Epilepsi 2015;21(2):65-75 DOI: 10.5505/epilepsi.2015.46036

KLİNİK ÇALIŞMA / ORIGINAL ARTICLE

Antiepileptik İlaç Seçiminde Fokal ya da Jeneralize Epilepsi Sınıflandırması ve EEG Bulgularının Rolü


S. Naz Yeni

The Role of Focal Versus Generalized Epilepsy Classification and EEG Features on Antiepileptic Drug Choice

Seher Naz YENİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Fokal interiktal elektroensefalografi (EEG) bulgularının varlığı idiyopatik jeneralize epilepsilerde sıklıkla vurgulanmıştır. Nöbet artışına yol açabileceği için bu hastalarda karbamazepin (CBZ) benzeri ilaçlardan kaçınmak gerekir. Ancak bu durumun tersi de söz konusu olabilir. Bazı epilepsi hastalarında EEG bulguları net olarak jeneralize diken dalga boşalımları göstermesine rağmen CBZ'ye dramatik olarak yanıt vermektedirler. İnteriktal EEG incelemelerinde jeneralize diken dalga boşalımları olan sekiz hastanın CBZ tedavisine verdikleri yanıt açısından ele alınarak tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Elektroensefalografi incelemelerinde jeneralize diken/çoklu diken yavaş dalga boşalımları olan ve CBZ ve/veya okskarbazepine (OXC) yanıt veren jeneralize tonik klonik nöbetli (JTKN) olgular geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sekiz hastanın beşi erkektir. Yaş ortalamaları 27.87 (19–42) yıl olarak bulunmuştur. Nöbetlerin başlangıç yaşı yedi ile 15 yaş arasında değişmektedir. Hastaların hiç birisinde absans ya da miyoklonik nöbet tanımlanmamıştır. Hepsi, bazı farklılıklar bulunmakla birlikte JTKN geçirmekteydi. Tümünün interiktal EEG incelemelerinde jeneralize diken ve çoklu diken yavaş dalga boşalımları gözlenmiştir. Tüm hastaların en iyi CBZ ve/veya OXC tedavisine yanıt verdikleri gözlenmiştir.

Sonuç: Epilepsilerin fokal ve jeneralize olarak sınıflandırılması ve yalnızca bu ayırıma dayalı tedavi yaklaşımlarının önümüzdeki yıllarda değişebileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Diken yavaş dalga deşarjları; fokal epilepsi; jeneralize epilepsi; karbamazepin; tedavi.

Summary

Objectives: The findings of focal interictal EEG are frequently emphasized in idiopathic generalized epilepsies. To avoid seizure aggravation, drugs such as carbamazepine (CBZ) should not be used in this group of patients. However, the reverse may also occur: In some epilepsy patients, there is a dramatic response to CBZ even with EEG activity revealing generalized spike and wave discharges. In this study, 8 patients with generalized spike and wave discharges presenting on interictal EEG and will be discussed on the basis of their treatment response to carbamazepine.

Methods: Data were retrospectively collected on 8 patients presenting generalized spike and multiple spike and wave discharges on EEG and experiencing generalized tonic clonic seizures who responded to carbamazepine and/or oxcarbazepine (OXC) drug medication.

Results: Five of the 8 patients were male. Patient mean age was 27.87 (19–42 years). Onset age of epilepsy was between 7 and 15 years. No patient described absence and myoclonic seizures. All experienced generalized convulsive seizures with some dissimilarities. Interictal EEG of all the patients revealed generalized spike and multiple spike and wave discharges. All patients responded best to CBZ and/or OXC.

Conclusion: The paradigm of classifying epilepsies as to focal and generalized and treating them accordingly may change in the coming years.

Key words: Spike and wave discharges; focal epilepsy; generalized epilepsy; carbamazepine; treatment.

© 2015 Türk Epilepsi ile Savaş Derneği
© 2015 Turkish Epilepsy Society

Geliş *(Submitted)*: 28.01.2015
Kabul *(Accepted)* : 22.02.2015
İletişim *(Correspondence)*: Dr. Seher Naz YENİ
e-posta *(e-mail)*: snaz@istanbul.edu.tr

Giriş

Jeneralize epilepsili hastalarda ve özellikle jüvenil miyoklonik epilepside fokal EEG bulgularının varlığı fokal epilepsi tanısına neden olarak yanlış tedavi uygulamalarına yol açabilmektedir. Bu hastalarda verilen karbamazepin (CBZ) ve benzeri ilaçlar miyokloni ve absansları artırabilmektedir. Tanı gecikmeleri sıkça gündeme gelmektedir.[1,2]

Ancak bu durumun tam tersi de söz konusudur ve bu aksi durum yeterince gündeme gelmemektedir. Fokal epilepsi olmasına karşın fokal ya da jeneralize epilepsi ayırımı yapılamayan (absans ve miyoklonik nöbetleri olmayan) ancak elektroensefalografi (EEG) bulgularının jeneralize bir epilepsiyi çağrıştırdığı-fokal diken dalga aktiviteleri de olsa-durumlarda hastalar jeneralize bir epilepsi olarak değerlendirilmekte ve CBZ, okskarbazepin (OXC) gibi ilaçlardan kaçınılmaktadır. Ancak, bazı epilepsi nöbetlerinin bu ilaçlara yanıt verebildiği bilinmektedir.[3]

Bu çalışmada EEG bulgularının jeneralize epilepsileri düşündürdüğü sekiz olgu ele alınmış, olgular temelinde epilepsi tedavisinde yerleşmiş kalıpların değişiminin mümkün olup olmadığı tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Epilepsi polikliniğinde takip edilen hastalar arasında EEG özellikleri açısından jeneralize diken dalga deşarjarı gösteren ve tedavide CBZ/OXC tedavilerine yanıtları dikkati çeken, ön planda jeneralize tonik klonik nöbetleri olan bu olgular taranmış ve geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Nöbet sınıflandırmalarında ILAE'nin 1981 sınıflaması uygulanmıştır.[4]

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

No	Hastalar		NBY	Nöbet tipi	Aura var/yok	Öz/soy geçmiş	Diurnal/nokturnal
	Yaş	Cinsiyet					
1	42	Erkek	15	1-adversif nöbet 2-JTKN	Yok	Yok	D/seyrek nokturnal
2	33	Erkek	14	JTKN	Yok	Yok	D
3	22	Erkek	15	JTKN	Yok	Kardeşte FK	D/N
4	21	Kadın	13	JTKN	Yok	Hala oğlunda E	D
5	25	Erkek	18	JTKN	Yok	Yok	D/ seyrek N
6	37	Erkek	10	JTKN	Yok	FK	D
7	23	Erkek	14	JTKN	Çınlama	Yok	D/N
8	20	Kadın	7	1-KSPN 2-JTKN	Vertigo (bazı nöbetlerde)	Yok	D/N

NBY: Nöbet başlangıç yaşı; JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet; KSPN: Kompleks semptomlu parsiyel nöbet; E: Epilepsi; FK: Febril nöbet; D: Diurnal; N: Nokturnal.

