

# Nörolojide Güncel Konular



Editör

**Can SEZER**



LIVRE DE LYON

2023

Nöroloji

# **Nörolojide Güncel Konular**

**Editör  
Can SEZER**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023



# Nörolojide Güncel Konular

**Editör**  
**Can SEZER**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023

## **Nörolojide Güncel Konular**

**Editor** • Dr. Can Sezer • Orcid: 0000-0002-4840-6769

**Cover Design** • Motion Graphics

**Book Layout** • Motion Graphics

**First Published** • March 2023, Lyon

**ISBN:** 978-2-38236-544-1

**copyright** © 2023 by **Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

**Publisher** • Livre de Lyon

**Address** • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

**website** • <http://www.livredelyon.com>

**e-mail** • [livredelyon@gmail.com](mailto:livredelyon@gmail.com)



LIVRE DE LYON

## ÖNSÖZ

Elektronik ve kablosuz bir çağda yaşıyoruz. Artık bilgi raftan çekilmek yerine indirilir. Bilgiye ulaşmanın kolaylaştığı bu çağda bilimsel bir kitap ile sizlere ulaşmanın gurunun yaşamaktayız.

Hekimler nörolojiyi her zaman zor ve belki de korkutucu bulmuşlardır. Nöroloji, alt uzmanlık alanları içerisinde en çok araştırma yapılan kliniği olmaya devam ediyor. Son birkaç on yılda, klinik nöroloji, esas olarak tanıya odaklanan bir alandan, çok sayıda tıbbi ve cerrahi yaklaşımlar olarak evrildi. Doğru teşhis önemlidir ve özellikle nöroloji alanında zorlayıcı olabilir. Kitabımız güncel bilgiler eşliğinde nöroloji pratiğinde sık görülen hastalıklar için alanında uzman akademisyenler tarafından hazırlanmıştır.

Bilimsel alana ve insan sağlığına katkıda bulunması dileklerimizle...

**Son söz: “Eğer bir gün benim sözlerim bilim ile ters düşerse bilimi seçin” Mustafa Kemal Atatürk**

Saygılarımızla

**Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri  
Nöroloji çalışma grubu adına  
Dr. Can Sezer**



# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
<b>BÖLÜM I.</b> KARPAL TÜNEL SENDROMU VE TANI YÖNTEMLERİ EMG, USG VE MRG <i>Abdulmutalip KARAASLANLI &amp; Ali Zinnar KAYA</i>	1
<b>BÖLÜM II.</b> TRİGEMİNAL NEVRALJİ <i>Eyüp VAROL &amp; Yunus Emre ÇAKICI</i>	9
<b>BÖLÜM III.</b> NÖROPATİK AĞRIDA CERRAHİ TEDAVİ <i>Can SEZER</i>	15
<b>BÖLÜM IV.</b> EPİLEPSİ TANISI ALAN HASTA YÖNETİMİ <i>Pınar Bengi BOZ</i>	23
<b>BÖLÜM V.</b> NÖBET ÖNLEYİCİ İLAÇ (NÖİ) TEDAVİSİ NE ZAMAN VE NASIL SONLANDIRILMALI? <i>Pınar Bengi BOZ</i>	43





# BÖLÜM I

## KARPAL TÜNEL SENDROMU VE TANI YÖNTEMLERİ EMG, USG VE MRG

### *Carpal Tunnel Syndrome and Diagnosis Methods EMG, USG AND MRI*

**Abdulmutalip KARAASLANLI<sup>1</sup> & Ali Zinnar KAYA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Dr.), Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi,  
a.karaaslanli2106@gmail.com  
ORCID: 0009-0005-1046-3484

<sup>2</sup>(Dr.), Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi,  
alizinnarkaya@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-4646-8966

### 1. Giriş

**T**uzak nöropatisi, periferik sinirlerin patolojik veya travmatik nedenlerle gelişen anatomik yapılar tarafından sıkıştırılmasıdır.(1-2) Bası yerinde ve sinir dermatomu boyunca ağrı, uyuşma ve rahatsızlık hissi bu sıkışmanın en sık görülen semptomlarıdır ve sıklıkla tekrarlayan mekanik yaralanmalardan kaynaklanır. Travma, hipotiroidizm, diyabet, gut, polimiyalji romatika veya romatoid artrit gibi sistemik durumlar sonucu gelişebilir.(3)

