beyin hasarı klinik ciddiyeti dağılımı
Tablo 3.....	Başvuru anındaki klinik özelliklerin dağılımı
Tablo 4.....	Anormal beyin görüntüleme bulgularının dağılımı
Tablo 5	Akut semptomatik nöbet geçirme zamanı dağılımı
Tablo 6.....	Yaşa göre başvuru klinik bulgularının dağılımı
Tablo 7.....	Profilaktik ilaç kullanımının morbiditeye etkisi
Tablo 8.....	TBHKC'ne göre profilaktik ilaç başlama dağılımı
Tablo 9.....	Profilaktik ilaç kullanımı ve ilaç seçiminin karşılaştırılması
Tablo 10.....	Profilaktik ilaç kullanımının EEG bulgularına etkisinin değerlendirilmesi
Tablo 11.....	Yaş ve diğer klinik bulguların ilişkisinin değerlendirilmesi
Tablo 12.....	Başvuru anında GKS ve akut semptomatik nöbet zamanı ilişkisi
Tablo 13.....	Başvuru anında GKS ve PTE gelişiminin ilişkisi
Tablo 14.....	Başvuruda GKS 8 altında veya üstünde olmak ve PTE gelişimi ilişkisi
Tablo 15.....	Anormal görüntüleme bulguları ve PTE gelişimi ilişkisi
Tablo 16.....	Gruplandırılmış anormal görüntüleme bulguları ve PTE gelişimi ilişkisi
Tablo 17.....	Akut semptomatik nöbet zamanı ve PTE gelişimi ilişkisi
Tablo 18.....	Akut semptomatik nöbet zamanı ve diğer klinik bulguların ilişkisi
Tablo 19.....	Profilaktik antiepileptik tedavinin PTE gelişimi ile ilişkisi
Tablo 20.....	Antiepileptik ilaç seçiminin PTE gelişimine etkisi
Tablo 21.....	Antiepileptik ilaç seçiminin nöbet tekrarına etkisi
Şekil 1.....	Başvuruda GKS 8 altında veya üstünde olmanın PTE gelişimine etkisi

ÖZET

TRAVMATİK BEYİN HASARINDA ANTİEPİLEPTİK TEDAVİ SEÇİMİNİN PROGNOZA ETKİSİ Dr. Mehmet Oğuz Demiroğlu, İzmir, 2022

Amaç: Bu çalışmanın amacı Travmatik beyin hasarı ile çocuk acile başvuran hastalara başlanan antiepileptik tedavilerin etkinliğini ve ilaç seçiminin uzun dönem prognoza etkisini incelemektir.

Metot: Bu araştırma tek merkezli kesitsel tipte bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine 2015-2021 yılları arasında başvuran hastalar değerlendirilerek gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda kafa travmasıyla başvuran en az 5000 hastanın klinik verileri incelenmiş, orta ve ağır beyin hasarlı hastalar seçilmiş ve klinik verileri toplanmıştır. Belirtilen tarihler arasında çalışma kriterlerini karşılayan ve takipli 126 olgunun başvuru anındaki ve uzun dönem klinik izlemlerindeki bulguları incelenmiştir. Çalışmamızda profilaktik antiepileptik ilaç kullanımı ve intrakraniyal görüntüleme bulgularının PTE gelişimine etkisi, uzun dönemde EEG bulgularına etkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 2015-2020 yılları arasında travma sonrası nöbet geçiren, en az 2 yıl takip edilen 126 hasta dahil edildi. Yetmiş yedisi erkek (%61,1) , 49'u kız (%38,9) idi. Hastaların 84'ü (%66,7) düşme, 30'u (%23,8) trafik kazası, 12'si (%9,5) diğer nedenler ile başvurdu. Yüzyirmialtı hastanın 18(%14.3)'i amnezi, 48(%38.1)'inin fokal nörolojik bulgu, 45(%35.7)'inin bilinç kaybı ve 15(%11.9)'inin KİBAS bulguları saptandı. PTE gelişimine etki eden faktörler araştırıldığında sadece akut semptomatik nöbet zamanı, morbidite gelişimine etki ettiği görüldü (p=0,001). Nöbet tekrarını engellemede levetirasetam, fenitoine göre üstün bulunsa da (P=0,003) antiepileptik seçiminin PTE gelişimine etkisi olmadığı görüldü (p=0,803).

Sonuç: TBH'li çocuklarda epilepsi gelişiminin önemli nedenlerinden biridir. Travma sonrası profilaktik antiepileptiklerin kullanımı nöbet gelişimi ve nöbet tekrarının önleminde etkili olsa da, PTE gelişimini önlemediği literatür ile benzer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: travmatik beyin hasarı, epilepsi, posttravmatik epilepsi

ABSTRACT

THE EFFECT OF ANTIEPILEPTIC TREATMENT SELECTION ON PROGNOSIS IN TRAUMATIC BRAIN INJURY, Mehmet Oguz Demiroglu, MD., Dissertation, İzmir, 2022.

Aim: The aim of this study is to examine the effectiveness of antiepileptic treatments initiated in patients admitted to the pediatric emergency department with traumatic brain injury and the effect of drug selection on long-term prognosis.

Method: This research is a single-center, cross-sectional study, and it was carried out by evaluating the patients who applied to the Pediatrics Clinic of Health Sciences University (SBU) Tepecik Training and Research Hospital between 2015-2021. In our study, the clinical data of at least 5000 patients were examined, patients with moderate and severe brain damage were selected and their clinical data were collected. Between these dates, the findings of 126 patients who were followed up at the time of admission and in their long-term clinical follow-up were examined. In our study, the effects of prophylactic antiepileptic drug use and intracranial imaging findings on the development of PTE and the long-term effects on EEG findings were investigated.

Results: Of our patients 77 (61.1%) were boys and 49 (38.9%) were girls. Of the patients, 84 (66.7%) were admitted due to falls, 30 (23.8%) traffic accidents, and 12 (9.5%) other reasons. Of 126 patients, 18 (14.3%) had amnesia, 48 (38.1%) had focal neurologic findings, 45 (35.7%) had loss of consciousness, and 15 (11.9%) had CRPS findings. When the factors affecting the development of PTE were investigated, only acute symptomatic seizure time was found to affect the development of morbidity ($p=0.001$). Although levetiracetam was found to be superior to phenytoin in preventing seizure recurrence ($P=0.003$), it was observed that the choice of antiepileptic had no effect on the development of PTE ($p=0.803$).

Conclusion: It is one of the important causes of the development of epilepsy in children with TBH. Although the use of prophylactic antiepileptics after trauma is effective in the development of seizures and the prevention of seizure recurrence, it has been found similar to the literature that it does not prevent the development of PTE.

Keywords: Traumatic brain injury, epilepsy, post-traumatic epilepsy

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuk hasta kabul eden kliniklerde kafa travması sonrası travmatik beyin hasarı tanısıyla çok sayıda hasta takip edilmektedir. Travmatik beyin hasarı (TBH) eksternal veya penetran yaralanmaların beyni etkilemesi sonucu oluşur. Çocukluk döneminde acil servis başvurusu ve hastane yatışlarının önemli mortalite ve morbiidite nedenlerinden olup sadece Amerika'da yılda ortalama 500 bin çocuğun etkilendiğini bildirilmektedir. (1)

Bu hastalarda kısa ve uzun dönemde solunumsal, nörolojik, psikolojik, psikososyal ve mental bozukluklar gibi birçok sistemi tutan hastalıklar daha sık gözlenir. (2-4)

TBH'nın yaralanma şekli çok değişkenlik gösterebilir; hafif bir darbeden beyin parankim hasarına, kanama veya ödeme yol açabilecek ciddi penetran bir yaralanmaya kadar olabilirken klinik spektrumu da hasarlanma mekanizmasına, ciddiyetine ve altta yatan patofizyolojiye göre çok geniş bir yelpazede olabilir. (5)

Bu hastalar için travmatik beyin hasarı şiddetine göre bir takım skorlamalar mevcuttur. Takibinde multidisipliner yaklaşım önemli olup bazı hastalara epileptik nöbet nedeniyle antiepileptik tedavi başlama gereksinimi olmaktadır.

Tüm yaş gruplarında TBH sonrası akut semptomatik nöbetler ve post-travmatik epilepsi (PTE) gelişim riskinin artışı, bilinen bir komplikasyondur; tahmini %5-21 çocuk post-travmatik nöbet (PTN) geçirmektedir ve bunlardan %32-40 kadarında da nöbet tekrar etmektedir. (4,6) PTE genel popülasyondaki semptomatik nöbetlerin %20'sini ve tüm nöbetlerin %5'ini oluşturur. (7)

Her ne kadar hasarlanmanın ciddiyeti, erken yaş, intrakraniyal etkilenimin derecesi, nöbetin kısa dönemde ortaya çıkması gibi bazı risk faktörleri nöbetler ve PTE gelişimi için tanımlansa da halen net ilişkisi ortaya konamamıştır. (4) Nöbetler sadece erken dönem morbidite ve mortaliteye neden olmaz, aynı zamanda TBH'dan yıllar sonra da artmış ölüm oranları ile ilişkilidir. Ayrıca TBH sonrası nöbet profilaksisinde antiepileptik kullanımı ve nöbet yönetiminde ilaç etkinliği halen belirsizliğini korumaktadır. (4,8) TBH sonrası antiepileptik tedaviler içinde en sık kullanılan ilaçlar levetirasetam ve fenitoindir. (8,9) Bu ilaçlar arasında uzun dönem izlemde tedavi başarısı ve komplikasyonlar açısından literatürde bir konsensus yoktur.

Biz travmatik beyin hasarı ile başvuran hastalardan antiepileptik tedavi başlananların özelliklerini, antiepileptik tedavi seçimi ve tedavi etkinliğini, bu seçimin prognoza etkisini değerlendirmeyi ve tedavi seçimine katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Travmatik Beyin Hasarı çocuklarda sık görülen, mortalite ve morbiditeye sebep olan, önemli başvuru sebeplerinden biridir. Beyin hücreleri hipoksi, iskemi, hipoglisemi, enfeksiyon, kanama ve travma gibi durumlardan belirgin olarak etkilenirler. Beyne giden kan akımındaki azalma ciddi beyin hasarına neden olabilir. Beynin kapalı bir kutu içerisinde yer alması, alan darlığı nedeniyle genişlememesi, zor ulaşılabilirliği ve müdahalenin gecikmesi sonucu ölümcül sonuçlar doğurması; travmatik beyin hasarını çocuk acil, çocuk nöroloji, çocuk yoğun bakım ve beyin cerrahisi hekimlerini zorlayan konulardan birisi haline getirmektedir. (10)

Hastalar şiddetine göre acil serviste, servislerde veya yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavi edilmektedir. Erken dönemde hastaların dolaşım ve solunum problemlerinin yanında santral sinir sistemi etkilenmesine bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bunların önemli bir bölümünü de tetiklenen nöbetler oluşturmaktadır. Hastalarda erken dönemde travma sonucu tetiklenmiş nöbetler ve devamında da tetiklenmemiş nöbetler gözlenmektedir. Epilepsi, travmatik beyin hasarının bütün yaş gruplarında bilinen bir komplikasyonudur. (11,12)

Hastaların hem ilk başvuru, operasyon ve servis takipleri hem de uzun dönemde takipleri göz önüne alındığında ülkelerin ekonomilerine ağır bir yük yüklediği görülmektedir. Gerek vaka fazlalığı gerekse tedavi ve izlemedeki komplikasyonlar ve yüksek ölüm oranı göz önünde bulundurulduğunda kafa travmasında doğru müdahalenin önemi büyüktür.

Son yıllarda kafa travması skorlamaları uluslararası kılavuzlar ile değerlendirilerek standardize edilmiştir. Buna göre bir çok skorlama elde edilmiş olup kafa travması şiddetini belirlemede kullanılmaktadır. Travmatik beyin hasarı derecelendirmesi en çok Glasgow koma skorlamasına göre yapılır. (10)

1- Hafif TBH: GKS=13-15, 30 dk'dan az bilinç bulanıklığı ve negatif görüntüleme

2-Orta TBH: GKS=9-12, 30 dk-24 saat arası bilinç bulanıklığı, pozitif ya da negatif beyin görüntüleme

3-Ağır TBH: GKS=3-8, 24 saatten fazla bilinç bulanıklığı, kontüzyon, hematom ya da kafa tabanı fraktürü

Hafif beyin travması; kafa travmalarının %70-80'ini oluşturur. GKS 13-15 arasındadır. GKS 13 olan hafif beyin travmalı hastalarda, bilgisayarlı beyin tomografisinde (BT) %38 patolojik bulgu saptanmış, bunların %8'ine cerrahi uygulandığı bildirilmiştir. (13) Tanısı

klirik ile konur. Genel olarak GKS 14-15/15, geçici hafıza kayıpları, travma anında somnolans, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu ile beraber olan kafa travmasıdır. Hafif beyin travmalarında hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitler görülmez.