Tablo 2. Hastaların elektroensefalografi özellikleri

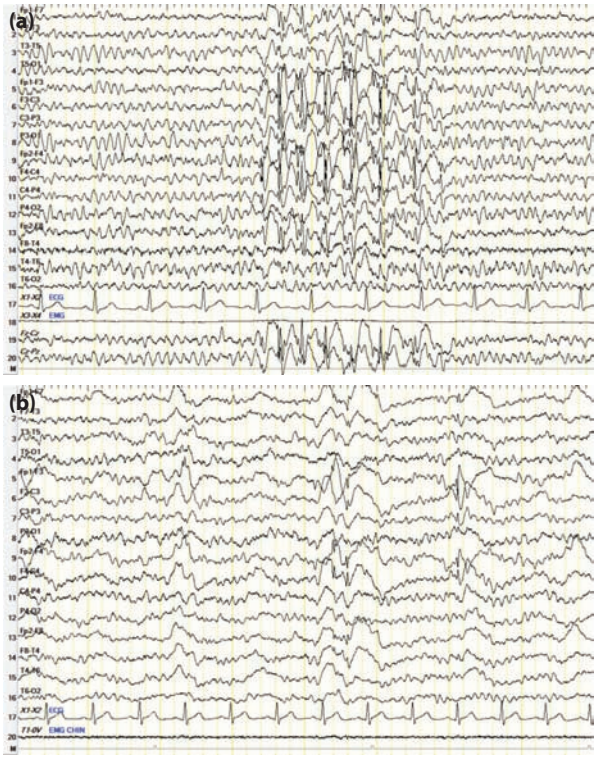
No	Temel aktivite	Epileptiform aktiviteler	Hiperventilasyon	IFS	Uyku ile ilişkisi
1	Yeterli	İki taraflı F3/4 diken ve JDB	++	Etkisiz	+
2	Yeterli	JDB, JÇDDB	Etkisiz	Etkisiz	+
3	Yeterli	Sağ F diken, JDB	Etkisiz	Etkisiz	+
4	Yeterli	JDB, JÇDDB	+	Etkisiz	Yapılmadı
5	Yeterli	JDB, JÇDB	++	9-12Hz+	Yapılmadı
6	Yavaşlamış	JDB	++	Etkisiz	Yapılmadı
7	Yeterli	JDB	Etkisiz	Etkisiz	++
8	Sol hemisferde belirgin yavaşlama	JDB	Etkisiz	Etkisiz	++

JDB: Jeneralize diken yavaş dalga boşalımları; JÇDB: jeneralize çoklu diken yavaş dalga boşalımları; IFS: Aralıklı ışık uyaranı; F: frontal; +: Artış var; ++: Artış belirgin.

Sekiz hastanın beşi erkektir. Yaş ortalamaları 27.87 yıl (19–42) olarak bulunmuştur. Nöbetlerin başlangıç yaşı yedi yaş ile 15 yaş arasında değişmektedir. Hastaların genel özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir Aşağıda her bir olgunun öyküsü ve EEG örnekleri verilmiştir.

Olgu 1– 1972 doğumlu erkek hasta, başvuru tarihi 2008. Hastanın nöbetleri yenidoğan döneminde başlamış. Öyküdeki nöbetler jeneralize tonik özellikte tanımlanmıştır. Hastanın klonazepam (CLZ) tedavisi altında 8–15 yaş arası nöbeti olmamış. On beş yaşında nöbetler tekrar başlamış. Haftada üç–dört kez başta ve gözlerde deviasyon ile seyreden adversif nöbetler ve ayda üç–dört kez bu şekilde başlayıp jeneralize hale gelen tonik klonik nöbetler (JTKN) difenil hidantoin (PHT) 400 mg/gün ve barbeksaklon (BXL) 200 mg/gün tedavisine rağmen devam etmekteydi. Nöbetler uyanıklıkta ortaya çıkmaktaydı. Absans ve miyokloni öyküsü yoktu.

Öz ve soy geçmişinde bilinen başka bir özellik yoktu. Gelişimi ve nörolojik muayenesi normal bulunan hastanın kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemesinde özellik saptanmadı.



Şekil 1. **(a, b)** Birinci olgunun 2012 yılında yapılan elektroensefalografilerinde normal temel aktivite yeterli, frontal yerleşimli diken yavaş dalga aktiviteleri ve frontal elektrotlarda belirgin yayılma eğilimli 2–3 Hz frekanslı diken yavaş dalga boşalımları (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz).

Rutin ve uyku EEG incelemesinde normal bir temel aktivite zemininde iki yanlı orta frontal (F3–F4) elektrotlarda izole diken dalga aktiviteleri ve jeneralize diken ve çoklu diken yavaş dalga boşalımları dikkati çekti (Şekil 1a, b). Hiperventilasyonda (HV) artış izlendi. Bulgular aralıklı ışık uyaranından (IFS) etkilenmedi.

Hastaya Na Valproat (VPA) tedavisi başlanarak PHT kesildi. Altı aylık geçiş sürecinin sonunda hasta VPA 1500 mg/gün, BXL 200 mg/g, lamotrijin (LTG) 50 mg/g kullanırken nöbetlerin giderek artmış olması ve bir günde ardı sıra üç JTK nöbet geçirmesi üzerine tedavi planı değiştirildi. Hastaya CBZ 1000 mg/g ve VPA 1000 mg/g tedavisi düzenlendi ve üç yıl dört ay nöbetsiz olarak izlendi. Karaciğer enzimlerinde yükselme nedeniyle VPA kesildi. Nöbetin tekrarlaması nedeniyle CBZ tedavisine levetirasetam (LEV) eklendi.

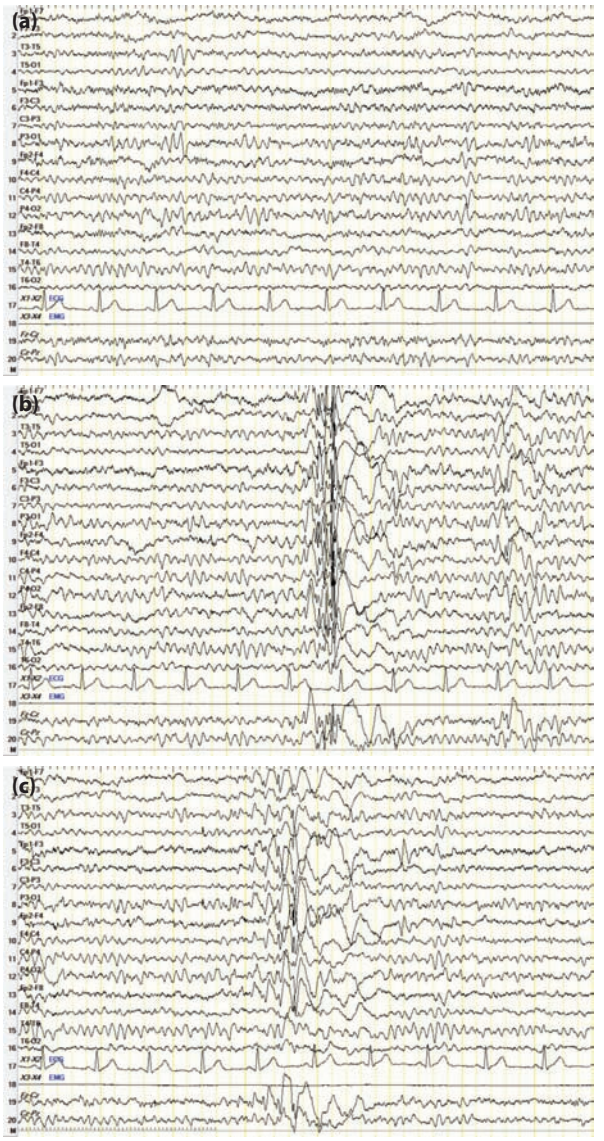
Olgu 2– 1981 doğumlu, erkek hasta, başvuru tarihi 2008. İlk olarak 14 yaşındayken başın bir tarafa dönmesini izleyerek ağızda sağa kayma olmuş ve ardından JTKN geçirmiş. Barbeksaklon başlanmış ve yılda bir kez nöbetleri tekrarlamış. Tedavi VPA 1000 mg/g ile değiştirildikten sonra da senede üç nöbet geçirmeğe devam etmiş.

Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan hastanın gelişimi normaldi. Ancak sağ gözde spontan nistagmus ve doğuştan görmede azlık vardı. Nörolojik muayenede homonim hemianopsi olarak değerlendirildi. Sol gözde ise bakışla ortaya çıkan nistagmus izlendi.

Kraniyal MR incelemesinde sol oksipital yerleşimli posterior serebral arter distal sulama alanına uyan kronik dönem enfartla uyumlu bir alan ve sağ insüler ve inferior frontal lokalizasyonda atrofi izlendi.

Elektroensefalografi incelemesinde temel aktivite yeterli olarak izlenmekle birlikte hemisferler arasında, sol hemisferde amplitüd düşüklüğü şeklinde hafif bir asimetri göze çarptı. Uyanıklık ve uykuda izlenen yaygın, diken ve çoklu diken dalga boşalımları dikkati çekmekteydi (Şekil 2a-c). Aralıklı ışık uyaranı ve HV'de özellik izlenmedi.

Valproat dozunda artışa rağmen nöbetlerin devam etmesi nedeni ile OXC 600 mg/g başlandı. Bir kez baş dönmesi ve ardından tam görme kaybı ile giden 10 dakikalık bir atak geçirmesi üzerine günlük doz 900 mg'a çıkarıldı. Bu tedavi ile altı yıldır nöbetsiz olarak izlenmektedir.



Şekil 2. Olgu 2 **(a)** temel aktivitede hafif asimetri izlendi (sol hemisferde amplitüt daha düşük) (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(b)** Jeneralize multipl diken yavaş dalga boşalımı örneği (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(c)** Aralıklı ışık uyaranında artış olmamakla birlikte uyaranın bitimini izleyerek bir kez diken yavaş dalga boşalımı görüldü (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz).

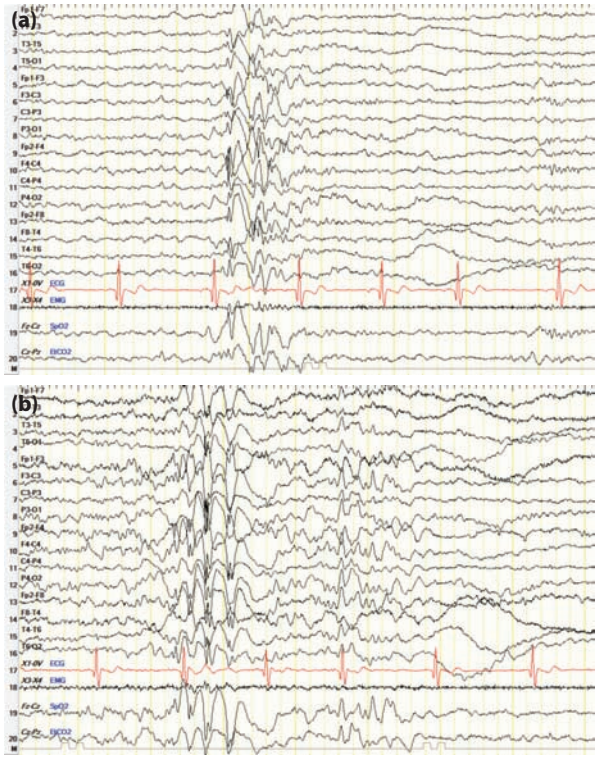
Olgu 3– 1992 doğumlu, erkek hasta, başvuru tarihi 2009. Nöbetleri 15 yaşında başlayan hastanın takip eden senede dokuz kez nöbet tekrarı nedeniyle değerlendirildi. Başvuru sırasında 600 mg /gün OXC kullanmaktaydı. Jeneralize tonik klonik nöbet olarak tariflenen nöbetler iki kez uykuda olmasına karşın çoğunlukla uyanıklıkta izlenmişti. Miyokloni, absans tarif edilmedi. Aura yoktu.

Özgeçmişinde özellik izlenmedi. Kardeşinde febril nöbet öyküsü vardı. Nörolojik muayenesi normaldi. Kraniyal MR incelemesinde özellik yoktu.

Elektroensefalografi incelemelerinde uyanıklık sırasında interiktal bulgular normaldi. Uyku sırasında, sağ frontal elektrotlarda izole diken ve jeneralize diken yavaş dalga paroksizmleri gözlendi (Şekil 3a, b).

Valproat 1000 mg/gün başlandı. Nöbetler artarak devam etti. Lamotrijin ilavesi ile alerji gelişti. Valproat dozu artırılamadı, bu dozda dahi sedasyondan yakınmaktaydı. Levetirasetam (LEV) 1250 mg/g ilave edildi. Ayda altı tane nöbet olunca tedavi tekrar gözden geçirilerek CBZ 800 mg/gün başlandı. Nöbetler senede bir–iki sıklığında halen devam etmekle birlikte ve hasta en iyi halinde olduğunu bildirmektedir.

Olgu 4– 1993 doğumlu, kadın hasta, başvuru tarihi 2009. Nöbetleri 13 yaşında başlayan ve üç dört aylık sürede top-



Şekil 3. Olgu 3 **(a)** uyanıklıkta özellik izlenmedi. Uykuda sağ frontalde yüksek amplitütlü olabilen jeneralize kısa süreli, fronto-santral elektrotlarda belirgin diken yavaş dalga boşalımları görüldü (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(b)** sağ hemisferde hakim olabilen jeneralize kısa süreli, fronto santral elektrotlarda belirgin diken yavaş dalga boşalımları örneği (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz).

lam üç nöbetin ardından CBZ 600 mg/g başlanan hastanın nöbetleri senede bir–iki tekrarlamaya devam edince kliniğimize müracaat etmişti.

Nöbetler başın ve gözlerin sağa dönmesiyle başlıyor. Bu esnada hastanın şuuru açık ancak konuşamıyor ardından JTK nöbet gelişiyordu. Miyokloni, absans tanımlanmadı. Nöbetler uyanıklıkta ortaya çıkmaktaydı.

Özgeçmişinde özellik yoktu. Halasının oğlunda auraların hala devam ettiği bir epilepsi vardı.