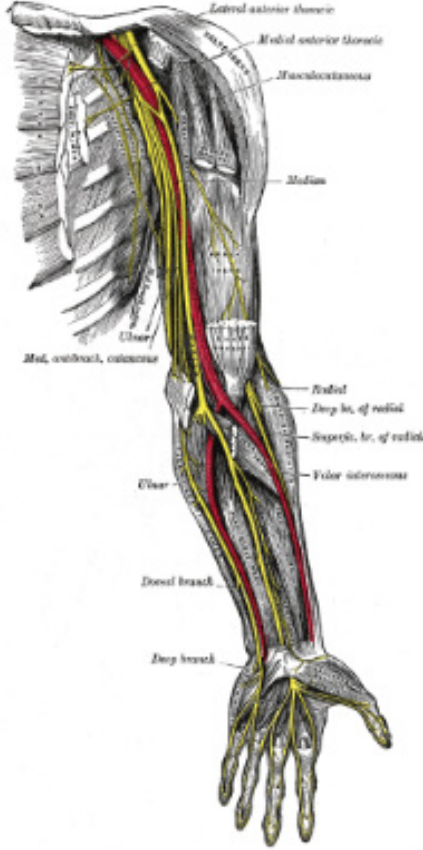
### 2. Epidemiyolojisi

Üst ekstremitede en sık görülen sinir sıkışması karpal tünel sendromudur (KTS). Bilek seviyesinde median sinirin semptomatik kompresif nöropatisi olarak bilinen bir bozukluktur. Karpal tünel içindeki artan basınç ve bu seviyede azalan sinir fonksiyonu ile belirgindir.(1) KTS sıklıkla 3.-5. onyıllar arasında

görülür. Kadın/ erkek oranı 3/1 olarak saptanmıştır. İnsidans, erkeklerde yaşla birlikte artarken, kadınlarda menopozla birlikte hızlı bir artış gösterir; kadınlarda 100.000'de 149, erkeklerde 100.000'de 52'dir. Prevalans ise, kadınlarda %3–3,4'ken erkeklerde %0,6–2,7 olarak gösterilmiştir. (4-5)

### 3. Nervus Medianus'un Anatomisi

Medyan sinir ve karpal tünelin(KT) anatomisinin anlaşılması, diğer medyan sinir nöropatilerinden, kök basılarından ve brakial pleksus lezyonlarından KTS'yi ayırabilmek için önemlidir. Kartal tünelin medial ve lateral tarafları sırasıyla skafoid, trapezium, hamate ve pisiform kemiklerden oluşur ve arkın tabanını transvers karpal tendon kaplar. Transvers karpal bağ, fleksör retinakulum tarafından korunur (6). Bu yapı aracılığıyla fleksör pollicis longus (FPL), medyan sinir, dört derin fleksör, dört yüzeysel fleksör ve FPL hareket eder. Brakiyal pleksusun medial ve lateral kordonları median siniri oluşturmak için birleşir. Yan kordon, C6-C7 köklerinden ayrılır; proksimal ön kolun medyan kaslarının çoğuna motor innervasyon ve tenar bölge, başparmak, orta ve işaret parmaklarına duyu innervasyon sağlar. Medial kordon, C8-T1 köklerinden dallar alır; yüzük parmağının yan yarısına duyu innervasyon ve ayrıca distal ön kolun medyan kaslarının çoğuna motor innervasyon sağlar(7). Motor dalı, distal olarak avuç içine doğru ilerlerken birinci ve ikinci lumbrikal kasları innerve eder. Ayrıca, abductor pollicis brevisi ve fleksör pollicis brevisi innerve eden rekürren tenar motor dalı, tenar bölge kaslarının çoğunu da besler. Medial başparmak, işaret parmağı, orta parmak ve yüzük parmağının lateral kısmı median sinirin KT'den geçen duyu dalı tarafından algılanır. Bilek seviyesinde median sinir üç ana bileşenden oluşur. Median sinirin palmar kutanöz dalı ilk yapıdır. Bu dal elin tenar bölgesini innerve eder ve transvers karpal bağdan önce median sinirden ayrılır. Palmar kutanöz dalın birçok alt tipi vardır. Medyan sinirin tekrarlayan motor dalı ikinci yapıdır. Medyan sinir de bu dal tarafından çeşitli varyasyonlarla bırakılır. Ekstraligamentöz olarak sınıflandırılır ve en yaygın biçimdir. Son yapı olan majör medyan sinir, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü parmakların volar, radyal kısımlarına duyu göndermekten sorumlu olan dijital sinirleri oluşturmak için lateral ve medial gövdelere ayrılır. (8–9)