Orta şiddette beyin travması; GKS 9 ile 13 arasında değişir. Bu hastalar komatöz değildir. Ancak göz açmada, konuşmada veya komutları izlemede yetersizlik tanımlanmıştır. Orta ciddi kafa travmalı hastalar kafatası kırıklarını içerirler, beyin parankiminde kontüzyon, lacerasyonları ve ayrıca diffüz aksonal yaralanmayı içerirler. İntrakraniyal basınç artışı ve epidural ve subdural hematomlar gibi sonraki komplikasyonların riski artmıştır. Sonuçta bu hastalar dikkatli araştırmayı gerektirirler, sonraki izlemleri yoğun bakım ünitesinde olmalıdır. Klinik prognozları genellikle iyidir; fakat iyileşmede sıklıkla tanımlanan sekeller ile komplikedir.

Ciddi beyin travması; Giriş GKS 8 ve daha düşük olan hastalardır. Bu hastalar komatöz olarak göz önünde tutulur. Erken dönemde doğru klinik teşhis ile GKS belirlenerek en iyi şekilde sınıflandırılabilir. GKS 3 ve 4 olan hastalar kritik yaralanmalı hastalar olarak tanımlanır, bunlar GKS 5 ve 8 olanlara göre daha kötü prognoza sahiptirler. (14)

2.1.Epidemiyoloji:

Kafa travması önemli tıbbi ve sosyoekonomik problemlere neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kafa travmalarının yıllık görülme sıklığı yaklaşık 100 000’de 230’dur. (95) Ancak bu sayılar muhtemelen kafa travmalarının gerçek sıklığını yansıtmamaktadır. Çünkü bu oranların belirlenmesinde, genellikle hastaneye yatırılan kafa travmalı hastalar esas alınır. Diğer bir ifadeyle epidemiyolojik raporlarda, hastaneye başvurmayan minör kafa travmalı ya da kaza sırasında veya hastaneye getirilirken ölen kafa travmalı hastalar dikkate alınmamış olabilir. (15)

Kafa travmaları en çok 5 yaş altı ve 15 yaş üstü çocuklarda görülür. Erkeklerdeki sıklık oranı, kadınlardakinin yaklaşık iki katıdır. Pediatrik yaş grubunda yüksekten ve bisikletten düşmeler, erişkin yaş grubunda saldırılar, intihar girişimleri, spor ve iş kazaları da diğer önemli nedenleri oluşturmaktadırlar. Kafa travmalarının yaklaşık yarısının nedeni; motorlu araç kazaları, bisiklet kazaları veya yaya-arac kazalarıdır. Düşme kazaları kafa travmalarında en yaygın ikinci nedendir (%20-30) ve çoğunlukla küçük çocuklarda görülür. (16,96)

2.2.Patogenezi

Kafa travması sonrası iki tip lezyon gerçekleşebilir.

Primer lezyonlar: Olayın olduğu anda beyin hücrelerinde gerçekleşen harabiyettir. Bunlar diffüz veya fokal nöral ve nörogial hücre harabiyeti, laserasyonu ve kontüzyonları kapsar.

Sekonder lezyonlar: Primer hasar sonrası ödem, iskemi, hipoksemi gibi nedenlerle oluşan ikincil hasardır.

2.2.1Primer Hasar

Travma anında oluşan olayları kapsar (skalp yaralanması, kafatası kırığı, kontüzyon ve beyin laserasyonu, diffüz aksonal hasar, intrakranial kanama). Travmanın sonrasında beyin yaralanmasına sebep olan en büyük faktör travma ile kafadaki hareket hızının ani olarak değişmesidir. Darbe sırasında beyin ve ilişkili yapıların harabiyetine herhangi biri ileri derecede katkıda bulunabilen en azından dört ayrı faktör vardır. Bunlar; darbenin skalp, kafatası, dura ve altındaki beyine olan lokal etkileri, kafatasının içeri çökerek kuvvetin intrakranial kapsama iletilmesinden kaynaklanan intrakranial basınç dalgasının etkileri, genellikle beyin dokusunda rotasyonel komponentleriyle etkili olan akselerasyon veya deselerasyonun etkileri ve son olarak da kafa travmasına genellikle eşlik eden subaraknoid kanamanın etkileridir. (17,94)

2.2.2.Sekonder Hasar

Sekonder hasar, primer travmaya cevap sonrası gelişen kafa içi basınç (KİB) artışı, hipoksi/iskemi, beyin ödemi ile görülebilen birçok fizyopatolojik olayı takiben gelişen beyin harabiyetidir. Sıklıkla sekonder hasar saatler ya da günler içinde hastanın kliniğinde bozulmaya sebep olur ve bu hastaların %25'i kaybedilir. (18)

Klinikte; arteriyel hipotansiyon, hipoksi, infeksiyon, artmış vücut ısı ve nöbetler gibi komplikasyonların asıl nedeni ise gecikmiş beyin hasarıdır. Yaralanmayı takiben nekroz, mikrohemoraji, aksonal yaralanma, apoptoz, demiyelinizasyon, mikroglioz, inflamasyon ve oksidatif stres ve daha sonraki devre değişikliklerine katkıda bulunabilecek nörodejenerasyon, rejenerasyon, revaskülarizasyon ve yeniden şekillenmenin sonraki aşamalarını içeren bir dizi süreç vardır. Beyin hasarı, gecikmiş hücre ölümü ve moleküler kayıplardır ve bu kısır bir döngü şeklinde beyin hasarını arttırır. Bu özellikle beyin ödemi ve serebral iskemi ile birliktedir. En önemli klinik belirti ise genellikle artmış intrakraniyal basınçtır. Bu karışık süreç son zamanlarda monitörizasyon tekniklerinde gelişmeler ve patofizyoloji ile anlaşılır bir

hale gelmiştir. Ölümcül seyreden kafa travmalarında, elde edilen histopatolojik bulgular sekonder hasarın ağırlıklı olarak iskemik sürece sekonder olduğunu gösterir. Sekonder hasarın sonuçları ise travmanın şiddetine ve lokalizasyonuna bağlıdır. (19)

Kemirgen modelleri üzerindeki çalışmalar, epileptojenik süreçler yaşadığı bilinen deneysel deneklerin TBH ve PTE arasındaki nedensel ilişkinin, PTE'nin patofizyolojik mekanizmalarının, PTE biyobelirteçlerinin doğrulanması ve uygulanmasının ve PTE tedavilerinin değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. (20) Hayvan çalışmalarında sıvı perküsyon yaralanması, kontrollü kortikal etki, penetran ve künt kontrollü travma yaratma gibi yöntemler kullanılır ve bunların TBH sonrası PTE gelişiminde biyobelirteçler ve prediktif faktörler hakkında bilgi vermesi amaçlanır. (21)

TBH'yi takiben glial hücre ve sitokin tepkisi gözlenir. Epileptogenez için en çok çalışılan biyobelirteçlerden biri, merkezi sinir sisteminde aktive edilmiş mikrogliya ve astrositlerin yanı sıra çevrede makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-1beta'dır (IL-1b). (22,23) TBH'yi takiben, yaralanmış doku, merkezi sinir sistemi mikrogliya aktivasyonuna ve ayrıca IL-1b işleme ve salıverilmesine aracılık eden hücre dışı adenosin trifosfatı artırır. (24,25) Önceki çalışmalar, TBH'den sonraki bir yıla kadar IL-1b ekspresyonu, mikrogliyal aktivasyon ve hücre ölümünün arttığını bildirmiş olup, bu, IL-1b'nin PTE riskini kolaylaştıran ve sürdüren kronik inflamasyonun yararlı bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. (26-28) TBH'yi takiben artan IL-1b üretimi, epileptogeneze potansiyel olarak katkıda bulunan Ca^{+2} , glutamaterjik ve GABAerjik mekanizmalar yoluyla merkezi sinir sistemi hipereksitabilitesini ve eksitotoksisiteyi artırır. (29) Eksojen IL-1b uygulaması, kemirgen modellerinde çeşitli prokonvülsan ilaçlar tarafından indüklenen nöbet aktivitesini artırır. (22)

2.3.Uzun dönem izlem

Pediyatrik hasta profilinde kafa travması ve travmatik beyin hasarını ele aldığımızda ilk başvuru ve tedavi sırasında mortalite, devamında diğer komplikasyonlar önümüze çıkmaktadır. Özellikle travmatik beyin hasarının en önemli sonuçlarından biri olan nöbetler kafa travması sonrası çeşitli dönemlerde meydana gelebilmektedir. Konvülsiyonlara erken dönemde müdahale etmek ya da konvülsiyon gelişme ihtimalini erken tahmin etmek hastaların uzun dönem sonuçlarına baktığımızda tedavideki başarıyı ve hastanın hayat kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Tıpta görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle

hastaların kafa travması sonrası beyin hasarını değerlendirmek daha kolay hale gelmiştir. TBH sonrası izlemlerde beyin hasarının sonuçları değerlendirildiğinde genetik ve hormonal faktörlerin prognoza etki ettiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Örnek olarak bir çalışmada TBH geçiren kadınların erkeklerle kıyaslandığında östrojenin nöroprotektif etkisi nedeniyle daha iyi prognoza sahip oldukları bildirilmiştir. (30-33) Bu bilgi bazı hayvan çalışmaları ile de desteklenmiştir. Berry ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada östrojen ve testosteronun PTE gelişimine etkisini araştırmışlar ve östrojenin PTE gelişiminde koruyucu rolü olduğunu saptamışlardır. (30-33,35)

2.4.Posttravmatik Nöbetler ve Posttravmatik Epilepsi

Posttravmatik nöbetler travmatik beyin hasarının sık rastlanan bir komplikasyonudur. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %20'sinde görülür ve %25-50 arasında tekrarlayan nöbetlerle seyreder. (36) Sekonder beyin hasarına neden olan intrakranial basınç artışı ve metabolik bozukluklar (hipoksi, hipoglisemi, elektrolit bozuklukları vs.) konvülziyonlara sebep olmaktadır. (37-39) Çocuk YBÜ' de izlenen hastaların bir çoğu nonkonvülzif nöbetler geçirmektedir. Bu da orta ve ağır travmatik beyin hasarlı hastaların sürekli EEG ile izlenmesinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. (40-45)

2.4.1.Tanımlamalar:

- 1-** Hemen geçirilen nöbetler (travma sonrası ilk 24 saat)
- 2-** Erken nöbetler (travma sonrası 24 saat-7 gün arası geçirilen nöbetler)
- 3-** Geç nöbetler (travma sonrası 7 günden sonra geçirilen nöbetler)

2004'te yapılan bir araştırmada yoğun bakımda intraserebral hemoraji, subaraknoid hemoraji, iskemik süreçleri içeren çeşitli TBH vakalarında %19 oranında nöbete rastlanmıştır bunun da %92'sinin nonkonvülzif nöbetler olduğu görülmüştür. (41) Orta veya şiddetli TBH sonrası erken posttravmatik nöbetlerin insidansı %22'dir ve yarısından fazlası konvülzif değildir. (5) Erken konvülzif veya konvülzif olmayan posttravmatik nöbetleri olan hastalara hemen AEİ başlanmalıdır. Travma sonrası Status Epileptikus gelişen hastalar Status Epileptikus

protokolüne göre tedavi edilmelidir. Erken travma sonrası nöbetlerden sonra AEİ tedavisinin süresi tipik olarak en az 3 ila 6 aydır. (46)

2.5.Risk Faktörleri:

Posttravmatik nöbetler için daha önce belirlenen risk faktörleri; kafa travması şiddeti, küçük yaş, intraserebral hematom, subdural hematom, difüz serebral ödem, deplase/lineer kafatası kırığı başlıklarını içerir. Bu maddeler yapılan çalışmalarda konvülsif nöbetler göz önüne alınarak belirlenmiştir. Daha yüksek oranda görülen nonkonvülsif nöbetlerin risk faktörlerini belirlemek ise daha önemlidir. (10) Nonkonvülsif nöbetlerin daha yüksek oranda görülmesi üzerine nörokritik multidisipliner yoğun bakım topluluğu hasta monitörizasyonunda EEG'nin mutlaka bulundurulması gerektiğini açıklamıştır. (45)

Sekonder beyin hasarının neden olduğu Erken nöbetler (1-7gün arası) travma sonrası beyin en dirençsiz olduğu dönemde meydana gelir ve prognozu diğer dönemdeki nöbetlere göre daha kötüdür. Erken nöbetler sekonder beyin hasarından kaynaklandığı gibi devamında sekonder beyin hasarına katkıda bulunabilir. Beyinde metabolik bozukluklara, kafa içi basınç artışına, serebral ödeme sebep olabilir.