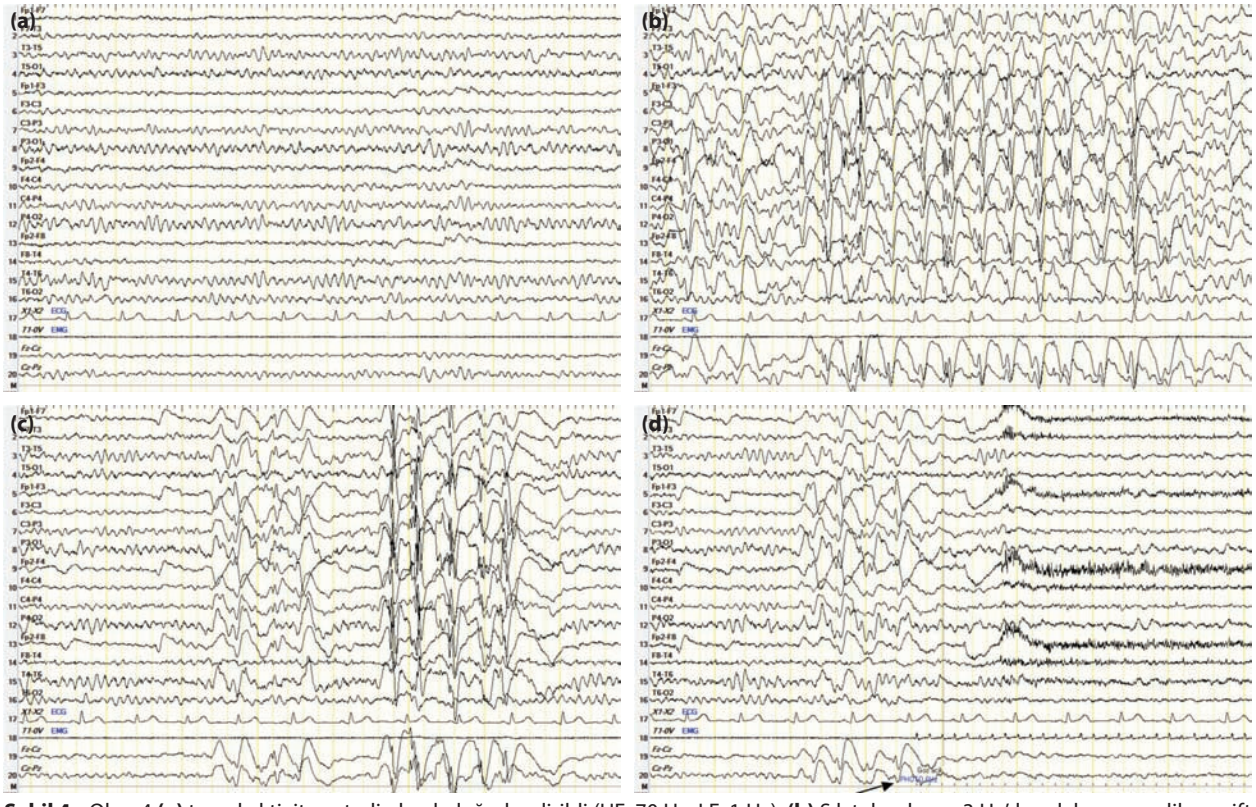
Nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri sağ tarafta minimal olarak daha canlıydı.

Kraniyal MR incelemesinde sağ hipokampusta izlenen asimetrik görünüm araknoid kist olarak yorumlandı.

Rutin EEG incelemesinde temel aktivite yeterli ve bu zemin üzerinde oldukça sık bir şekilde 3 Hz'den daha yavaş (yaklaşık 2.5 Hz), jeneralize diken ve çoklu diken yavaş dalga boşalımları gözlendi. Bulgular HV'de artış gösterdi ve iki kez göz kapamayı izleyerek tekrarladı. Aralıklı ışık uyaranında ise uyaranlarla çok ilişkili olmayarak üç kez tekrarladı (Şekil 4a-d).

Hastaya CBZ dozu 800 mg/gün olarak ayarlandı ve 2012 yılındaki son takibine kadar nöbetsiz izlendi.

Olgu 5– 1989 doğumlu, erkek hasta, başvuru tarihi 2010. Nöbetleri üç yaşında ateşli havale olarak izlenmiş, ancak EEG bulgusu olduğu için tedavi başlanmış. Valproat ile 2006 yılına kadar herhangi bir sorun yaşamamış ancak ellerde titreme yakınması nedeniyle ilaç değişikliği yapılmış ve LEV verilmişti. Askere gittiğinde ilacını düzensiz kullanmayı takiben nöbetleri başlamıştı. Nöbetler sıklıkla uyanık ve sabah saatlerinde ortaya çıkıyordu. Bir kez uykuda nöbet geçirmişti. Nöbetler başlangıçta baş ve gözler sola deviye oluyor, bazı nöbetlerde ağızda da sola atmalar başlangıçta izlenebiliyor ve ardından JTKN gelişiyordu. Miyokloni ya da absans tanımlanmadı.



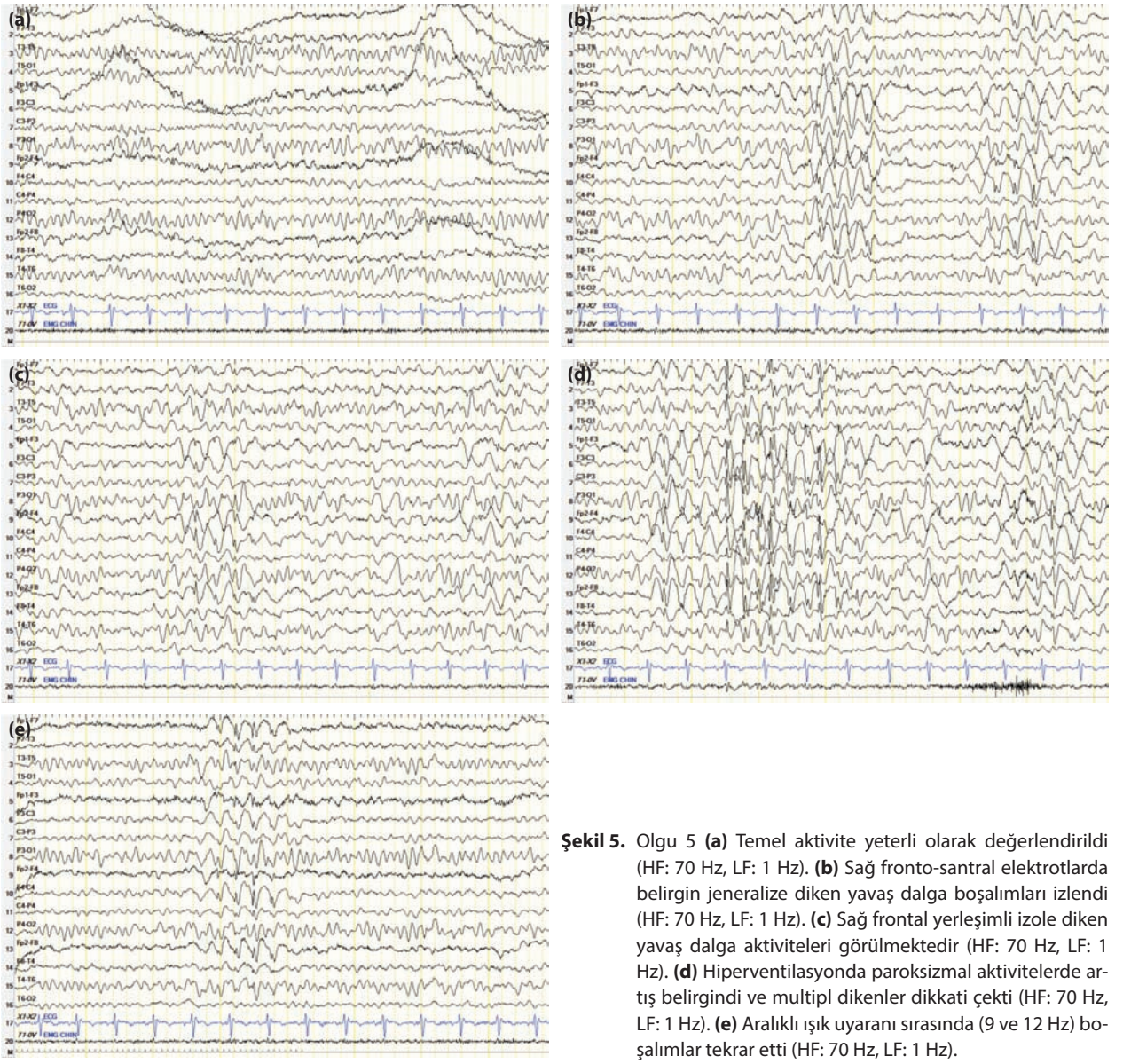
Şekil 4. Olgu 4 **(a)** temel aktivite yeterli olarak değerlendirildi (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(b)** Sık tekrarlayan 3 Hz'den daha yavaş diken, çift diken yavaş dalga boşalımları örneği (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(c)** Sık tekrarlayan 3 Hz'den daha yavaş diken, çift diken yavaş dalga boşalımları örneği (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(d)** Aralıklı ışık uyaranları sırasında uyaranlardan bağımsız olarak boşalımlar tekrarladı. (HF: 70 Hz, LF: 1Hz).