**Resim:1** Gray'in anatomisinden, üst ekstremitenin periferik sinirlerini gösteren diyagram median sinir

#### 4. Karpal Tünel Sendromunun Etiyoloji ve Patofizyolojisi

KTS'nin patofizyolojisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Mekanik kompresyon, mikrovasküler yetmezlik ve vibrasyon teorileri en yaygın olanlardır. basınç; el aletlerinin uzun süre kullanılması, el bileğinin gerilmesi, el bileğinin sürekli kullanılması ile gelişir. Karpal tünelin median siniri mekanik kompresyonla ezilir ve bunun miyelin kılıfında mikrovasküler hasara neden olduğu varsayılır. Hafif kompresyon venöz akışı engelleyerek oklüzyon ve ödeme neden olabilir, ancak daha şiddetli ve uzun süreli kompresyon arteriyel iskemi ile sonuçlanabilir. Uzamış veya tekrarlanan kompresyon fibrozis, demiyelinizasyon ve inflamasyona neden olur. Mekanik kompresyonun etkisi fibrozis ile arttırılabilir. Demiyelinizasyon sonucu aksonal iletim hızı düşer ve

bu da şiddetli demiyelinizasyonun olduğu bölgede iletim bloğuna neden olabilir. Kalıcı baskı altında aksonal dejenerasyon meydana gelebilir. Bu durum sürecin kötüleştiğini gösterir (10).Hasarlı sinir segmentinin iskemisinin, KTS'nin ayırt edici semptomlarının ikincil nedeni olduğu varsayılmaktadır.

## 5. Karpal Tünel Sendromunda Tanı Yöntemleri

KTS tanısında klinik şikayetler, nörolojik muayene bulguları ve bu bulguları destekleyen elektrofizyolojik testler kullanılmaktadır. Elektromiyelografi tercih edilen teşhis yöntemidir (EMG). Tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanı için elektrofizyolojik testlere ek olarak ultrasonografi, direkt röntgen grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır.

### 5.1. Karpal Tünel Sendromu Tanısında Elektromiyelografi

Karpal tünel sendromu, şu anda birini elektromiyografi (EMG) laboratuvarına sevk etmenin en sık endikasyonudur. EMG incelemesinin amacı, servikal radikülopati gibi semptomatolojinin diğer olası açıklamalarını dışlamak ve karpal tünelden geçen medyan sinirin duyu ve motor liflerinin sağlığını değerlendirerek tanıyı doğrulamaktır. KTS'nin erken evrelerinde paranodal demiyelinizasyon altta yatan birincil patolojidir. Sonuç olarak, hem motor hem de duyu liflerinde latansların uzamasına neden olan, bilekte iletinin lokalize yavaşlaması, KTS'nin birincil elektrofizyolojik özelliğidir. İlerlemiş ve şiddetli KTS'de demiyelinizasyona bağlı akson kaybı listeye eklenir. Aslında, EMG nörolojik değerlendirmenin bir devamıdır. Test boyunca keşfedilen herhangi bir anormalliği tarafsız bir şekilde belirlememizi sağlar. Bir EMG incelemesi, yalnızca statik görüntüler üreten radyolojik çalışmaların aksine, anatomik bir bölgenin işlevi hakkında bilgi sağlar. İyileşme sürecinin başlayıp başlamadığını belirlemek için lezyonun yerini belirlemek, hangi sinirlerin (duyu, motor veya her ikisi) etkilendiğini belirlemek, hangi sinirlerin etkilendiğini göstermek, akson kaybı veya demiyelinizasyon olup olmadığını göstermek için EMG incelemesi kullanılır. sinirdeki lezyonun ciddiyetini (hafif, orta, şiddetli) ve lezyonun zaman aralığını (akut, subakut, kronik) belirlemektir. (11)

### 5.2. Karpal Tünel Sendromu Tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG'nin mükemmel kontrast çözünürlüğü sayesinde tendonların, tendon kılıflarının, kasların, yağların, kemiklerin, sinirlerin ve arterlerin farklı