2.6.Posttravmatik Epilepsi

PTE, TBH'den 7 gün sonra görülen tekrarlayan, spontan provoke edilmemiş nöbetler olarak tanımlanır. PTE, semptomatik epilepsilerin %20'si, bütün epilepsilerin ise %5'i orana sahiptir. Başka bir çalışmada da kafa travmasının tüm epilepsilerin %6'sının nedeni olduğu açıklanmıştır. (48) TBH sonrası PTE gelişmesi riski %2-25 arası olmakla beraber bazı özel topluluklarda (ordu mensubu penetran kafa travması) %53'e kadar yükselebilmektedir. Bu sebeplerle ülke ekonomilerinde önemli değişikliklere yol açmaktadır. 2013'te yapılan bir çalışmada ABD'de kafa travması sonrası 2.5 milyon çocuk acil servis başvurusu, 282.000 yatış ve 56.000 ölüm meydana geldiği raporlanmıştır. (49)

Bir çalışmada, TBH'den 5 yıl sonra provoke edilmemiş nöbet geliştirme olasılığı, hafif TBH'den sonra %0.7, orta TBH'den sonra %1.2 ve şiddetli TBH'den sonra %10 olarak açıklanmıştır. Aynı çalışmada, TBH sonrası 30 yıl içinde nöbet geliştirme olasılığının hafif TBH sonrası %2.1, orta TBH sonrası %4.2 ve şiddetli TBH sonrası %16.7 olduğunu göstermiştir. Hafif beyin hasarı sonrası 5 yıl içinde epilepsi gelişme riski normal toplumdaki ile aynı oranda bulunmuştur. (50,51) Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, hafif, orta ve şiddetli TBH'li hastalarda epilepsi gelişme riski sırasıyla 1.4 kat, 4 kat ve 29 kat artmıştır. (52)

TBH şiddetine ek olarak, PTE gelişimi için kilit risk faktörleri arasında kafatası kırığı ve intrakraniyal hematoma bulunur. Daha geniş bir çalışmada ise PTE için risk faktörleri arasında tek başına serebral kontüzyon, subdural hematoma ya da bunların birlikteliği bulunmaktadır. Uzamış koma ve lineer ya da deplase kafatası fraktürleri de PTE sebebi olabilir. Kontüzyon sayısının artması da PTE için risk faktörünün artması demektir.

Gupta ve meslektaşları yaptıkları çalışmada 10 yıllık bir süre boyunca tek bir merkezde video EEG için sevk edilen tıbbi olarak dirençli PTE'li 123 hastayı geriye dönük olarak incelemiş, bu hastaların çoğuna lokalizasyona bağlı epilepsi (%93) tanısı konmuş olup, bunların %57'sinde temporal lob epilepsisi, %35'inde frontal lob epilepsisi ve %3'ünde parietal ve oksipital lob epilepsisi belirtilmiştir. (53)

2.7.Posttravmatik nöbetlerin yönetimi ve tedavisi

Hastalar öncelikle çocuk acil serviste ilk müdahale, stabilizasyon, hava yolu yönetimi için yakın takibe alınırlar. Kafa travması şiddetini belirlemek için laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri kullanılır. Devamında hastada hayati tehlike oluşturan ve cerrahi müdahale endikasyonu olan bulgular mevcutsa cerrahi müdahale edilir. Takip eden süreçte hastalar çocuk yoğun bakım, beyin cerrahisi yoğun bakım ve ilgili servislerde gözlem altında tutulurlar. Kafa travması komplikasyonlarına yönelik olarak takip ve tedaviler gerçekleştirilir. Hastaların taburculuğu sonrası genel pediatri, pediatrik nöroloji ve pediatrik beyin cerrahisi bölümlerince takiplerine devam edilir.

Beyin Travma Vakfı ve Amerikan Nöroloji Akademisi, TBH'den sonraki 7 gün içinde erken travma sonrası nöbetlerin insidansını azaltmak için profilaktik antikonvülzanların kullanılmasını önermektedir. (32,54) Literatür incelendiğinde travmatik beyin hasarı ile başvuran hastalarda başlanan antiepileptik tedavilerin uzun dönemdeki etkileri ve tedavi başarısı konusunda net bir uzlaşma yoktur. Erken dönemde izlenen nöbetlerin daha sonrasında epilepsi gelişimine yol açtığı bilinmektedir. (10) TBH sonrası risk durumu ve klinik sınıflandırması yapılmadan, nöbet geçirmemiş kişilere profilaksi önerilmemektedir. Hafif beyin hasarlı hastalarda nöbet gelişimi, orta ve ağır beyin hasarlı hastalara göre daha düşüktür. Antiepileptik tedavi orta ve ağır beyin hasarlı hastalarda veya nöbet izlendiğinde gündeme gelmektedir. (54,55) Literatür incelendiğinde, hafif beyin hasarlı hastalarda antiepileptik tedaviye gerek olmadığı belirtilmiştir. (10)

Çocukluk yaş grubunda TBH sonrası klinik nöbet gelişimi ve profilaktik veya tedavi edici antiepileptik ilaç kullanımı günümüzde halen önemli bir tartışma konusudur. Hasta yönetimi açısından TBH risk faktörü olabilecek durumların iyi değerlendirilmesi önemli olup tedavi

stratejisinin belirlenmesi morbidite ve mortalite açısından klinisyenlere yol gösterici olacaktır. Bu çalışmamızda, çocukluk yaş döneminde takip ettiğimiz orta ve ağır TBH olan hastaların klinik risk faktörlerinin nöbet ve PTE’de antiepileptik tedavi seçimini ve etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Mevcut literatür bilgisine dayanarak bir çok hekim orta ve ağır travmatik beyin hasarı sonrası nöbet profilaksisinde Levetirasetam veya Fenitoin kullanmaktadır. Fenitoin bir sodyum kanal blokörüdür ve 1938 yılında keşfedilmesinin ardından konvülziyon tedavisinde önemli bir ajan haline gelmiştir. Levetirasetam ise voltaja bağlı N-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu, negatif modülatörlerin yer değiştirmesi yoluyla GABAergic inhibitör iletiminin kolaylaştırılması; ve/veya nörotransmitter salınımını modüle eden sinaptik proteinlere bağlanma yoluyla antiepileptik etki gösterir. (56)

Bir çalışmada Fenitoin ve Karbamezepinin erken travma sonrası nöbet insidansını azaltabileceğini, ancak geç nöbetler veya TBH sonrası mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir. (57) Başka bir çalışmada Valproat ve Levetirasetam da Fenitoin ile karşılaştırılmış ve herhangi bir ek fayda bulunamamıştır. Beyin Travma Vakfı Kılavuzu’nun da bu konuda bir tavsiyede bulunmadığı görülmüştür. (32,58) TBH ile ilişkili erken nöbetlerin tedavisinde Fenitoin ile plasebo arasında randomize bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada erken nöbetlerin önlendiği fakat geç nöbetlerde bir azalma olmadığı saptanmıştır. Antiepileptik tedavinin sıklıkla, orta ve ağır TBH’de tercih edildiği ve çeşitli antiepileptiklerin kullanıldığı bildirilmektedir. Levetirasetam ile fenitoinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. (50,59) İngiltere ve İrlanda’daki klinisyenler arasında yakın zamanda yapılan bir anket, yaklaşık yarısının profilaktik antiepileptik ilaçlar kullanmadığını, ancak %38’inin bir ay boyunca kullandığını ve %90’ının doğru tedavi süresinden emin olmadığını göstermiştir. Levetirasetamın en çok kullanılan ilaç olduğu görülmüştür. (60)

Bir çalışmada Fenitoin ile profilaksinin erken travma sonrası nöbet riskini azaltmada etkili olduğunu, ancak muhtemelen geç travma sonrası nöbet veya PTE riskini azaltmada etkili olmadığı belirtilmiştir. (62) Fenitoinin etkinliğinin yanında birçok yan etkisinin olması özellikle kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı daha güvenli bir antiepileptik araştırmaları yapılmıştır. (63) Levetirasetam, Fenitoinden farklı bir etki mekanizması ile antiepileptik özellik gösterir. Levetirasetam karaciğerde metabolize olmaz ve diğer ilaçların kinetiği üzerinde bir etkisi yoktur. (64,65) Levetirasetam’ı klinisyenler tarafından daha fazla tercih edilir hale getiren özellikler Fenitoin ile karşılaştırıldığında serum ilaç seviyesinin kontrol

altında tutulmak zorunda olunmaması, ve nöbet tedavisi yanında nöroprotektif etkinliğinin olmasıdır. (66-68) Literatürde çeşitli çalışmalarda nöbet proflaksisinde Levetirasetam'ın güvenlik ve etkinlik yönünden Fenitoin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. (69) Bir çalışmada Levetirasetam ile akut ve kronik tedavi edilen TBH'lı 6-17 yaş arası çocukların tedavisi sırasında komplikasyonlarla karşılaşmadığı bildirilmiştir. Tedavi sırasında hiçbir çocuğun yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakmadığı belirtilmiştir. (98) Beyin hasarı olan hastalarda nöbet ve relapsların önlenmesi uzun dönem prognozlarını iyileştirebilse de, Levetirasetam ve Fenitoin'i karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. (68-71)

Zhao ve arkadaşları 2018 yılında, TBH sonrası nöbet tedavisinde Levetirasetam ile Fenitoini karşılaştırdıkları havuzlanmış veriler ile yaptıkları çalışmada mortaliteyi engellemede Levetirasetam'ın Fenitoin'e üstün olmadığını bulmuşlardır. Benzer şekilde Levetirasetam tedavisinin Fenitoin ile karşılaştırıldığında Status Epileptikus gelişimini engellemede üstün olmadığını belirtmişlerdir. (72)

Zhao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Levetirasetam'ın posttravmatik nöbeti engellemede Fenitoin'e üstün olabileceğini gösteren bulgulara rastlamışlardır. Bu bulguların Levetirasetam'ın farmakokinetiği ile ilgili olabileceğini, albümine kanda sadece %10 bağlandığını ve bu yüzden tedavi başarısızlığına daha az yol açtığını belirtmişlerdir. (64,73)

Temkin ve meslektaşları tarafından yapılan bir dönüm noktası çalışmasında, araştırmacılar, şiddetli TBH'lı 404 hastada Fenitoin'in PTE'yi önlemedeki etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları randomize, çift kör bir çalışmada, şiddetli TBH'lı hastaları, yaralanmadan sonraki 1 yıl boyunca Fenitoin veya plasebo ile tedaviye randomize etmişler, yaralanmadan sonraki 1 gün içinde başlayan Fenitoin tedavisi, yaralanmadan sonraki ilk 7 gün içinde nöbet insidansını önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır (%3.6'ya karşı %14.2; $P<.001$), ancak bu tedavinin travma sonrası nöbet riskini azaltmadığı görülmüştür. (74)

Diğer yapılan çalışmalarda Valproat'ın travma sonrası ve uzun dönemde nöbetleri engellediği araştırılmış fakat Fenitoin'e bir üstünlüğü bulunmadığı gibi mortalite riski yüksek hastalarda yan etkiler açısından kullanılmasının uygun olmadığı görülmüştür.