Özgeçmişinde "mor doğum" bildirildi. Konuşması gecikmiş ancak diğer motor becerileri zamanında gelişmişti.

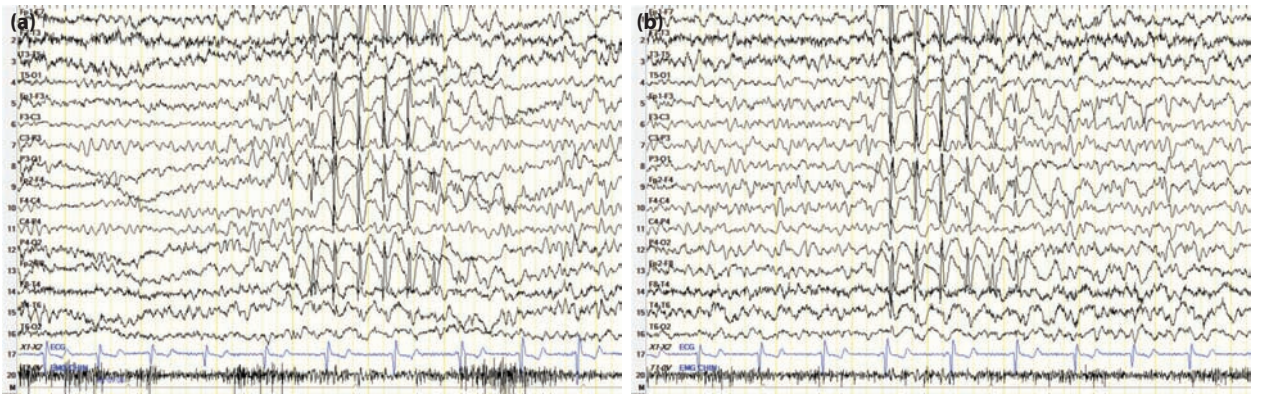
Kraniyal MR incelemesinde "cavum septum pellucidum" izlendi. Rutin EEG incelemesinde temel aktivite yeterliydi. Sağ frontal elektrotlarda izole olarak da izlenen, sıklıkla jeneralize 3 Hz diken ve çoklu diken yavaş dalga boşalımları gözlendi. Aralıklı ışık uyaranında 9 Hz'de boşalımların tekrar ettiği dikkati çekti. Hiperventilasyonda ise artış belirgindi (Şekil 5a-e).

Müracaatında LEV 1000 mg/g ve VPA 1500 mg/g kullanan hastanın üç haftada bir nöbetleri olmaktaydı. CBZ 800 mg/g, LEV 1000 mg/gün tedavisi düzenlendikten sonra iki yıl süreyle nöbetsiz olarak izlenen hastanın daha sonra LEV azaltılması ile nöbet tekrarları oldu. Halen yukarıda belirtilen dozda seyrek nöbetlerle izlenmektedir.

Olgu 6– 1977 doğumlu, erkek hasta, başvuru tarihi 2010. Hasta 10 yaşındayken 2003 yılında ilk nöbetini geçirmişti. Hastanın nöbetleri sıklıkla uyanıklıkta ortaya çıkıyordu. Nöbetler JTKN olarak tanımlanmaktaydı ve aura bildirilmedi. Miyokloni ve absans nöbetleri tariflenmedi. Karbamazepin 800 mg/gün kullanırken bir–iki ayda bir ve bazen daha sık nöbet geçirmekteydi.



Şekil 5. Olgu 5 **(a)** Temel aktivite yeterli olarak değerlendirildi (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(b)** Sağ fronto-santral elektrotlarda belirgin jeneralize diken yavaş dalga boşalımları izlendi (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(c)** Sağ frontal yerleşimli izole diken yavaş dalga aktiviteleri görülmektedir (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(d)** Hiperventilasyonda paroksizmal aktivitelerde artış belirgindi ve multipl dikenler dikkati çekti (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(e)** Aralıklı ışık uyaranı sırasında (9 ve 12 Hz) boşalımlar tekrar etti (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz).



Şekil 6. Olgu 6 **(a)** 3 Hz diken yavaş dalga boşalımı görülmektedir (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(b)** Hiperventilasyon sırasında artış dikkati çekti (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz).

Özgeçmişinde üç yaşında afebril olarak bildirilen bir nöbet öyküsü mevuttu. Hastanın süt çocukluğundan itibaren ilerleme göstermeyen gelişim geriliği ve yürümede dengesizlik varmış.

Soy geçmişinde bir ablada febril nöbet öyküsü, bir ablada miyokloni tariflendi ve bir erkek kardeşte epilepsi ve ataksi şeklinde benzer bir tablo tanımlandı.

Nörolojik muayenede ılımlı mental retardasyon ve ataksi vardı; tandem yürüyemiyordu.

Kraniyal MR incelemesinde özellik izlenmedi. Elektromiyografik olarak miyokloniler araştırıldı ve saptanmadı. SEP yanıtları normaldi.

Elektroensefalografi incelemesinde temel aktivite hafif düzeyde yavaşlamıştı (alfa ve teta dalgalarından kurulu). Bu temelde sık tekrarlayan fronto-santral elektrotlarda belirgin jeneralize 3Hz diken yavaş dalga boşalımları gözlendi. Hiperventilasyon ile bu aktivitelerde artış gözlendi. Aralıklı ışık uyaranında etki yoktu (Şekil 6a, b).

Hastanın tedavisi VPA (1500 mg/gün) ile değiştirildi. Nöbetler sıklaştı ve haftada bir sıklıkta izlenmeye başlandı. Çeşitli tedavi denemeleri sonrasında OXC 1200 mg/g ve LEV 1500 mg/g ile nöbetlerin iki–dört ay ara ile tekrarlamakla birlikte en iyi yanıt veren tedavi bu olmuştu.

Olgu 7– 1993 doğumlu, erkek hasta, başvuru tarihi 2012. Nöbetlerinin 14 yaşında başladığı bildirilmekteydi. İkinci nöbetten sonra LEV 1000 mg/gün tedavisi başlanmış ve iki yıl nöbetsiz izlenen hastanın LEV dozu 2000 mg/gün'e kadar yükseltildiği halde nöbetleri giderek sıklaşıp üç–dört ayda bir tekrar eder hale gelmişti. Absans, miyokloni öyküsü yoktu. Tüm nöbetler JK olarak tarif edilmekte olup, öncesinde aura olarak kulakta çınlama, her şey sabitlenmiş gibi bir his yaşadığı bildirildi. Nöbetler uyku ya da uyanıklıkta olabilmekteydi.