sinyal yoğunlukları belirlenebilir. Bilek, yüzeysel yapıları kullanılarak yüksek çözünürlükte görüntülenir. Hasta mıknatısı, spin eko, gradyan eko ve yağla bastırılmış T1 ve T2 ağırlıklı dizileri yakalamak için kullanılır. Eksenel düzlemler, çok düzlemler test yapılırken karpal tünelin anatomisini incelemek için en iyi düzlemdir. KTS için MRG sonuçları, fleksör retinakulumun palmar açılanmasını, pisiform seviyesinde medyan sinir genişlemesini ve hamatum seviyesinde medyan sinir incelmesini gösterir. KTS tanısında son derece yardımcı olan bulgular arasında KT yağlı düzlemlerin ortadan kalkması, median sinirin ödem ve genişlemesi ve bazı durumlarda sinirin kontrast fiksasyonu sayılabilir. MRG ile yer kaplayan lezyonlar, osteoartritik değişiklikler ve normal varyasyonlar bulunabilir. MRG, karpal tünelin sınırlarını hızla belirleyebilir. Distal olarak fleksör retinakulumun en kalın olduğu yer, hamatum kancası ve yamuk tüberkülü ile olan bağlantılarının her zaman görülebildiği yerdir. Pisiform ve skafoid kemikler arasındaki bağlantılar her zaman ince olduğu yere yakın görülmeyebilir. Metakarpal bazlardan eksenel kesitlerde her zaman görülebilen fleksör retinakulumdur. MR ile hareketli protonları olmayan tendon yapıları her zaman siyahtır. Flexor karpi radialis, trapeziumun vertikal oluşunda distalde ve skafoid kemiğin yüzeyinde proksimalde yer almasıyla diğer tendonlardan ayrılır. Sağlıklı bileklerde median sinire asla dokunmaz, bunun yerine distale doğru incelik ve ikinci ve üçüncü metakarp tabanlarına yapışır. Ayrıca diğer tendonlardan ayrı olarak görülebilen fleksör polisis longus tendonudur. Birinci parmağa yaklaştıkça, median sinirin proksimalinde derine, distalinde sinirin lateralinde ve distalinde abduktör polis ve tenar kasları arasında daha uzaklara gider. Flexor digitorum superficialisin dört tendonu, sağlıklı bileklerde sıklıkla bağımsız olarak görülür. Nadir olmakla birlikte, beşinci parmağın derin fleksör digitorum tendonu ve yüzeysel fleksör tendonu ayrılabilir. Medyan sinirin derin yüzeyi sürekli olarak ikinci parmağın yüzeysel fleksör tendonuna yakındır. Üçüncü ve dördüncü süperfisal fleksör tendonlar, karpal tünelde diğer tendonlardan daha yüzeyseldir(11). Tendonlar distal kısımlarında ayrılır ve ilişkili parmakların yönünü işaret eder. Medyan sinir, kaslarla bir niyeti paylaştığı için karpal tüneldeki siyah tendonlardan açıkça tanımlanabilir. Median sinir pisiform kemik seviyesinde 2 mm (1,2-2,8 mm) kalınlık, 4,5 mm (3,4-6 mm) genişlik ve 7 mm (5,3-9,7 mm) uzunluktadır. Median sinir 2,1 mm (1,4-2,6) kalınlığında ve hamatum kancasında (3,4-6,3 mm) 4,9 mm genişliğindedir. Bu seviyede kesit alanı 8 mm<sup>3</sup>dir (4,2-1,8 mm). Normalde proksimal ve distal bölümlerin kesit alanları arasında -0,9 mm'lik bir fark vardır (-3,4'ten 1,1'e). Karpal tünel elemanlarının T1 ve T2 ağırlıklı sekansları benzer sinyal yoğunlukları gösterir. (12-13)

### **1.1.1 Karpal Tünel Sendromunda MRG Bulguları**

1. Medyan sinirin en iyi pisiform kemik seviyesinde diffüz veya lokal olarak genişlemesi
2. Hamatum seviyesi median sinirin düzleşmesini aramak için en iyi yerdir.
3. Fleksör retinakulumda açılma
4. Median sinirin T2 sinyal intansitesinde artış

### **5.3. Karpal Tünel Sendromu Tanısında Ultrason**

Görüntüleme teknikleri, teşhisin zor olduğu durumlarda, yer kaplayan bir lezyonun neden olduğundan şüphelenildiğinde veya semptomların ameliyattan sonra bile devam ettiği durumlarda klinik olarak yardımcı olabilir. Direk radyografi ve bilgisayarlı tomografi sinirlerin ve yakın yumuşak dokuların değerlendirilmesinde sınırlı bir role sahiptir. MRG çok planlı kesitsel incelemeye olanak sağlayarak kas-iskelet sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde ve lezyonların teşhisinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek maliyeti ve hasta uyumu nedeniyle kullanımı nadirdir. Öte yandan, yüksek frekanslı cihazların gelişmesi, ultrasonografiyi (USG) kasların, tendonların, sinirlerin, kemik korteksi, bağların ve diğer yapıların ayrıntılı görüntülenmesini mümkün kılmıştır. Non-invazivliği, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti, tanıda artan önemine katkıda bulunmuştur(14). Buchberger ve ark. USG ve MRG'nin KTS tanısındaki etkinliğini karşılaştıran bir araştırmada, USG'nin KTS'nin erken evrelerinde median sinir basısına neden olabilecek lezyonları belirlemek için sıradan pratikte kullanılabileceğini iddia etmiştir.