Szaflarski ve arkadaşları ileriye dönük, randomize bir çalışmada nöbet profilaksisi için levetirasetam ile fenitoini inceledikleri çalışmada, 52 hastayı (ciddi TBH'lı %89) kaydetmişler ve 72 saat boyunca sürekli EEG ile izlemişlerdir. Erken nöbet insidansı, 6. ayda nöbet veya mortalite açısından fark olmadığını bulmuşlardır. Levetirasetam ile tedavi edilen hastalar, 6.

ayda önemli ölçüde daha iyi özürllülük derecelendirme ölçeği puanlarına sahip olduklarını görmüşlerdir. Bu çalışmaya dayanarak, levetirasetamin, TBH sonrası nöbet profilaksisi için Fenitoin etkili bir alternatif olabileceğini öne sürmüşlerdir. (68)

Tüm bu bilgilere dayanarak Fenitoin, Valproat, Fenobarbital, Karbamazepin, ve Magnezyumun posttravmatik nöbet riskini engelleyemedikleri ortaya konmuştur. (75)

Vagus sinir stimülasyonunun(VNS), TBH ile ilişkili olmayan epilepsi için %57'ye kıyasla 24 ayda %73 nöbet azalması ile PTE için daha etkili olduğu öne sürülmüştür. (61)

Travma sonrası hastaların günlük hayatlarında dikkat edeceği konular hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Motorlu araç kullanma, yüksek seviye olan yerlerde çalışma gibi durumlarda mutlaka bir kontrol edici yanlarında bulunmalıdır. Kadınların hamilelik konusunda mutlaka önceden hekim ile iletişime geçmesi AED-teratojenite açısından bilgi alması gerekmektedir. (10)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Araştırma Tipi, Yeri, Zamanı

Bu araştırma tek merkezli retrospektif kesitsel tipte bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, belirtilen tarihlerde SBÜ Tepecik EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde takipli travmatik beyin hasarı ile başvuran ve antiepileptik tedavi başlanan 126 olgu oluşturmaktadır.

3.3.Dahil etme ve dışlama kriterleri

SBÜ İzmir Tepecik EAH'de takipli Travmatik beyin hasarı ile başvuran orta ve ağır şiddette beyin hasarı tanısı konulan ve antiepileptik tedavi gereksinimi olan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların kayıtları hastane bilgi işlem bilgisayar programı PROBEL'den elde edildi.

Hastaların sistemdeki kayıtlarında eksiklik olması durumunda, (görüntüleme bulguları, EEG bulguları, uzun dönem izlem kayıtları) öncesinde nörolojik hastalığı olan, nöbet geçirme öyküsü olan, epilepsi tanısı ile takip edilen ve 1 ay-18 yaş arasında olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.4.Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Araştırmada kullanılan veri toplama formu, araştırmacı ve tez danışmanı tarafından literatür doğrultusunda oluşturulmuştur. Toplam 22 değişken incelenmiştir. Veri toplama formunda;

- Olguların yaşı
- Cinsiyet
- Travmatik beyin hasarı etyolojisi
- Başvuru anındaki klinik bulgu
- Başvuru anındaki Glasgow Koma Skoru
- Başvuru anındaki beyin görüntüleme bulguları(BT)
- Başvuru anındaki nöbet geçirme zamanı
- Antiepileptik ilaç kullanımı, başlama zamanı,

- Uzun dönem izlemde nöbet tekrarı, sıklığı,
- EEG bulguları

Travmatik beyin hasarı tanılı olgular yaş gruplarına ve total beyin hasarı klinik ciddiyetine göre gruplandırıldı. Hastaların kayıt altında tutulan dosyaları ve poliklinik izlem notları retrospektif olarak incelendi. Hastaların radyolojik görüntüleme tetkikleri (Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans grafi), EEG tetkikleri hastane veri sisteminden kayıtlar alınarak incelendi. Çalışmamızda morbidite kriteri olarak epilepsi tanısı almış olma, EEG'de bozukluğun devam etmesi belirlendi. (EEG değerlendirmesi olgu rapor formunda ayrıntılı belirtilmiştir.)

Epilepsi tanısı, birbirinden en az 24 saatten fazla aralıklarla oluşan, 2 adet tetiklenmemiş veya refleks nöbet , tek nöbet ile birlikte tekrar olasılığının %60tan fazla olması veya bir epilepsi sendromu tanısının konulmuş olması olarak tanımlanmaktadır. PTE, TBH'dan en az 1 hafta sonra ortaya çıkan tekrarlayan ve provoke edilmemiş posttravmatik nöbeti ifade eder. (76,77)

Keret ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; şiddetli TBH beyin kontüzyonu olarak tanımlanmış ve diğerlerinin yanı sıra, <2 yaş ve başvuru GKS <7 puanı PTE gelişimi için prognostik risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada beyin kontüzyonu ve 2 yaş altında olmayı ağır beyin hasarı için risk faktörü olarak belirlemişlerdir. (84) Bizim çalışmamızda da hastalar 2 yaş sınır alınarak gruplandırıldı, diğer klinik özellikler ve morbidite ile ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda posttravmatik amnezi; hastanın konfüze olması, devam eden olaylar için amnezi olması veya davranış bozukluğu olan bir aralık olarak tanımlanmıştır. (99)

3.5.Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için SBÜ İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır (Karar no: 2021/10-46, Tarih:15.10.2021).

3.6.İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda SPSS Statistics 25 programı ile istatistik hesaplamalar yapılmıştır. Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda nöbet geçiren ve geçirmeyenlerin cinsiyet ve hasar

etyolojisi ile ilişkisi ki-kare exact test ile değerlendirilmiştir. Hasta gruplarının yaşları bağımsız iki örneklerde t testi ile karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarının total beyin hasarı klinik ciddiyeti, anormal görüntüleme bulgusu, akut semptomatik nöbet zamanı, nöbet tekrarı, klinik bulgularla ilişkisi ki-kare exact test ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizler sonucu önemli bulunan değişkenler ikili lojistik regresyon analizine alınmıştır. İkili lojistik regresyon analizinde geriye doğru elemeli Wald yöntemi kullanılmış olup önemlilik değeri $p<0,10$ olarak kabul edilmiştir. Karıştırıcı değişkenler tespit edildiğinde bu değişkenlere göre düzeltme uygulanmıştır. Tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 2015-2020 yılları arasında en az 2 yıl takip edilen 126 hasta dahil edildi. 77'si erkek (%61,1) , 49 'u kız (%38,9) idi. Yaş ortalaması: 6.8 idi. Hastaların 84 ü (%66,7) düşme, 30'u(%23,8) trafik kazası, 12'si (%9,5) diğer nedenler(ev içi kazalar, televizyon düşmesi, elektrik çarpması sonrası kafa travması) ile başvurmuş olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastalar cinsiyet dağılımları ve yaşlarına göre değerlendirildi. 2 yaş altı 34 hastanın 19'u (%55.9) erkek, 15'i (%44.1) kız idi. 2 yaş üstü 92 hastanın 58'i(%63) erkek, 34'ü(%37) kız idi (Tablo1). Hastalar Total beyin hasarı klinik ciddiyetine göre sınıflandırıldığında; 87(%69) hasta orta beyin hasarı, 39(%31) hasta ciddi beyin hasarı olarak görüldü.

Tablo 1: Yaş ve Cinsiyet dağılımı

	Erkek n (%)	Kız n (%)	Toplam
2 yaş altı	19(%55.9)	15(%44.1)	34(%100)
2 yaş üstü	58(%63)	34(%37)	92(%100)
Toplam	77	49	126

n: sayı

Tablo 2 : Total Beyin Hasarı Klinik Ciddiyeti dağılımı

Total Beyin Hasarı Klinik ciddiyeti	n (%)
Orta beyin hasarı	87 (%69)
Ağır beyin hasarı	39 (%31)
Toplam	126

n: sayı

Hastalarımızın başvuru anındaki klinik bulguları değerlendirildiğinde 126 hastanın 18(%14.3)inin posttravmatik amnezi, 48(%38.1)inin fokal nörolojik bulgu, 45(%35.7)inin bilinç kaybı ve 15(%11.9)inin KİBAS bulguları ile başvurduğu görüldü.

Tablo 3: Başvuru anında klinik bulgular

Klinik bulgular	n (%)
Posttravmatik amnezi	18 (% 14,3)
Fokal nörolojik bulgu	48 (%38,1)
Bilinç kaybı durumu	45 (%35,7)
KİBAS	15 (% 11,9)
Toplam	126

n:sayı KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu

Çalışmamıza dahil edilen hastaların başvuru anında anormal beyin görüntüleme bulgularını değerlendirdiğimizde ; 18 hastada (%14.3) kafatası kırığı, 4 hastada (%3.2) orta hatta shift, 27 hastada(%21.4) beyin kontüzyonu 31 hastada (%24.6) epidural kanama, 30 hastada (%23.8) subdural kanama, 10 hastada(%7.9) intraserebral kanama, 6 hastada(%4.8) subaraknoid kanama saptandı.

Tablo 4: Anormal Görüntüleme bulgularının dağılımı

Anormal Görüntüleme Bulgusu	n (%)
Kafatası kırığı	18 (%14)
Orta hatta shift	4(%3)
Beyin kontüzyonu	27(%25)

Anormal Görüntüleme Bulgusu	n (%)
Epidural kanama	31(%24)
Subdural kanama	30(%23)
İntraserebral kanama	10(%7)
Subaraknoid kanama	6(%4)

n:sayı

Çalışmadaki hastalar akut semptomatik nöbet geçirme zamanına göre gruplandırıldı; 50 hasta(%39.7) ilk 24 saatte, 63 hasta((%50) 1-7 gün arasında, 13 hasta (%10.3) 7 gün sonrası nöbet geçirmiş olarak bulundu.

Tablo 5 : Akut semptomatik nöbet geçirme zamanı dağılımı

Akut semptomatik nöbet geçirme zamanı	n (%)
İlk 24 saat	50(%39.7)
1-7 gün	63(%50)
7 günden sonrası	13(%10.3)
Toplam	126

n: sayı

Çalışmamızdaki hastalar yaşlarına göre başvurdıkları klinik bulgular açısından değerlendirildi. 2 yaş altı olan 34 hastanın 2'si(%5.9) posttravmatik amnezi, 16'sı(%47.1) fokal nörolojik bulgu, 11'i (%32.4) bilinç kaybı, 5'i (%14.7) KİBAS bulguları görüldü. 2 yaş üstü olan 92 hastanın ise 16'sı(%17.4) posttravmatik amnezi, 32'si (%34.8) fokal nörolojik bulgu, 34'ü (%37) bilinç kaybı, 10'u da (%10.9) KİBAS bulguları ile başvurmuş olarak görüldü.

Tablo 6: 2 yaş altı ve üstü başvuru klinik bulguları

	Post travmatik amnezi n (%)	Fokal nörolojik bulgu n (%)	Bilinç kaybı n (%)	KİBAS n (%)
2 yaş altı	2(%5.9)	16(%47.1)	11(%32.4)	5(%14.7)
2 yaş üstü	16(%17.4)	32(%34.8)	34(%37)	10(%10.9)
Toplam	18	48	45	15

n: sayı KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu

Profilaktik antiepileptik başlanan hastalar ile nöbet geçirmesinin ardından ilaç başlanan hastalar arasında morbiditeye etki incelendi . Nöbet öncesi profilaktik antiepileptik tedavinin uzun dönem izlemde morbitideye etki etmediği görüldü. (p=0,392)

Tablo 7: Profilaktik antiepileptik tedavinin morbiditeye etkisi

	Morbidite var n (%)	Morbidite yok n (%)	p değeri
Nöbet öncesi ilaç	20(%50)	36(%41.9)	
Nöbet sonrası ilaç	20(%50)	50(%58.1)	
Toplam	40	86	0,392

n: sayı

Ciddi beyin hasarı görülen 39 hastanın 34 (%87,2)'üne nöbet görülmeksizin (profilaktik) tedavi başlanırken , orta beyin hasarı görülen 87 hastanın 22(%25,3)'sine profilaktik tedavi başlanmıştı. Ciddi beyin hasarı olan grupta profilaktik antiepileptik ilaç başlama oranının

daha yüksek olduğu görüldü. Orta beyin hasarında ise nöbet sonrası ilaç başlama oranı yüksek olarak bulundu. TBHKC sınıflamasında şiddet arttıkça klinisyenlerin daha erken antiepileptik ilaç kullandığı görüldü. (p=0,00)

Tablo 8: TBHKC sınıflamasına göre profilaktik ilaç kullanımı

	Nöbet öncesi ilaç n (%)	Nöbet sonrası ilaç n (%)	p değeri
Orta beyin hasarı	22(%25.3)	65(%74.7)	
Ciddi beyin hasarı	34(%87.2)	5(%12.8)	
Toplam	56	70	0,00

n: sayı

Nöbet öncesi profilaktik antiepileptik başlanan 56 hastanın 36(%64)'sına Levetirasetam, 20(%36)'sine Fenitoin başlandığı görüldü . Nöbet sonrası Antiepileptik ilaç başlanan 70 hastanın 58(%82)'ine Levetirasetam, 12(%18)'sine Fenitoin başlandığı görüldü . Hastalara uygulanan Levetirasetam tedavisinin Fenitoin'e göre daha fazla tercih edildiği görüldü. (p=0,017)

Tablo 9: Profilaktik antiepileptik kullanımında ilaç seçimi

	Levetirasetam n (%)	Fenitoin n (%)	p değeri
Nöbet öncesi ilaç	36(%64)	20(%36)	
Nöbet sonrası ilaç	58(%82)	12(%18)	

	Levetirasetam n (%)	Fenitoin n (%)	p değeri
Toplam	94	32	0,017

n: sayı

Travmatik beyin hasarı sonrası başvuran, profilaktik antiepileptik tedavi başlanan ve en az 1 ay uygun dozda kullanım sonrası değerlendirilen 56 hastanın 37'sinin(%66.1) EEGsinde değişiklik olmadığı, 14'ünün(%25) EEG bulgularında iyileşme olduğu, 5'inin(%8.9) de EEG bulgularında kötüleşme olduğu görüldü.