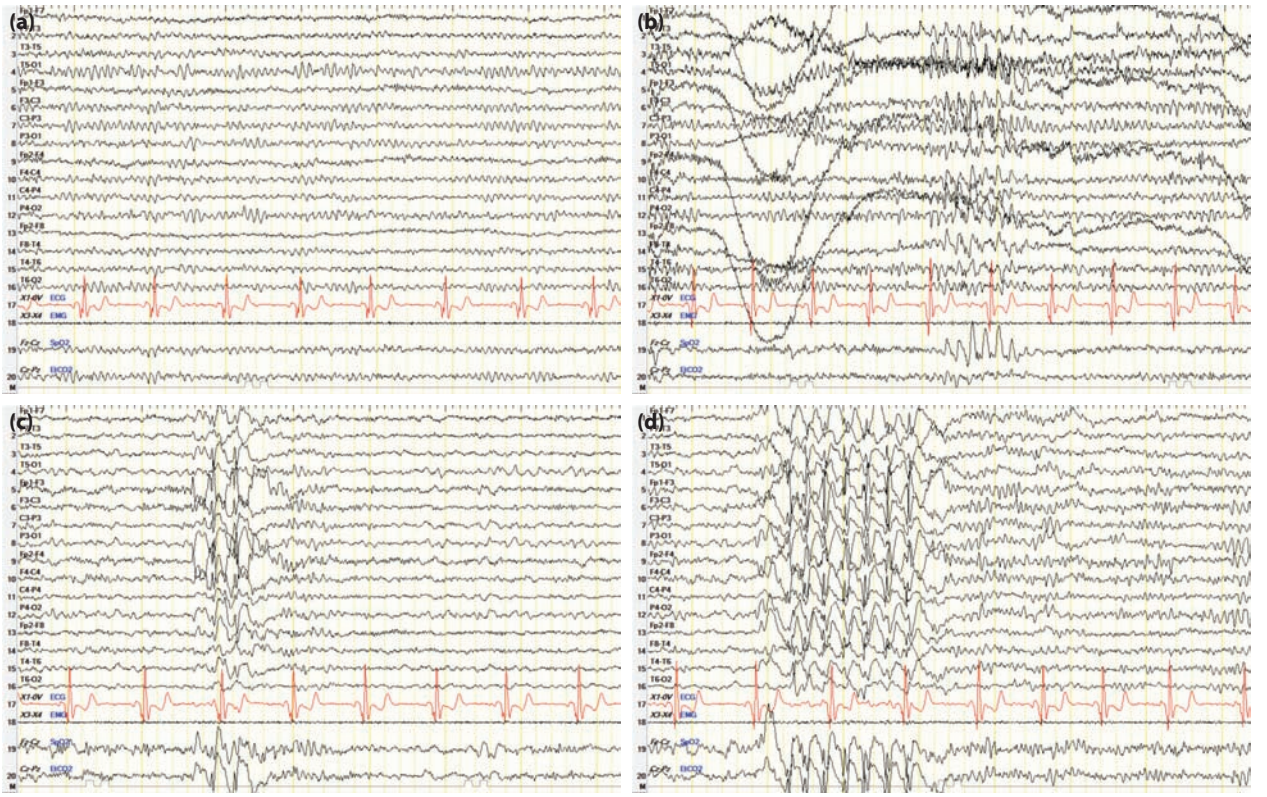
Öz geçmişinde iki yaşında inguinal herni operasyonu dışında başka özellik bildirilmedi. Akraba evliliği tanımlamayan hastanın ailesinde epilepsi öyküsü yoktu. Nörolojik muayenesi normal saptanan hastanın kraniyal MR incelemesinde de özellik saptanmadı.

Elektroensefalografi incelemelerinde uyanıklık temel aktivitesi normal olarak değerlendirildi. Bir kez uyanıklıkta, uyku ve uyanmayı izleyerek ortaya çıkan jeneralize diken yavaş dalga boşalımları dikkati çekti. Hiperventilasyon ve IFS'de etki olmadı (Şekil 7a-d).

Levetirasetam 2000 mg/g tedavisine OXC 1200 mg/g ilave edilmesi ile hasta halen nöbetsiz izlenmektedir.

Olgu 8– 1995 doğumlu, kadın hasta, başvuru tarihi 2010. Nöbetleri yedi yaşında başlayan hastanın müracaat ettiğinde iki çeşit nöbeti olduğu bildirilmekteydi. Ellerde oynama, ağızda şapırdatma hareketlerinin gözlendiği küçük nöbetler haftada bir–iki kez ve JK olarak tanımlanan diğer nöbetleri ise ayda bir kez tekrarlamaktaydı. İlk zamanlar baş dönmesi şeklinde bir aurasının da olduğunu bildiren hasta müracaatında VPA 1250 mg/g, topiramat (TPM) 300 mg/g ve OXC 600 mg/g almaktaydı. Miyokloni ve absans öyküsü yoktu. Jeneralize konvulziyonlar sıklıkla uykuda izlenmekteyken, diğer nöbetleri uyanıklıkta ortaya çıkıyordu.

Özgeçmiş ve soy geçmişte özellik yoktu. Nörolojik muaye-



Şekil 7. Olgu 7 **(a)** temel aktivite normal olarak değerlendirildi (HF: 70Hz, LF: 1 Hz). **(b)** Uyanıkken bir kez jeneralize, düşük amplitütlü diken yavaş dalga boşalımı gözlendi. Hiperventilasyon ve aralıklı ışık uyaranında boşalım gözlenmedi (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(c)** Uykuda sıklaşarak izlenen jeneralize diken yavaş dalga boşalımlarından bir örnek (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(d)** Uyanma ile tetiklenen daha uzun süreli ve düzenli tekrarlayan 3.5 Hz diken yavaş dalga boşalımı görülmektedir (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz).

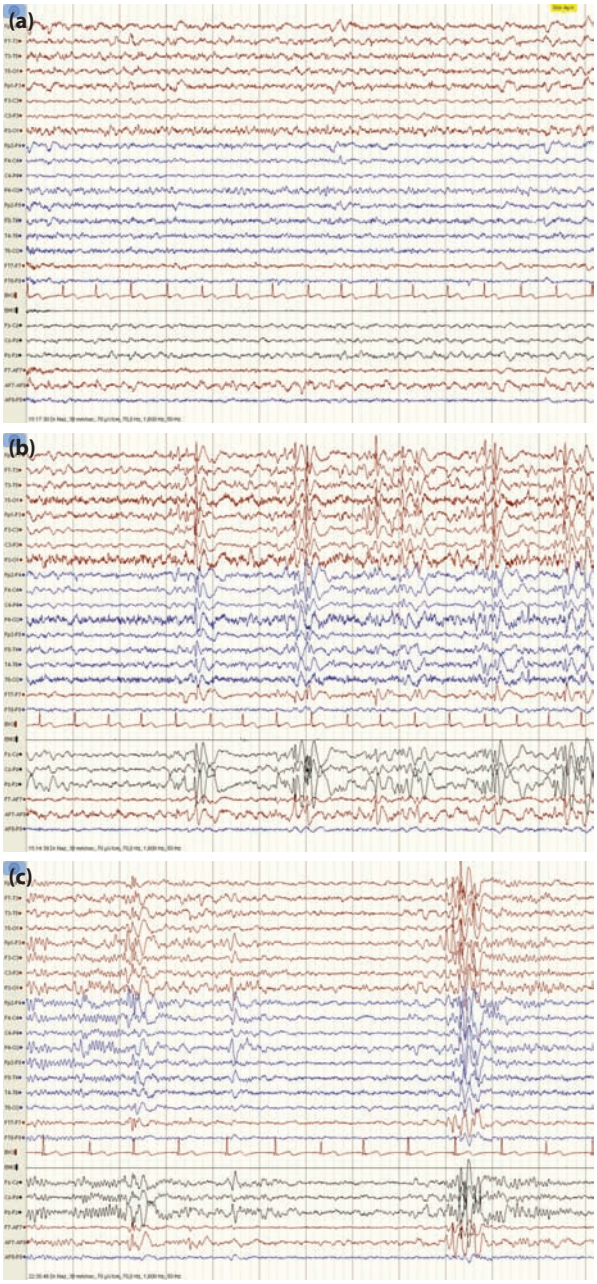
nesi normaldi.