### **1.1.2 Karpal Tünel Sendromunda Ultrason Bulguları**

Sinir kesit alanı (SKA): KTS tanısında en çok kullanılan USG tekniği, bilekte median sinir kesit alanının ölçülmesini içerir. El bileği distal kıvrımında median sinir kesit alanı değerleri 7,2 ile 9,8 mm<sup>2</sup> arasında olmalıdır.(15-16) KTS tanısı için bildirilen aralık 9 ile 15 mm<sup>2</sup> arasındadır. Araştırmalar, sinir kesit alanı'nın duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %70-88 ve %57-97 arasında olduğunu ortaya koymuştur(17). Bu farklı sonuçlar, yaş, kilo, cinsiyet ve çeşitli çalışma koşulları ve değerlendirme yaklaşımları gibi unsurlara atfedilebilir.

### **Kaynakça**

1. Eversmann WW. Jr. Tuzaklanma ve kompresyon nöropatileri. İçinde: Green DP, editör. *Operatif el cerrahisi cilt 2*. New York: Churchill Livingstone; 1993. sayfa 1341–85

2. Katz JN, Simmons BP. Klinik uygulama. Karpal tünel Sendromu. *N İngilizce J Med.* 2002; 346 (23):1807–12
3. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *The Ulster medical journal.* 2008; 77: 6-17
4. Atroshi I.,Gummesson C., Johnsson R., Ornstein E., Ranstam J., Rosén I. Genel popülasyonda karpal tünel sendromu prevalansı. *JAMA.* 1999; 282 (2):153–158.
5. Tuppin P., Blotiere PO, Weill A., Ricordeau P., Allemand H. Syndrome du canal carpien opere en France en 2008: caracteristiques des malades et de leur prize en Charge. *Rev Neurol (Paris)* 2011; 167 (12):905–915.
6. Abdullah AF, Wolber PH, Ditto EW: Sequelae of carpal tunnel surgery :Rationale for the design of a surgical approach. *Neurosurgery* 37:93J-936,1995
7. Doughty CT, Bowley MP. Entrapment Neuropathies of the Upper Extremity. *Medical Clinics of North America.* 2019;103:357-370.
8. Mackinnon SE, Novak CB. Compression Neuropathies. In: Wolfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin HS, editors. *Green's Operative Hand Surgery*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2011. p.985–94
9. Canale ST, Beaty JH. *Campbell's Operative Orthopaedics*, 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2012. p.3637–57.
10. Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *Journal of Electromyography & Kinesiology* 2004;14:71–75.
11. Merih İŞ, Ahmer EREN SEÇEN, Nimet DÖRTCAN Karpal Tunel Sendromu *Nobel Tıp Kitap Evi*;2020:23
12. Emirzeoğlu M. Genç erişkinlerde canalis carpi morfolojisinin manyetik rezonans görüntüleme metodu ile değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Bölümü, 1998.
13. Hochman MG, Zilberfarb JL. Nerves in a pinch: imaging of nerve compression syndromes, *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 221- 245.
14. Buchberger W, Judmaier W, Birbamer G, Lener M, Schmidauer C. Carpal tunnel syndrome : diagnosis with highresolution sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159:793-8.
15. Cartwright MS, Shin HW, Passmore LV, walker FO. Ultrasonographic reference values for assessing the normal median nerve in adults. *J Neuroimaging* 2009;19:47-51.
16. Wong SM, Griffith JF, Hui AC, Tang A, Wong KS. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1914-21.



17. Beekman R, Visser LH. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review of the literature. Muscle Nerve. 2003;27:26-33

18. Resim1:[https://en.wikipedia.org/wiki/Median\\_nerve](https://en.wikipedia.org/wiki/Median_nerve)media/File:Nerves\_of\_the\_left\_upper\_extremity.gif