Nöbet geçirmesi sonrası ilaç başlanan 70 hasta incelendiğinde ise 52'sinin (%74.3) EEG bulgularında değişiklik olmadığı, 15'inin (%21.4) EEG bulgularında iyileşme olduğu, 3'ünün (%4.3) de EEG bulgularında kötüleşme olduğu görüldü.

Profilaktik ilaç başlanan hastalarla ,nöbet nedeniyle ilaç başlanan hastaların kontrol EEG'leri karşılaştırıldığında profilaktik antiepileptik tedavinin EEG bulgularını değiştirmedığı görüldü. (p=0,466)

Tablo 10: Profilaktik ilaç kullanımının EEG bulgularına etkisi

	EEG değişikliği yok n (%)	EEG'de iyileşme n (%)	EEG'de kötüleşme n (%)	p değeri
Nöbet öncesi ilaç	37(%66.1)	14(%25)	5(%8.9)	
Nöbet sonrası ilaç	52(%74.3)	15(%21.4)	3(%4.3)	
Toplam	89	29	8	0,466

n: sayı

Çalışmamızdaki hastaların yaş ve morbidite arasındaki ilişki incelendiğinde; morbidite izlenen 28 hastanın 6'sı(%21.4) 2 yaş altında, 22'si(%78.6) 2 yaş üstünde bulundu. Morbidite gözlenmeyen hastaların ise 28'i(%28.6) 2 yaş altı, 70'i(%71.4) 2 yaş üstünde bulundu. Morbidite geliştiren grubun büyük çoğunluğunun 2 yaş üstü olduğu görüldü. Yaş ile morbidite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.453)

Tablo 11: Başvuru yaşı ve diğer klinik bulguların karşılaştırılması

	2 yaş altı n (%)	2 yaş üstü n (%)	P value
Cinsiyet (kız)	15(%44.4)	34 (%37)	0,464
Görüntüleme bulgusu			
Kafatası kırığı	5(%14.7)	13(%14.1)	
Orta hatta shift	-	4(%4.3)	
Kontüzyon	9(%26.5)	18(%19.6)	
Epidural kanama	6(%17.6)	25(%27.2)	
Subdural kanama	9(%26.5)	21(%22.8)	
İntraserebral kanama	2(%5.9)	8(%8.7)	
Subaraknoid kanama	3(%8.8)	3(%3.3)	

Klinik Postravmatik amnezi Fokal nörolojik bulgu Bilinç kaybı KİBAS	2(%5.9) 16(%47.1) 11(%32.4) 5(%14.7)	16(%17.4) 32(%34.8) 34(%37) 10(%10.9)	0,291
TBH klinik ciddiyet Ağır Orta	7(%20.6) 27(%79.4)	32(%34.8) 60(%65.2)	0,126
GKS 13-15 9-12 3-8	24(%70.6) 4(%11.8) 6(%17.6)	38(%41.3) 24(%26.1) 30(%32.6)	
ASNZ İlk24 saat 1-7 gün >7 gün	13(%38.2) 16(%47.1) 5(%14.7)	37(%40.2) 47(%51.1) 8(%8.7)	0,614
Antiepileptik tedavi Levetirasetam Fenitoin	28(%79.4) 7(%20.6)	66(%72) 25(%28)	0,451
Morbidite	6(%17.6)	22(%23.9)	0,453

n: sayı KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu GKS: Glasgow Koma Skoru

Çalışmamıza dahil edilen hastalar başvuru anındaki GKS ve akut semptomatik nöbet zamanı ile beraber değerlendirildiğinde; GKS 13-15 arası olan 62 hastanın 18'inin(%29) ilk 24 saatte, 34'ünün(%54.8) 1-7 gün arasında, 10'unun(%16.1) 7 gün ve sonrasında nöbet geçirdiği görüldü. GKS 9-12 olan 28 hastanın 12'sinin(%42.9) ilk 24 saatte, 14'ünün (%50) 1-7 gün arasında , 2'sinin(%7.1) 7 gün ve sonrasında nöbet geçirdiği görüldü. GKS 3-8 olan 36 hastanın 20'sinin (%55.6) ilk 24 saatte , 15'inin (%41.7) 1-7 gün arası, 1'inin(%2.8) 7 gün ve sonrasında nöbet geçirdiği görüldü. Bulgular ki kare exact test ile değerlendirildiğinde başvuru anında GKS ile akut semptomatik nöbet geçirme zamanı ile arasında istatistiki olarak anlamlı olmaya yaklaşık bir ilişki izlendi. (p=0.056)

Tablo 12: Başvuru anında GKS ve ASNZ karşılaştırılması

GKS	İlk 24 saatte nöbet n (%)	1-7 günde nöbet n (%)	>7 gün nöbet n (%)	p değeri
13-15	18(%29)	34(%54,8)	10(%16,1)	
9-12	12(%42,9)	14(%50)	2(%7,1)	
3-8	20(%55,6)	15(%41,7)	1(%2,8)	
Toplam	50	63	13	0,056

n: sayı

Çalışmamızdaki hastalar başvuru anındaki GKS ile sonrasında PTE tanısı almalarına göre değerlendirildi. GKS 13-15 ile başvuran 62 hastanın 11'i (%17) PTE tanısı almış, 51'i(%83) PTE tanısı almamıştı. GKS 9-12 ile başvuran 28 hastanın 5'i (%17) PTE tanısı almış, 23'ü(%83) PTE tanısı almamıştı. GKS 3-8 ile başvuran 36 hastanın ise 12'si(%33) PTE tanısı almış, 24'ü(%67) PTE tanısı almamış olarak bulundu. Başvuru anında GKS ile daha sonra PTE tanısı almak arasında anlamlı ilişki olmadığı izlendi. (p=0.165)

Tablo 13: Başvuruda GKS ve PTE gelişimi karşılaştırılması

Başvuru anında GKS	PTE var n (%)	PTE yok n (%)	p değeri
13-15	11(%17)	51(%83)	
9-12	5(%17)	23(%83)	
3-8	12(%33)	24(%67)	
Toplam	28	98	0,165

n: sayı

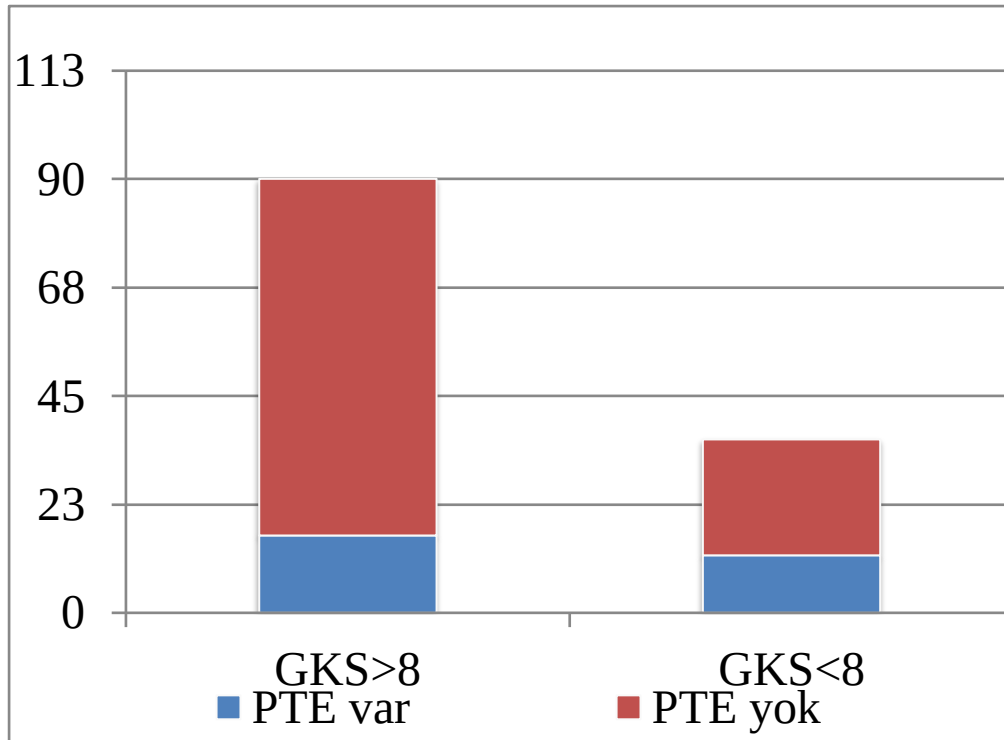
Çalışmamızdaki hastaların başvuru anında GKS'ye göre entübasyon sınırının üstünde ya da altında olmaları ve PTE gelişimi arasındaki ilişki araştırıldı. GKS 8 üstünde olan 90 hastanın 16'sı(%17) sonrasında PTE tanısı aldı. GKS 8 altında olan 36 hastanın ise 12'si(%33) PTE tanısı aldı. Başvuru anında GKS'ye göre entübasyon sınırının altında olmak ve PTE gelişimi arasında istatistiki olarak anlamlı olmaya yakın bir ilişki saptandı. (P=0.058)

Tablo 14: Başvuruda GKS 8 altı-üstü olmanın PTE gelişimine etkisi

Başvuruda GKS	PTE var n (%)	PTE yok n (%)	p değeri
GKS>8	16(%17)	74(%83)	
GKS<8	12(%33)	24(%67)	
Toplam	28	98	0,058

n: sayı

Şekil 1: Başvuruda GKS 8 altında veya üstünde olmanın PTE gelişimine etkisi



Çalışmamızdaki hastalar beyin görüntüleme bulguları ve PTE gelişimi ilişkisi açısından incelendi. Travmatik beyin hasarıyla başvuran hastaların başvuru anındaki anormal görüntüleme bulguları ve sonrasında PTE tanısı almaları arasında istatistiki anlamlı ilişki saptanmadı. (p=0.793)

Tablo 15: Anormal görüntüleme bulgularının PTE gelişimine etkisi

Başvuruda anormal görüntüleme bulgusu	PTE var n	PTE yok n
Kafatası kırığı	4	14
Orta hatta shift	2	2
Beyin kontüzyonu	4	23
Epidural kanama	7	24
Subdural kanama	7	23
İntraserebral kanama	2	8
Subaraknoid kanama	2	4
Toplam	28	98

n: sayı

Hastalar anormal görüntüleme bulgularında intrakranial kanama, Beyin kontüzyonu ve kafatası fraktürü olarak gruplandırıldı. Anormal görüntüleme bulgularından İntrakranial kanama, beyin kontüzyonu ve kafatası fraktürünün PTE gelişim riskinde birbirine üstün olmadığı izlendi. (p=0.565)

Tablo 16: Gruplandırılmış anormal görüntüleme bulgularının PTE gelişimine etkisi

Anormal Görüntüleme bulgusu	PTE var n (%)	PTE yok n (%)	p değeri
İntrakranial Kanama	20(%24)	61(%76)	
Beyin Kontüzyonu	4(%15)	23(%85)	
Kafatası Fraktürü	4(%22)	14(%78)	
Toplam	28	98	0,565

n: sayı

Çalışmamızdaki hastalar akut semptomatik nöbet geçirme zamanı ve PTE gelişimi açısından incelendi. Travmatik beyin hasarı sonrası ilk 24 saat nöbet geçirenler hemen nöbet, 1-7 gün arası nöbet geçirenler erken nöbet , 7 gün ve sonrasında nöbet geçirenler ise geç nöbet olarak gruplandırıldı.