Kraniyal MR incelemesinde özellik izlenmedi. Rutin EEG incelemesinde temel aktivitenin frontotemporal elektrotlarda daha fazla ve sol hemisferde belirgin olmak üzere yaygın ve hafif derecede yavaşlamış olduğu gözlendi. Uyku EEG incelemesinde uykunun fazik elemanları izlendi. Uyanıklık ve uykuda sık bir şekilde sol frontopolar elektrotlarda belirgin jeneralize diken ve çoklu diken yavaş dalga boşalımları tekrarladı (Şekil 8a-c).

Hastanın OXC tedavisinin kesilmesinin denendiği ve peşpeşe nöbetlerinin tekrarladığı status tehlikesiyle karşılaştığı bilgisi üzerine tedavi dozu 1500 mg/g olarak ayarlandı. Valproat ve TPM tedavileri ile birlikte halen haftada bir saniyeler süren ve ayakta geçirilen kompleks parsiyel nöbetlerinin olduğu bildirilmektedir.

Tartışma

Geleneksel olarak epilepsi nöbetleri ve epilepsiler fokal ve jeneralize olarak sınıflandırılırlar.[4,5] Fokal epilepsi nöbeti, tanım olarak nöbet başlangıcındaki ilk klinik ve EEG bulgularının bir hemisferin bir grup nöron sistemine sınırlı bir aktivasyonu işaret ettiği nöbetleri ifade etmek için kullanılır.[4] Bunun benzeri olarak jeneralize nöbetler ise, ilk belirtilerin her iki hemisferin birlikte etkilendiğini gösterdiği durumların varlığında tanımlanır.[4] Aura varlığı fokal bir epilepsi nöbeti için iyi bir göstergedir. Öyküde absans ve miyoklonik nöbetleri olan hastaların da sınıflandırılmaları ve tedavi planları daha iyi tanımlanabilmektedir. Ancak sadece JK nöbetler geçiren olguların sınıflandırılmaları zorluklar içerir ve bu olgularda EEG'nin önemi büyüktür. Sendromik tanı koyma, epilepsi hastalığına yaklaşımda ve tedavide değerli ve önemli bir basamaktır. Sendromların sınıflandırması da lokalizasyonla ilişkili (fokal anlamında) ve jeneralize olarak ayrışmaktadır.[5] Tedavi yaklaşımlarımız ya da antiepileptik ilaç tercihlerimiz kabaca bu dikotomiye göre yapılmaktadır. Jeneralize epilepsi nöbetlerinin talamokortikal döngülerle izah edilebileceği gibi fokal kortikal eksitabilite ile başlayıp, talamik döngülerin sonradan dahil olabileceği yani aslında



Şekil 8. Olgu 8 **(a)** Temel aktivite sol hemisferde, özellikle frontotemporal elektrotlarda yavaşlamış olarak izlendi (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(b)** Sık tekrarlayan kısa süreli, sol hemisferde daha yüksek amplitütlü diken yavaş dalga boşalımları izlenmektedir (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz). **(c)** Uyku sırasında boşalımlar devam etti (HF: 70 Hz, LF: 1 Hz).

belki de fokal başlangıçlı olabileceği öne sürülen hipotezlerdendir.[6] Yeni sınıflama çalışmaları epileptologları bazı kavramları değiştirmeye zorlamaktadır. Yeni sınıflamada epilepsi hastalığının fokal ya da jenaralize ayrımının yapılamayacağı vurgulanmaktadır. Bazı epilepsi sendromlarında pek çok nöbet tipinin bir arada olduğu ve bazılarının fokal diğer bazılarının ise jeneralize nöbet tipleri olabileceği ifade edilmektedir. Bu şekilde yaklaşıldığında, epilepsi fokal ya da jeneralize olarak kodlanamazken, epilepsi nöbetleri açısından bu ayrım halen yapılabilmektedir.[7] Son sınıflama üzerine yapılan değerlendirmede, her ne kadar bugünkü elektroklinik anlayışımız gereği epilepsi nöbetlerinin sınıflandırmasında fokal ve jeneralize kavramları korunmuşsa da bu ayrımın gerçekçiliği tartışmalı olarak ifade edilmiştir.[7]

Antiepileptik ilaç (AEİ) tercihlerimizi nöbetlerin ve epilepsilerin sınıflandırmaları ve sendromik sınıflandırmalar belirlemektedir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi'nin (ILAE) tedavi kılavuzunda, kanıta dayalı sınıf 1 çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak, yetişkinde fokal epilepsi nöbetlerinde birinci tercih ilacı CBZ (PHT, ikinci sırada) olarak belirlenmiştir.[7] Bu verilere ve deneyimlerimize göre, CBZ fokal epilepsilerde altın standart olarak tanımlanmaktadır.[7] Aynı meta-analizde, yetişkinde başlayan JTK nöbetlerde yeterli derecede yüksek kanıt olmamakla birlikte CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM ve VPA (kategori C) ve GBP, LEV, VGB (kategori D) düzeyinde etkin olarak değerlendirilmişlerdir. Muhtemelen fokal başlangıçlı JTKN'ler da bu gruplara dahil edilmiş ve etkinlik bu nedenle yüksek olarak bildirilmiştir. Gerçekten de, üç adet sınıf 4 çalışma CBZ ve PHT adlı ilaçların jeneralize başlangıçlı nöbetleri artırabileceğini de vurgulamıştır.[8] Yeterli veri olmamakla birlikte TPM ve VPA (D düzeyi) yeni başlangıçlı JME'de etkin ilaçlar olarak tanımlanmıştır.[8] Klinik pratiğimizde VPA JME'de ve 1989 sınıflamasına göre idiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) olarak tanımladığımız epilepsilerde sıklıkla birinci seçeneğimiz olmaktadır. Karmaşa da bu noktada çıkmaktadır. Geleneksel olarak, fokal epilepsilerde CBZ, jeneralize epilepsilerde ise VPA tercih edilmektedir. Fokal ya da jeneralize ayrımı yapamadığımız, sadece jeneralize tonik klonik ya da yeni terminolojide iki taraflı konvülsif nöbetlerle seyreden epilepsilerde tercihi belirleyecek olan ne olacaktır? Bu hastaların bir grubu VPA tedavisi ile çok iyi yanıtlar verirken diğer bir grubunda ise geniş spektrumlu olarak tanımlanan ilaçlarla aynı başarı elde edilememektedir. Bu makalede JK nöbetlerle seyreden (bazılarında ilave nöbet tipleri olsa da) ve EEG bulguları jeneralize epilepsileri pekala düşündürebilen bir grup hasta sunularak, fokal/jeneralize kavramlarımızı sorgulamak istedik.