## BÖLÜM II

# TRİGEMİNAL NEVRALJİ

### *Trigeminal Neuralgia*

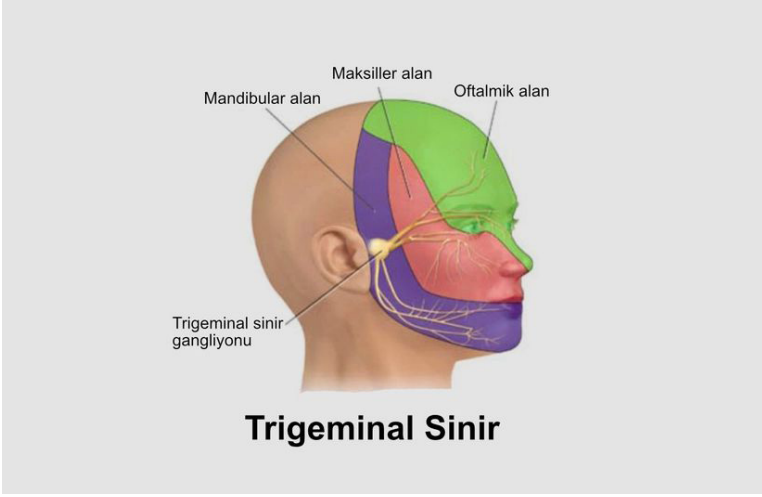
**Eyüp VAROL<sup>1</sup> & Yunus Emre ÇAKICI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>(Dr.), Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
dreyupvarol@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-3135-849X

<sup>2</sup>(Dr.), Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
yunusemrecakici16@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5917-7500

### 1. Giriş

**T**rigeminal nevrалji (tic doluloreux, trifacial neuralgia, Fothergil hastalığı), 5. kranial sinir olan nervus trigeminusun duyu dağılım alanlarının (V1,V2,V3) tutulumuyla karakterize bir nöropatolojidir. Dallarından en sık maksiller dalı tutulur(V2).(5) Bu hastalıkta yüzün sağ veya sol yarımı etkilenmektedir.(1)Yüzde birkaç saniye süren, paroksizmal, elektrik çarpar gibi keskin bir ağrı oluşur. Ağrı; yüz yıkama, tıraş olma, sigara içme, diş fırçalama gibi uyarılarla başlayabildiği gibi spontan da olabilir. Ağrı olan yüz yarımında duysal uyarılarla tetiklenen tetik noktalar vardır.(5) Primer (klasik, idiyopatik) ve sekonder (semptomatik) olmak üzere iki gruba ayrılır.Bazen tik benzeri ardışık kasılmalarla karakterize olabilir ve bu şekline status trigeminus denir. (2,3) Trigeminal nevrалji, bazı hastalarda pretrigeminal evre adı verilen küçük ağrı paroksizmleri ile başlayabilir.

**Resim-1:Trigeminal Sinir Duyu Dağılım Alanları**

## 2. Trigeminal Nevralji Nedir?

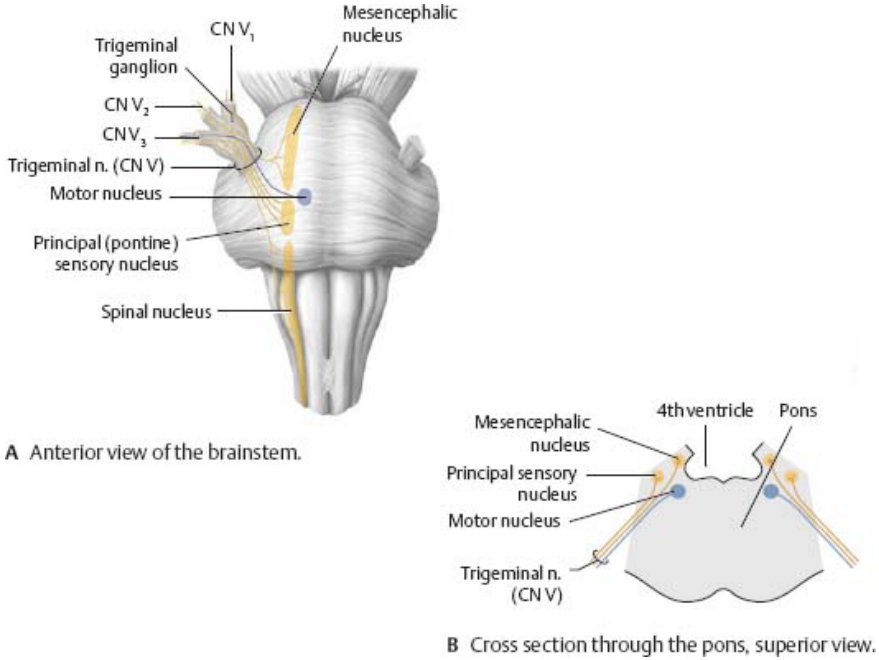
### 2.1. Epidemiyoloji

Trigeminal nevrалjinin yıllık insidansı 3-4/100.000'dir.Kadınlarda daha fazla görülmele birlikte yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Multiplskleroz ile birlikte görülebilmektedir(%2).(2,4)