Erken nöbet geçiren hastalarda post-travmatik epilepsi gelişme riskinin geç nöbet geçiren hastalara göre daha düşük olduğu izlendi. (p=0.004)

Akut semptomatik nöbet zamanı sınıflandırmasında PTE geliştirme riski en yüksek olan grup geç nöbet geçirenler olarak görüldü. (p=0.009)

Tablo 17: Akut semptomatik nöbet geçirme zamanının PTE gelişimine etkisi

ASNZ	PTE var n (%)	PTE yok n (%)	p değeri
-------------	----------------------	----------------------	-----------------

ASNZ	PTE var n (%)	PTE yok n (%)	p değeri
Hemen nöbet (ilk 24 saat)	7(%14)	43(%86)	
Erken nöbet(1-7 gün)	14(%22.2)	49(%77.8)	
Geç nöbet (7 gün ve sonrası)	7(%53.8)	6(%46.2)	
Toplam	28	98	0,009

n: sayı

PTE gelişimine etki eden faktörler araştırıldığında sadece akut semptomatik nöbet zamanının, morbidite gelişimine etki ettiği görüldü. (p=0,001)

Antiepileptik ilaç seçiminin PTE gelişimine etkisi olmadığı görüldü (p=0.803) (Tablo20), fakat nöbet tekrarını engellemede levetirasetam, fenitoine göre daha etkili bulundu (p=0.003) (Tablo21).

Tablo 18: Akut semptomatik nöbet geçirme zamanının diğer değişkenlerle karşılaştırılması

	İlk 24 saat n (%)	Erken 1-7 gün n (%)	Geç (7 gün üstü) n (%)	p değeri
Age	6,8±0,7	6,9±0,6	6,7±1,5	0,573
Cinsiyet (kız)	14(%28)	27(%42,9)	8(%11,5)	0,057

Başvuru Klinik bulgu				
Fokal nörolojik bulgu	31(%62)	11(%17,5)	6(%44,2)	0,001
Bilinç kaybı	16(%32)	24(%38,1)	5(%38,4)	
Kibas	2(%4)	11(%17,5)	2(%15,4)	
Amnezi	1(%2)	17(%27)	-	
Antiepileptik tedavi				
Levetiresetam	37(%68)	46(%73)	11(%84,6)	0,677
Fenitoin	13(%26)	17(%27)	2 (%15,4)	
EEG				
Normal	33(%66)	34(%54)	8(%62,5)	0,702
Fokal bulgu	11(%22)	21(%33,3)	3 (%23,1)	
Jeneralize bulgu	6(%12)	8(%12,7)	2(%15,4)	
PTE gelişimi (Morbidite)	7(%14)	14(%22,2)	7(%53,8)	0,009
Mortalite	1(%2)	2(%3,2)	-	0 , 7

n: sayı

Çalışmamızdaki hastalar travmatik beyin hasarı sonrası profilaktik antiepileptik tedavi alanlar ve nöbet geçirmesinin ardından antiepileptik tedavi verilenler olarak sınıflandırıldı, bu hastaların izlemlerinde PTE gelişimi araştırıldı. Nöbet öncesi başlanan profilaktik antiepileptik tedavinin PTE gelişimine etkili olmadığı görüldü. (p=0.125)

Tablo 19 : Profilaktik antiepileptik tedavinin PTE gelişimine etkisi

Profilaktik antiepileptik kullanımı	PTE var n (%)	PTE yok n (%)	p değeri
Nöbet öncesi ilaç	16(%57)	40(%40.8)	
Nöbet sonrası ilaç	12(%42.9)	58(%59.2)	
Toplam	28	98	0,125

n:sayı

Çalışmamızda seçilen antiepileptik ilaç türünün izlemde PTE gelişimine etkisi araştırıldı. TBH sonrası başlanan levetirasetam ve fenitoin tedavileri arasında PTE gelişimine etki etmede istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı izlendi. (p=0.155)

Tablo 20: Antiepileptik ilaç seçiminin PTE gelişimine etkisi

	Levetirasetam n (%)	Fenitoin n (%)	p değeri
PTE var	18 (%64.3)	10 (%77.6)	0,155
PTE yok	76 (%35.7)	22 (%22.4)	0,155
Toplam	94	32	0,803

n:sayı

Tablo 21: Antiepileptik ilaç seçiminin nöbet tekrarına etkisi

Antiepileptik türü	Nöbet tekrarı var n (%)	Nöbet tekrarı yok n (%)	p değeri
Levetirasetam	23(%57)	71(%82)	
Fenitoin	17(%43)	15(%18)	

Antiepileptik türü	Nöbet tekrarı var n (%)	Nöbet tekrarı yok n (%)	p değeri
Toplam	40	86	0,003

n:sayı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda TBH sonrası seçilen antiepileptiğin PTE gelişiminde etkili olmadığı saptandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğu erkek idi. Erkeklerin kızlara oranla daha fazla fiziksel travma yaşadığı düşünülebilir. Literatüre bakıldığında kafa travmasıyla ilgili yapılan çalışmalarda erkek popülasyonunun kadınlara oranla daha fazla olduğu görülmektedir. (7,78,79) Bazı çalışmalarda erkek cinsiyet TBH sonrası PTE gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. (80,81) Bu bulgu, toplumumuzda erkek çocukların daha fazla travmayla karşılaştığını düşündürmektedir.

Travma etyolojisi değerlendirildiğinde özellikle düşme vakalarının diğer ciddi kafa travması sebepleri içinde ilk sırada olduğu görüldü. Literatür incelendiğinde pediatrik kafa travması ile ilgili çalışmalarda düşme ön planda olduğu görülmektedir. (10) Çalışmamızın yapıldığı merkez çocuk travma kabul eden bir merkez olması nedeniyle çok sayıda düşme vakası başvurusu mevcut olabilir.

Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki klinik bulguları değerlendirildiğinde 2 yaş altı olan hastaların KİBAS bulgularıyla ile başvurma oranı diğer klinik bulgulara göre daha düşük saptandı. 2 yaş altı grupta fontanel açıklığı nedeniyle KİBAS bulguları daha az görülüyor olabilir.

Travmatik beyin hasarı ile başvuran hastalarda intrakranial hematom, kontüzyon ve kafatası kırıklarının PTE riskini arttırdığı literatürde çeşitli araştırmalarda belirtilmiştir. Bu bulguların PTE gelişiminde birbirine üstünlüğü net değildir. (82) Çalışmamızda bu bulguların PTE gelişimine etkileri birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. Bazı araştırmalarda hangi kafa içi lezyonların PTE riskini arttırdığı araştırılmıştır. (81) Mikkonen ve arkadaşları beyin kontüzyonunu PTE gelişimi ile ilişkili bulmuşlardır. (83) Keret ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada orta ve ağır beyin hasarlı hastaların PTE gelişimini araştırmışlar ve PTE geliştiren hastalarda geliştirmeyenlere oranla kafatası kırığı daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca kafatası kırığına ek olarak hematom, pnömosefali, beyin ödemi bulgularının eklendiği durumlarda PTE daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. (76,84,85) Bizim çalışmamızda ise kranial görüntüleme bulgularıyla yapılan değerlendirmelerde kafa içi lezyonların PTE geliştirme riskleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Literatürde bazı çalışmalarda TBH sonrası anormal görüntüleme bulguları küçük yaş grubunda daha yüksek belirtilmiştir. (83) Bizim çalışmamızda ise 2 yaş üstü popülasyonda beyin görüntüleme bulguları daha yüksek oranda izlendi.

Çalışmamızda beyin görüntüleme bulgularına kranial BT ve kranial MR tetkikleri ile ulaşılmıştır. BT yumuşak dokuyu gösterme yeteneği MR grafisine göre daha düşük olduğu için bazı hastalarda posterior fossa patolojileri, beyin kontüzyonu, SAK gibi bulgular atlanmış olabilir. Çalışmamızda 2 yaş altında beyin kontüzyonu daha nadir olarak saptanmıştır. Görüntüleme tekniği ve çocuk yaş grubunda görüntüleme sırasında yaşanan zorluklar nedeniyle bu bulgu gerçeği yansıtmıyor olabilir.

Çalışmamızda TBH ile başvuran hastaların EEG bulguları incelendi; fokal, jeneralize bulgular gruplandırıldı. Uzun dönem takiplerde tüm EEG tetkikleri beraber değerlendirilerek EEG bulgularında iyileşme ya da bozuklukta artma belirlendi. Hastalara profilaktik başlanan antiepileptik tedavilerin uzun dönem izlemde EEG bulgularına etki etmediği görüldü.

Literatür incelendiğinde hafif TBH, hasardan itibaren 10 yıl içinde, orta-ağır TBH ise hasardan itibaren 20 yıl içinde epilepsi gelişimine etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. (81,86,87) Bizim çalışmamızda da TBH klinik ciddiyetine göre sınıflandırmada orta ve ağır beyin hasarlı hastaların 5 yıllık izlemlerinde epilepsi geliştirebilecekleri saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde klinisyenlerin kafa travması şiddeti arttıkça profilaktik antiepileptik tedavileri daha erken kullandıkları görüldü. Bu bulgu literatürde diğer çalışmalar ile benzerdi. (85)

Keret ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; şiddetli TBH beyin kontüzyonu olarak tanımlanmış ve diğerlerinin yanı sıra, <2 yaş ve başvuru GKS <7 puanı PTE gelişimi için prognostik risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada beyin kontüzyonu ve 2 yaş altında olmayı ağır beyin hasarı için risk faktörü olarak belirlemişlerdir. (84) Bizim çalışmamızda da hastalar 2 yaş altı-2 yaş üstü olarak gruplara ayrıldı ve yaş ile morbidite arasındaki ilişki incelendi. Çalışmamızda yaştan morbiditeye istatistiki olarak anlamlı etki etmediği görüldü. Aynı zamanda PTE gelişimi için risk faktörleri araştırıldı ve sadece akut semptomatik nöbet zamanının PTE gelişiminde etkili olduğu görüldü.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşları incelendiğinde travmatik beyin hasarı sonrası antiepileptik tedavi başlanan hastaların çoğunluğunun 2 yaş üstü olduğu görüldü.

Küçük yaşlardaki çocukların beyin gelişiminin devam ettiği göz önünde bulundurulursa travmatik beyin hasarı sonrası antiepileptik ilaç tedavisine daha az ihtiyaç duymaları bununla ilişkili olabilir.

Mikkonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyük yaş ve total beyin hasarı klinik ciddiyeti olarak orta grupta olan hastalarda PTE riskinin arttığı bildirilmiştir. (83) Bizim çalışmamızda da 2 yaş üstü grupta PTE gelişimi daha yüksek oranda saptandı. Aynı çalışmada profilaktik antiepileptik tedavi, posttravmatik nöbetlerin tedavisi ve TBH sonrası cerrahi ihtiyacı olan hastaların PTE ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TBH sonrası ilaç başlanan hastalarda PTE gelişip gelişmediği araştırıldı. TBH sonrası antiepileptik tedavi gereksinimi olan hastaların %30'unda PTE geliştiği izlendi.

Çeşitli çalışmalarda TBH şiddeti ile PTE arasında pozitif ilişki bildirilmiştir. TBH ile başvuran hastaların başvuru anında GKS'nin, TBH şiddeti ve PTE'nin güvenilir bir belirteci olduğu ise tartışmalıdır. (76,82,84,85,87,92) Mikkonen ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada başlangıçtaki GKS ve PTE gelişimi arasında anlamlı ilişki olmadığını savunmuşlardır. (83) Bizim çalışmamızda da başvuru anında GKS ile daha sonra PTE tanısı almak arasında anlamlı ilişki olmadığı izlendi. TBH ile başvuran hastalarda başvuru anında GKS ve PTE gelişimi arasında yapılan çeşitli çalışmalarda giriş GKS 9-12 arasında olan hastaların 13-15 arası olanlara göre PTE riskinde artış saptanmıştır. (83) Bu çalışmalarda yetişkin yaş grubunda da benzer olarak GKS 9-12 arası olan hastaların yüksek PTE gelişimi riskine sahip oldukları belirtilmiştir. Bunun nedeni tam olarak belli değildir, iki hasta grubu arasında radyolojik parametrelerde fark olmadığı belirtilmiştir. Bu bilgilerin yanında başvuru anında düşük GKS ile PTE gelişimi arasında yüksek bir ilişki olabileceği belirtilmiştir. (6,84) Bizim çalışmamızda ise GKS 13-15 ve 9-12 arası olan hastaların PTE geliştirme riskleri benzer bulundu. GKS 3-8 arası olan hastalar, PTE gelişim riski açısından diğer iki grubun toplamına göre istatistiki olarak anlamlı olmaya yaklaşırsa da sonuçta anlamlı bulunmadı.

Mikkonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBH ile başvuran hastaların başvuru anında GKS 3-8 ve 9-12 olan grupların bağımsız olarak artmış PTE ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (83) Bizim çalışmamızda da hastalar başvuru anındaki GKS 8 altı ve 8 üstü olarak ayrıldı. Bu sınıflandırmada havayolu devamlılığının kontrol altında olmadığı ve entübasyon gerekliliği göz önünde bulunduruldu.

Keret ve arkadaşları TBHHC sınıflandırmasında GKS kullandıkları çalışmada orta ve ağır beyin hasarlı hastaların PTE geliştirme risklerini karşılaştırmış ve ağır beyin hasarının orta beyin hasarına oranla 2.9 kat daha fazla PTE geliştirdiğini bulmuşlardır. (84) Biz de yaptığımız çalışmada ağır beyin hasarlı hastaların orta beyin hasarlı hastalara göre 1.94 kat daha fazla PTE gelişimine yol açtığını bulduk.

Erken nöbetler (travma sonrası 1-7 gün) genç popülasyonda fazladır. (87) Geç nöbetler (7 gün sonrası) büyük çocuklarda fazladır. (76) Çok merkezli bir çalışmada, çocuklarda TBH olgularının %42,5'inde epileptik deşarj gözlendiği ve genç yaşın akut dönemde travma sonrası nöbet (PTE) ve status epileptikus için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. (90) TBH sonrası farklı dönemlerde erişkin ve juvenil hastalar arasında epileptik nöbet riskindeki farklılıklar, farklı yaşlardaki hastaların beyin gelişim özellikleri ile ilgilidir; juvenil hastaların serebral korteksi olgunlaşmamıştır. Dış yaralanma uyaranlarına daha duyarlıdır. Bu nedenle, subklinik epileptik deşarj veya akut semptomatik nöbetler olarak ortaya çıkan juvenil hastalarda TBH'nin akut fazında serebral nöronların anormal deşarjlarının meydana gelme olasılığı daha yüksektir. Aynı zamanda, 2 yaş altı hastaların beyni, yaşlanan beyinden daha esnek ve uyarılabilir, bu nedenle TBH'nin akut fazından sonra kronik bir epileptik beyin ağı oluşturma olasılığı daha düşüktür. (91) Bizim çalışmamızda ise travmatik beyin hasarı sonrası antiepileptik tedavi başlanan hastalar arasında 2 yaş sınır alındığında erken nöbet (1-7 gün) geçiren hastaların çoğunluğunun 2 yaş üstü olduğu izlendi. Geç nöbet geçiren hastalar arasında ise 2 yaş altı ve üstü olarak ayrıldığında anlamlı fark yoktu.

Bazı çalışmalarda TBH ile başvuran hastaların akut semptomatik nöbet zamanı ile PTE gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. (85,87,93) Mikkonen ve arkadaşları erken nöbetler ile PTE gelişimi arasında ilişki bulmuşlardır. (83) Annegers ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut nöbetlerin PTE için bir risk faktörü olmadığını bildirmiştir. (82) Alan ve arkadaşları da ayrıca akut nöbeti olan hastalarda nöbet tekrarlama oranının artmadığını bildirmiştir. (50) Orta ve şiddetli TBH'li 4.5 yaşından büyük 275 çocuk üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, kafa travması sonrası ilk 1-2 dakikada geçirilen epileptik nöbetleri (ilk 24 saat), erken nöbetler için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. (97) Biz çalışmamızda travma sonrası akut semptomatik nöbet geçirme zamanının PTE gelişimine etkisini araştırdık ve geç nöbetlerin PTE gelişimi için en yüksek risk grubunu oluşturduğunu bulduk.

Çalışmamızda travmatik beyin hasarı ile başvuran hastalara başlanan profilaktik antiepileptik tedavinin uzun dönemde epilepsi gelişimine etki etmediği görüldü. Bu bulgular Thompson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla benzerdi. (57) Bunun nedeni levetirasetam ve fenitoin ilaçlarının epileptogenezi engellememesi nedeniyle olabilir. Zhao ve arkadaşları 2018'de havuzlanmış verilerle yaptıkları çalışmada posttravmatik bütün nöbetleri ve geç nöbetleri engellemede Fenitoin ve Levetirasetam arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. (72) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nöbet tekrarını engellemede Levetirasetam, Fenitoine göre

üstün bulunsa da ($P=0,003$) antiepileptik ilaç seçiminin PTE gelişimine etkisi olmadığı görüldü ($p=0,803$). Çalışmamızda levetirasetam ve fenitoinin PTE gelişmesini engellemede birbirine üstünlüğü araştırılmış; aralarında PTE gelişimini önlemek açısından istatistikî anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda antiepileptik ilaç olarak levetirasetam kullanılan hastaların sayısı fenitoin kullanılanlara göre yüksekti. Her iki ilacın epileptogeneze etkisi olmaması nedeniyle ilaçlar arasında PTE gelişimi açısından fark bulunmamış olabilir. Levetirasetam, pediatrik yaş grubunda TBH'yi takiben AEİ tedavisine ihtiyaç duyan hastalar için ilk tercih edilen ilaç olacaktır. Klinisyenler çocukluk çağında yan etki profili düşük bir ilacı muhtemelen daha fazla tercih edeceklerdir. Antiepileptik ilaç endikasyonu olan hastaların multi-travma yaşadığı ve çoklu tedavilere ihtiyaç duyduğu gözönünde bulundurulursa ilaç etkileşimi açısından daha güvenli olan levetirasetam diğer antiepileptiklere göre öncelikli olabilir. Literatür araştırıldığında özellikle 2016 yılı sonrası yapılan çalışmalarda levetirasetam tedavisinin diğer antiepileptik ilaçlara göre daha fazla tercih edildiği görülmektedir. (10,83,84)

Erken çocuklukta nöral plastisite rolü artışı tartışmalıdır. (88) Yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında, pediatrik popülasyonda gelişim aşamasında olan beyinlerin gelişme evreleri pediatrik TBH hastalarını heterojen bir grup haline getirmiştir. (89) Genç beyinlerin gelişim aşamasında meydana gelen hasarlara plastisite nedeniyle daha dirençli olduğu düşünülse de bizim çalışmamızdaki bulguların da desteklediği üzere nöral plastisite ile yaş ilişkisi halen tartışmalıdır.

Mikkonen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada epilepsi tanımı için oral antiepileptik ilaç almayı epilepsi tanımı olarak kabul etmiştir. (83) Bu kaba bir yöntemdir. Biz çalışmamızda TBH sonrası 2 yıl süre geçmesinin ardından tetiklenmemiş nöbetlerin devam etmesini ve EEG bulgularında halen epileptik özellik olan olguları 'Epilepsi' olarak tanımladık.

6.SONUÇLAR

TBH ile başvuran hastalarda antiepileptik tedaviler uzun dönemde PTE gelişimine etkili değildir. Levetirasetam, erken dönemde nöbet tekrarını engellemede fenitoine göre daha etkilidir.

TBH etyolojisi incelendiğinde düşme vakaları en yüksek orana sahiptir.

TBH ile başvuran hastalarda akut semptomatik nöbet zamanı incelendiğinde hastaların en çok erken dönemde (1-7 gün) nöbet geçirdiği görülmüştür. PTE gelişimi için en yüksek riskli nöbetler ise geç nöbetler olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda TBH ile başvuran hastalarda nöbet tedavisi için en çok levetirasetam tercih edildiği görülmüştür.

TBH ile başvuran hastalarda akut semptomatik nöbet zamanının başvuru klinik bulguları ve PTE gelişimi ile istatistiki olarak anlamlı ilişkiye sahip olduğu görülmüştür.

Başvuru anında GKS'nin ise akut semptomatik nöbet zamanı ve PTE gelişimiyle ilişkili olmadığı görülmüştür.

TBH ile başvuran hastada başvuruda GKS düşük olması nöbet geçirmek açısından risk faktörü olup klinisyenler açısından bu hastaların izleminde dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Hastaların klinik ve radyolojik görüntüleme bulguları beraber ele alınıp TBHKC ortaya konmalı ve antiepileptik tedavi gerekli ise geciktirilmemelidir.

Hastaların izleminde acil servis ve yoğun bakımlarda nöbet geçirme zamanı, GKS ve başlanan tedaviler ilk müdahalede bulunan sağlık personeli tarafından kayıt edilmelidir. Uzun dönem takipte PTE gelişimi açısından risk durumu belirlenmelidir.

Çalışmamızda TBH sonrası PTE gelişimini engellemede levetirasetam ile fenitoin arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen bu hipotezin doğruluğu için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Arndt DH, Goodkin HP, Giza CC. Early Posttraumatic Seizures in the Pediatric Population. *J Child Neurol.* 2016;31(1):46-56. doi:10.1177/0883073814562249
2. Baguley IJ, Nott MT, Howle AA, et al. Late mortality after severe traumatic brain injury in New South Wales: a multicentre study. *Med J Aust.* 2012;196(1):40-45. doi:10.5694/mja11.10090
3. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21(5):375-378. doi:10.1097/00001199-200609000-00001
4. Keret A, Bennett-Back O, Rosenthal G, et al. Posttraumatic epilepsy: long-term follow-up of children with mild traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20(1):64-70. doi:10.3171/2017.2.PEDS16585
5. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(2):82-93. doi:10.2176/nmc.ra.2016-0191
6. Matsumoto JH, Caplan R, McArthur DL, Forgey MJ, Yudovin S, Giza CC. Prevalence of epileptic and nonepileptic events after pediatric traumatic brain injury. *Epilepsy Behav.* 2013;27(1):233-237. doi:10.1016/j.yebeh.2013.01.024
7. Englander J, Bushnik T, Duong TT, et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(3):365-373. doi:10.1053/apmr.2003.50022
8. Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure.* 2015;33:13-23. doi:10.1016/j.seizure.2015.10.002
9. Gabriel WM, Rowe AS. Long-term comparison of GOS-E scores in patients treated with phenytoin or levetiracetam for posttraumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother.* 2014;48(11):1440-1444. doi:10.1177/1060028014549013
10. Zimmermann LL, Diaz-Arrastia R, Vespa PM. Seizures and the Role of Anticonvulsants After Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27(4):499-508. doi:10.1016/j.nec.2016.06.001
11. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 2003;44(s10):11-17. doi:10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x
12. Statler KD. Pediatric posttraumatic seizures: epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress. *Dev Neurosci.* 2006;28(4-5):354-363. doi:10.1159/000094162
13. Büyükcam F, Kaya U, Karakılıç ME, Cavuş UY, Turan Sönmez F, Odabaş O. Predicting the outcome in children with head trauma: comparison of FOUR score and Glasgow Coma Scale. *Ulus travma ve acil cerrahi Derg = Turkish J trauma Emerg Surg TJTES.* 2012;18(6):469-473.

doi:10.5505/tjtes.2012.23169

14. Weckbach S, Perl M, Heiland T, et al. A New Experimental Polytrauma Model in Rats: Molecular Characterization of the Early Inflammatory Response. Hildebrand F, ed. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:890816. doi:10.1155/2012/890816
15. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7872):81-84. doi:10.1016/s0140-6736(74)91639-0
16. Marshall LF. Head injury: recent past, present, and future. *Neurosurgery*. 2000;47(3):546-561. doi:10.1097/00006123-200009000-00002
17. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 1993;34(2):216-222. doi:10.1097/00005373-199302000-00006
18. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(2):133-150. doi:10.1097/01.WCB.0000111614.19196.04
19. Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1984;101:161-211. doi:10.1007/BFb0027696
20. Pitkänen A, McIntosh TK. Animal models of post-traumatic epilepsy. *J Neurotrauma*. 2006;23(2):241-261. doi:10.1089/neu.2006.23.241
21. Nnode-Ekane XE, Santana-Gomez C, Casillas-Espinosa PM, et al. Harmonization of lateral fluid-percussion injury model production and post-injury monitoring in a preclinical multicenter biomarker discovery study on post-traumatic epileptogenesis. *Epilepsy Res*. 2019;151:7-16. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.01.006
22. Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, Aronica E. Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 2:24-32. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01490.x
23. Holtman L, van Vliet EA, Aronica E, Wouters D, Wadman WJ, Gorter JA. Blood plasma inflammation markers during epileptogenesis in post-status epilepticus rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(4):589-595. doi:10.1111/epi.12112
24. Davalos D, Grutzendler J, Yang G, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat Neurosci*. 2005;8(6):752-758. doi:10.1038/nn1472
25. Ferrari D, Villalba M, Chiozzi P, Falzoni S, Ricciardi-Castagnoli P, Di Virgilio F. Mouse microglial cells express a plasma membrane pore gated by extracellular ATP. *J Immunol*. 1996;156(4):1531 LP - 1539. <http://www.jimmunol.org/content/156/4/1531.abstract>
26. Lu K-T, Wang Y-W, Yang J-T, Yang Y-L, Chen H-I. Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-

- induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma*. 2005;22(8):885-895.
doi:10.1089/neu.2005.22.885
27. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain*. 2013;136(Pt 1):28-42.
doi:10.1093/brain/aws322
 28. Smith DH, Chen XH, Pierce JE, et al. Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J Neurotrauma*. 1997;14(10):715-727. doi:10.1089/neu.1997.14.715
 29. Zhu G, Okada M, Yoshida S, et al. Effects of interleukin-1beta on hippocampal glutamate and GABA releases associated with Ca²⁺-induced Ca²⁺ releasing systems. *Epilepsy Res*. 2006;71(2-3):107-116.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.05.017
 30. Reid WM, Rolfe A, Register D, Levasseur JE, Churn SB, Sun D. Strain-related differences after experimental traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2010;27(7):1243-1253.
doi:10.1089/neu.2010.1270
 31. Stein DG. Progesterone in the treatment of acute traumatic brain injury: a clinical perspective and update. *Neuroscience*. 2011;191:101-106. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.04.013
 32. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15. doi:10.1227/NEU.0000000000001432
 33. Wright DK, O'Brien TJ, Shultz SR, Mychasiuk R. Sex matters: repetitive mild traumatic brain injury in adolescent rats. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(9):640-654. doi:10.1002/acn3.441
 34. Berry C, Ley EJ, Tillou A, Cryer G, Margulies DR, Salim A. The effect of gender on patients with moderate to severe head injuries. *J Trauma*. 2009;67(5):950-953. doi:10.1097/TA.0b013e3181ba3354
 35. Semple BD, Dixit S, Shultz SR, Boon WC, O'Brien TJ. Sex-dependent changes in neuronal morphology and psychosocial behaviors after pediatric brain injury. *Behav Brain Res*. 2017;319:48-62.
doi:10.1016/j.bbr.2016.10.045
 36. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999;91(5):750-760. doi:10.3171/jns.1999.91.5.0750
 37. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, et al. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg*. 1998;89(6):971-982. doi:10.3171/jns.1998.89.6.0971
 38. Vespa P, Tubi M, Claassen J, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol*. 2016;79(4):579-590. doi:10.1002/ana.24606
 39. Vespa PM, Miller C, McArthur D, et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain

- injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2830-2836.
40. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51(5):1136-1143; discussion 1144. doi:10.1097/00006123-200211000-00006
 41. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10):1743-1748. doi:10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62
 42. Claassen J, Jetté N, Chum F, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;69(13):1356-1365. doi:10.1212/01.wnl.0000281664.02615.6c
 43. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2051-2056. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a00604
 44. Kamel H, Betjemann JP, Navi BB, et al. Diagnostic yield of electroencephalography in the medical and surgical intensive care unit. *Neurocrit Care*. 2013;19(3):336-341. doi:10.1007/s12028-012-9736-7
 45. Claassen J, Vespa P. Electrophysiologic monitoring in acute brain injury. *Neurocrit Care*. 2014;21 Suppl 2:S129-47. doi:10.1007/s12028-014-0022-8
 46. Stein NR, McArthur DL, Etchepare M, Vespa PM. Early cerebral metabolic crisis after TBH influences outcome despite adequate hemodynamic resuscitation. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):49-57. doi:10.1007/s12028-012-9708-y
 47. Tomoko Tanaka & N. Scott Litofsky (2016): Anti-Epileptic Drugs In Pediatric Traumatic Brain Injury, Expert Review of Neurotherapeutics, DOI: 10.1080/14737175.2016.1200974
 48. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-458. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x
 49. Kieslich M, Marquardt G, Galow G, Lorenz R, Jacobit G. Neurological and mental outcome after severe head injury in childhood: a long-term follow-up of 318 children. *Disabil Rehabil*. 2001;23(15):665-669. doi:10.1080/09638280110043951
 50. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(8):835-840. doi:10.1016/s0003-9993(97)90196-9
 51. Jennett B. Trauma as a cause of epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1973;15(1):56-62. doi:10.1111/j.1469-8749.1973.tb04866.x
 52. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002;59(9 Suppl 5):S21-6. doi:10.1212/wnl.59.9_suppl_5.s21

53. Gupta PK, Sayed N, Ding K, et al. Subtypes of post-traumatic epilepsy: clinical, electrophysiological, and imaging features. *J Neurotrauma*. 2014;31(16):1439-1443. doi:10.1089/neu.2013.3221
54. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60(1):10-16. doi:10.1212/01.wnl.0000031432.05543.14
55. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIII. Antiseizure prophylaxis. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S83-6. doi:10.1089/neu.2007.9983
56. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000;55(2):236-242. doi:10.1212/wnl.55.2.236
57. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(8):CD009900. doi:10.1002/14651858.CD009900.pub2
58. Pitkänen A, Ekolle N, Ekane X, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers - Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis*. 2019;123:42-58. doi:10.1016/j.nbd.2018.05.007
59. Yang Y, Zheng F, Xu X, Wang X. Levetiracetam Versus Phenytoin for Seizure Prophylaxis Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2016;30(8):677-688. doi:10.1007/s40263-016-0365-0
60. Mee H, Kolia AG, Chari A, et al. Pharmacological management of post-traumatic seizures in adults: current practice patterns in the UK and the Republic of Ireland. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(3):457-464. doi:10.1007/s00701-018-3683-9
61. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery*. 2016;79(3):345-353. doi:10.1227/NEU.0000000000001165
62. Olanow CW, Finn AL. Phenytoin: pharmacokinetics and clinical therapeutics. *Neurosurgery*. 1981;8(1):112-117. doi:10.1227/00006123-198101000-00022
63. Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology*. 2006;67(12 Suppl 4):S14-8. doi:10.1212/wnl.67.12_suppl_4.s14
64. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):707-724. doi:10.2165/00003088-200443110-00002
65. Welty TE, Gidal BE, Ficker DM, Privitera MD. Levetiracetam: a different approach to the pharmacotherapy of epilepsy. *Ann Pharmacother*. 2002;36(2):296-304. doi:10.1345/aph.1A032

66. Benge JF, Phenix RA, Bernett A, Cruz-Laureano D, Kirmani BF. Neurobehavioral effects of levetiracetam in patients with traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2013;4:195. doi:10.3389/fneur.2013.00195
67. Steinbaugh LA, Lindsell CJ, Shutter LA, Szaflarski JP. Initial EEG predicts outcomes in a trial of levetiracetam vs. fosphenytoin for seizure prevention. *Epilepsy Behav.* 2012;23(3):280-284. doi:10.1016/j.yebeh.2011.12.005
68. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care.* 2010;12(2):165-172. doi:10.1007/s12028-009-9304-y
69. Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology.* 2008;71(9):665-669. doi:10.1212/01.wnl.0000324624.52935.46
70. Jones KE, Puccio AM, Harshman KJ, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2008;25(4):E3. doi:10.3171/FOC.2008.25.10.E3
71. Taylor S, Heinrichs RJ, Janzen JM, Ehtisham A. Levetiracetam is associated with improved cognitive outcome for patients with intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15(1):80-84. doi:10.1007/s12028-010-9341-6
72. Zhao L, Wu Y-P, Qi J-L, Liu Y-Q, Zhang K, Li W-L. Efficacy of levetiracetam compared with phenytoin in prevention of seizures in brain injured patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13247. doi:10.1097/MD.00000000000013247
73. Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 4:24-27. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.0420s4024.x
74. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med.* 1990;323(8):497-502. doi:10.1056/NEJM199008233230801
75. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 2:10-13. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.02005.x
76. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet (London, England).* 2009;373(9669):1105-1110. doi:10.1016/S0140-6736(09)60214-2
77. Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020;61(6):e49-e53. doi:10.1111/epi.16524
78. Wang H, Xin T, Sun X, et al. Post-traumatic seizures--a prospective, multicenter, large case study after

- head injury in China. *Epilepsy Res.* 2013;107(3):272-278. doi:10.1016/j.epilepsyres.2013.10.006
79. Agarwal SK, Kriel RL, Brundage RC, Ivaturi VD, Cloyd JC. A pilot study assessing the bioavailability and pharmacokinetics of diazepam after intranasal and intravenous administration in healthy volunteers. *Epilepsy Res.* 2013;105(3):362-367. doi:10.1016/j.epilepsyres.2013.02.018
 80. Karlander M, Ljungqvist J, Zelano J. Post-traumatic epilepsy in adults: a nationwide register-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(6):617-621. doi:10.1136/jnnp-2020-325382
 81. Xu T, Yu X, Ou S, et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2017;67:1-6. doi:10.1016/j.yebeh.2016.10.026
 82. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338(1):20-24. doi:10.1056/NEJM199801013380104
 83. Mikkonen ED, Skrifvars MB, Reinikainen M, et al. Posttraumatic epilepsy in intensive care unit-treated pediatric traumatic brain injury patients. *Epilepsia.* 2020;61(4):693-701. doi:10.1111/epi.16483
 84. Keret A, Shweiki M, Bennett-Back O, et al. The clinical characteristics of posttraumatic epilepsy following moderate-to-severe traumatic brain injury in children. *Seizure.* 2018;58:29-34. doi:10.1016/j.seizure.2018.03.018
 85. Appleton RE, Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):669-672. doi:10.1136/jnnp.72.5.669
 86. Petridis AK, Doukas A, Maslehaty H, Mehdorn H-M. Predictors and incidence of posttraumatic seizures in children and adolescents after brain injury. *Clin Pract.* 2012;2(3):e66. doi:10.4081/cp.2012.e66
 87. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia.* 1999;40(5):584-589. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb05560.x
 88. Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain.* 2011;134(Pt 8):2197-2221. doi:10.1093/brain/awr103
 89. Figaji AA. Anatomical and Physiological Differences between Children and Adults Relevant to Traumatic Brain Injury and the Implications for Clinical Assessment and Care. *Front Neurol.* 2017;8:685. doi:10.3389/fneur.2017.00685
 90. Arndt DH, Lerner JT, Matsumoto JH, et al. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. *Epilepsia.* 2013;54(10):1780-1788. doi:10.1111/epi.12369
 91. Yu T, Liu X, Sun L, Wu J, Wang Q. Clinical characteristics of post-traumatic epilepsy and the factors affecting the latency of PTE. *BMC Neurol.* 2021;21(1):301. doi:10.1186/s12883-021-02273-x

92. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 2:4-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x
93. Kim JA, Boyle EJ, Wu AC, et al. Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts post-traumatic epilepsy. *Ann Neurol*. 2018;83(4):858-862. doi:10.1002/ana.25211
94. Gennarelli TA. Mechanism of cerebral concussion, contusion and other effects of head injury. In: Youmans JR (ed), *Neurological surgery*. Vol: 3 (Vascular Disease and Trauma). WB Saunders, Philadelphia 1990, pp: 1953-1964.
95. Jennett B, Galbraith S. Head injuries: Pathology and natural history of head injury. An introduction to neurosurgery (4th ed). William Heineman, London 1983, pp:214-233.
96. Saveren M, Altınörs N, Baykaner K, Şekerci Z, ÖzyurtE, Caner H (Editörler). *Kafanın Travmatik Hasarları. Temel Nöroşirürji I*. Ankara. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 1997. s.1-10.
97. Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, Brockmeyer D, Statler KD. (2011) Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features. *J Neurotrauma* 28:755–762.
98. Pearl PL, McCarter R, McGavin CL, Yu Y, Sandoval F, Trzcinski S, Atabaki SM, Tsuchida T, van den Anker J, He J, Klein P. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):e135-7. doi: 10.1111/epi.12326. Epub 2013 Jul 22.
99. Choi SC, Narayan RK, Anderson RL, Ward JD. Enhanced specificity of prognosis in severe brain injury. *J Neurosurg* 1988;69:381-5.