Bütün olgular benzer özelliklerde değildi. Ancak, ortak özellikler açısından değerlendirildiğinde tümünün çocukluk-er-

genlik çağında nöbetlerinin başladığı dikkati çekmektedir (bazılarında süt çocukluk döneminde erken nöbetleri olsa da!). Hiçbir hastada miyokloni ya da absans izlenmedi. Tüm hastalarda ortak nöbet tipi JTKN idi. Bir hastada aura vardı, bir diğerinde bir dönem aura izlenmiş olsa da, diğer altı hasta aura tarif etmemekteydi. Ek nöbet tipi olarak, sekizinci hasta şuuru etkileyen, otomatizmalı nöbetler (kompleks semptomlu parsiyel nöbet olarak geçmiştir-KSPN) tanımlamaktadır. Bu hastalardan ikisinde tarif edilen baş adversiyonu sıklıkla fokal bir epilepsiyi düşündürse de, jeneralize epilepsi nöbetlerinde de sıklıkla gözlenmektedir.[9] Sonuç olarak, bu hastalardan ikisinin klinik verilere dayanarak fokal başlangıçlı epilepsi nöbeti geçirdiğini düşünmek mümkündür (yedinci ve sekizinci olgular). Ancak diğer altı hastada nöbet özellikleri kesinlikli olarak fokal/jeneralize ayrımına olanak vermemektedir.

Sekiz olgunun ortak özelliği jeneralize epileptiform boşalımlardır. İki hasta haricinde tümünde temel aktivite yeterli olarak değerlendirilmiştir. Ortak EEG özellikleri açısından tümünde fokal elemanlar izlense de, jeneralize olarak gözlenen diken, çoklu diken yavaş dalga boşalımları dikkati çekmiştir. İzlenen bulgular jeneralize epilepsilerde görülen bulgulara benzemektedir. Salt EEG bulguları üzerinde değerlendirildiğinde tüm hastaların, klinik belirtilerden yararlanıldığında ise altı hastanın karbamazepin gibi (CBZ) bir ilaçla hiç tanıştırılmamaları beklenebilir. Çoğu eğitim toplantısında, EEG'de fokal ve izole diken dalga aktiviteleri olduğu için fokal epilepsi nöbeti geçirdiği düşünülen jüvenil miyoklonik epilepsi (JME) örneği vurgulanmaktadır. Bunun tersi olarak jeneralize diken/çoklu diken dalga boşalımları gösteren fokal epilepsiler gündeme gelmemektedir.[10]

Bu hastaların CBZ ve OXC yanıtları tipikti. İlaçların kesilmesi ile nöbetlerin artışı, verilmesi ile remisyon ya da en azından ciddi nöbet azalması bir kaç denemeyle sınanmıştı. Bu hastaların nöbet sınıflaması açısından ele alındığında yedi ve sekizinci hasta hariç hiç birinde fokal ya da jeneralize ayrım yapmak kolay değildi. Klinik ve EEG bulguları jeneralize bir epilepsi nöbetini daha fazla telkin etmişti. Öyle veya değil, bu hastalar CBZ'ye iyi yanıtlıydı.

Bu durumda tüm olguların fokal epilepsi nöbeti geçirdiğini iddia edebilir miyiz? Epilepsi tedavisinde, hangi ilacın etkin olacağını belirleyen tek etmen nöbetlerin fokal ya da jeneralize ayrımı mıdır? Gelecekte epilepsi tedavisinde patofizyoloji ön plana çıkacak mıdır? Bu olguların fokal epilepsi olduğunu iddia etmiyorum. Antiepileptik ilaçların (AEİ) etkinliği bugün için çok iyi anlayamadığımız bazı patofizyolojik özelliklere de bağlı olabilir. Lamotrijin JME'de etkili bir ilaç olmakla birlikte bazı epilepsilerde miyoklonileri artırmaktadır.[10,11] Lamotirijinin Doose sendromunda etkisinin sendrom spesifik olduğuna dikkati çekilmektedir.[12] Vigabatrin özellikle tubero skleroz ile ilişkili West sendromunda gündemdedir.[13] Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisinde CBZ'nin etkisi nikotinik asetil kolin reseptörleri üzerinde olmaktadır ve patofizyolojik olarak AEİ seçimine iyi bir örnektir.[14] mTOR ("mechanistic target of rapamycin"-rapamisinin mekanik hedefi) inhibitörlerinin tubero sklerozlu epilepsili olgularda etkisi son yıllarda vurgulanmaya başlamıştır. Bu etki de bambaşka bir mekanizma üzerinden olmaktadır. mTOR yolağı protein sentezi, hücre büyümesi, proliferasyonu ve sinaptik plastisite gibi fonksiyonlarda görev alır ve bu da nöronal eksitabilite üzerinde etkilere neden olur.[15] Bu örneklerden yola çıkarak epilepsi tedavisinde sendrom bazında, eğer ileride bilinebilirse patofizyolojik bulgular bazında tercih yapacağımızı ve daha etkin tedaviler üretilebileceğini düşünmek ve ummak mümkündür.

Burada örneği sunulan sekiz olgu fokal ya da jeneralize epilepsi olarak sınıflandırılabilir ya da sınıflandırılamaz; ortak özellikleri EEG'de jeneralize diken dalga boşalımlarının varlığı ve CBZ'ye duyarlı oluşlarıdır ve bunun da patofizyolojik bir açıklaması olabilir. Dikkat edilmesi gereken husus hiç birinde absans ya da miyokloni tanımlanmamış olmasıdır. Bu olgular üzerinde hastaların değerlendirilmesinde fokal-jeneralize dikotomisi konusunda biraz daha şüpheci yaklaşmayı öneriyorum. Absans ve miyoklonilerin tanımlanmadığı benzer olgularda, geniş spektrumlu AEİ'lerle tedaviye yanıt alınamadığında, CBZ/OXC alternatif tedavileri düşünmekten kaçınılmaması gerektiğini inanıyorum.

Kaynaklar

1. Biçer Gömçeli Y, Kutlu G, Gönülal B, İnan LE. J Prognostic role of focal clinical findings and electroencephalographic features of patients with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsi 2012;18(1):19–25.
2. Çelik Y, Karaağaç N, Yeni SN, Ergin N. Clinical and Electroencephalographic Evaluation of Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. Epilepsi 2001;7(3):84–8.
3. Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2014;15(11):1543–51.
4. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against

Epilepsy. Epilepsia 1981;22(4):489–501.

5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1989;30 (4):389–99.
6. Van Luijtelaar G, Sıtnikova E. From Generalized to Focal Absence Seizures. Epilepsi 2004;10(2):112–28.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, 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):676–85.
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2013;54(3):551–63.
9. Niaz FE, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The generalized tonic-clonic seizure in partial versus generalized epilepsy: semiologic differences. Epilepsia 1999;40(11):1664–6.
10. Syvertsen MR, Markhus R, Selmer KK, Nakken KO. Juvenile myoclonic epilepsy. [Article in Norwegian] Tidsskr Nor Laegeforen 2012;132(14):1610–3. [Abstract]
11. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. Brain 2012;135(8):2329–36.
12. Doege C, May TW, Siniatchkin M, von Spiczak S, et al. Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) - a lamotrigine responsive epilepsy? Eur J Paediatr Neurol 2013;17(1):29–35.
13. Hsieh DT, Jennesson MM, Thiele EA. Epileptic spasms in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Res 2013;106(1-2):200–10.
14. Di Resta C, Ambrosi P, Curia G, Becchetti A. Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on wild-type and mutant neuronal nicotinic acetylcholine receptors linked to nocturnal frontal lobe epilepsy. Eur J Pharmacol 2010;643(1):13–20.
15. Curatolo P. Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) in Tuberous Sclerosis Complex-Associated Epilepsy. Pediatr Neurol 2015;52(3):281–9.