### 2.2. Anatomi

Trigeminal sinirin 3 dalı, beyin sapından çıktıktan sonra kafa kaidesinde Gasser ganglionunu (semilunar ganglion) oluşturur. Bu ganglion Meckel oyuğunda yerleşmiş olup duysal dal olarak 3 kola ayrılır.Oftalmik dalı fissura orbitalis superior'dan, maksiller dalı foramen rotundumdan ve mandibuler dalı girişimsel tedavilerin uygulandığı foramen ovaleden geçerek yüze dağılır.(5)

## Resim 2: Trigeminal Sinirin Beyin Sapından Çıkış Anatomisi



### 2.3. Patofizyoloji/Etyoloji

Trigeminal nevrалjinin oluşumu, demiyelinize olan kalın çaplı A liflerinden ince çaplı az miyelinli A-delta ve C(nosiseptif) liflere doğru efaptik geçişe(miyelinli liflerin miyelinsiz liflerle komşuluğu sonrası olan uyarı algı yanılması) bağlı olduğu düşünülmektedir.(2)Oluşumunda muhtemel patolojiler şu şekildedir:

1.Trigeminal sinirin kök girişi bölgesinde(root entry zone) baskıya maruz kalması; SCA(superior serebellar arter) (%80) baskısı, persistan primitif trigeminal arter baskısı(6), dolikoektatik baziler arter baskısı

2. Posterior fossa tümörleri(en sık sebep akustik nörinom)

3. Multipl sklerozda beyin sapında plaklar.(2)

4. Beyin sapında epileptojenik bir foküsün varlığı(5)

### 2.4. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanısında travma, hipertansiyon, diyabetes mellitus, herpes zoster(ağrı devamlıdır,ağrı bölgesinde veziküller ve kabuklanma olur.),diş

hastalıkları, orbital hastalıklar, dev hücreli arterit(genellikle superfisiyal temporal arter trasesinde hassasiyet vardır.),tümör, serebellopontin köşe patolojileri ve multipl sekleroz bulunmaktadır.(1)(2)(4) Ağrının karşı tarafa geçtiği vakalarda multipl skleroz aklın bir köşesinde tutulmalıdır.(3)

### **2.5. Özgeçmiş/Fizik Muayene**

Hastalığın tanısı konulurken hangi sinire basıya bağlı oldu hakkında bilgi vermesi açısından ağrının yerinin tam olarak lokalize edilmesi önemlidir. Hastalığın başlangıcının ve tetikleyici etkenlerin sorgulanması gerekmektedir. Başka sebeplerle kullanılan ilaçlar incelenmelidir.Ağrısız zaman olup/olmadığı hastalığın tipini belirlemekte yol göstericidir. Geçmişinde herpetik vezikül, duyu kaybı, viral enfeksiyon geçirmiş olma durumu sorgulanmalıdır.(2)

Trigeminal nevraljide fizik muayene normal olmalıdır. Trigeminal sinirin duyu, motor muayenesi(çiğneme kaslarının motor muayenesi) ,kornea refleksi muayenesi bilateral yapılmalıdır. Kornea refleksi asimetrisi semptomatik trigeminal nevralji hastalarında önemli bir bulgudur.(5) Ekstraoküler kas fonksiyonları ve kranial sinirler değerlendirilmelidir.

### **2.6. Teşhis/Tanı**

Tanı klinik ve muayene ile konulur. Hastalığın teşhisinde tümör ve MS plaklarını araştırmak için ince kesit kontrastlı MRG/MRG anjiyografi görülmelidir. T2 ağırlıklı CISS sekans MRG, arteriyel basıyı ayırt etmekte çok faydalıdır. Hastalığın tanısı konulurken Uluslararası Başağrısı Derneği(International Headache Society (IHS)) tanı kriterleri kullanılır. Bu skalaya göre radyoterapi almamış olmak koşuluyla en az üç defa yüz yarımında ağrı olması ve bunların en az birinin trigeminal sinir duyu dalıyla ilişkili alanda olması gerekmektedir. Ayrıca ağrının niteliğin aşağıda dört koşuldan en az üçünü karşılması gerekmektedir;

1.Şiddetli ağrı

2.Elektrik çarpması şeklinde, sızlama-bıçak saplanması şeklinde keskin bir ağrı olması

3.En fazla 2 dakika aralarla devam eden ani ataklar şeklinde olması

4.Etkilenen yüz bölgesinde normalde zararsız bir uyarı tetiklenmesi.

Aynı zamanda başka bir sebeple nörolojik hasar olmaması ve ağrının başka bir hastalıkla ilişkisinin olmaması gerekmektedir.

### 3. Trigeminal Nevraljide Tedavi Yöntemleri

#### 3.1. Trigeminal Nevraljide Medikal Tedavi

Literatürde birçok ilacın tedavide kullanıldığı belirtilmektedir. Bu ilaçların başlıcaları şu şekildedir:

1-Karbamazepin-Okskarbazepin:%69 hastada rahatlama olur. Durgunluk, rölatif lökopeni, kçft yüksekliği, elektrolit imbalansı gibi yan etkileri mevcuttur.200mg/gün(2x1 100 mg)olarak kullanılır(max 1200mg/gün)

2-Baklofen: İkinci seçenek ilaçtır. Yan etkisi daha azdır. Ani ilaç kesilmesinden kaçınılmalıdır. Halüsinasyon ve nöbete sebep olabilir.5mg po günde 3-4 kez kullanılır.3günde bir 5mg/doz şeklinde arttırılabilir(max60-80mg/gün).

3-Gabapentin - Pregabalin: Ataksi, sedasyon, döküntü yapabilir.100 mg po, günde 2 dozdan başlanır.5-7mg/kg/gün şeklinde seyreltilir(max 3600 mg/gün).

Bu ilaçlar dışında kapsaisin, klonazepam, lamotrijin, fenitoin kullanılabilir.(2)

#### 3.2. Trigeminal Nevraljide Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye dirençli vakalarda cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır. Cerrahi tedavi seçenekleri şu şekildedir:

1-Trigeminal sinir bloğu

2-Tetikleyici noktanın bloklanması

3-Perkütan trigeminal rizotomi (PTR): Gasser ganglionunun perkutan olarak radyofrekans, gliserol enjeksiyonu veya balon katater ile tahrip edilmesidir. Genel anestezi için riskli hastalar, inoperabl tümörlü hastalar, kısa yaşam beklentisi olan hastalar(<5) için ideal bir yöntemdir. Etkinliği %78-100 arasındadır.(5)

4-Spiller-Frazier subtemporal ekstradural yaklaşım ile retrogasserian rizotomi(çok nadir uygulanmaktadır)

5-İntradural retrogasserian trigeminal sinir kesisi: MVD sırasında vasküler bir kompresyon bulunamazsa yapılır.

6-Alt medulla seviyesinde trigeminal traktın kesilmesi(çok nadir)

7-Mikrovasküler dekompresyon (MVD): Genellikle posterior fossa kraniotomisiyle trigeminal sinire bası yapan vasküler yapının baskısı kaldırılır,

sinir ile vasküler yapı arasına bariyer görevi gören bir sentetik malzeme konur. Medikal tedavi ile yeterli başarı sağlanamayan, >5 yıl yaşam beklentisi olan hastalar, genel anesteziyi kaldıracabilecek hastalar için önerilir. İyileşme uzun sürelidir. Girişim sonrası dönemde %95'e varan tamamen düzelmiş ağrılar ilk 5 yıl içerisinde %78'e gerileyebilmektedir. Komplikasyon olarak yara yeri enfeksiyonu, fasiyal paralizi, bos fistülü, aseptik menenjit görülebilir. MS hastalarının %1-2'sinde kök giriş bölgesinde demiyelinizan plak vardır ve bu hastalar genellikle MVD'ye iyi cevap vermezler, perkutan trigeminal rizotomi denenmelidir.(2,4)

8- Stereotaksik radyocerrahi: En az invaziv olan girişimdir. Yan etki olarak hiperestezi gelişebilir. Etkinliği %80 dolaylarındadır.(5)

9. Botulinum toksini enjeksiyonu

#### 4. Sonuç

Hayat kalitesini ciddi şekilde etkileyen bu hastalığın tedavisinin multidisipliner bir şekilde(nörolog, nöroşirurjiyen, radyolog) yönetilmesi önem arz etmektedir. Uygun hastalarda medikal tedavi hastaların şikayetlerini geriletirken, sekonder olarak ortaya çıkan hastalarda ayrıntılı değerlendirme gerekmektedir.

#### Kaynakça

1.Küçükkurt S,Tükel C,H,Özle M.TRİGEMİNAL NEVRALJİ.J Dent Fac Atatürk Uni.2019;29(3):501-511.

2.Greenberg Mark.S,Handbooks of Neurosurgery,Ninth Edition. USA:Thieme;2020:1638-1650.

3. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi <http://www.itfnoroloji.org/basagrisi/basagrisi.htm> .Erişim tarihi 19 şubat 2023

4.Naderi S,Karagöz Güzey F, Tuğcu B.Nöroşirurjinin Temelleri. Türkiye:US Akademi;2020:547-551

5. <http://www.mehmetozmenoglu.com/index.php?link=104>. Erişim tarihi 19 şubat 2023

6.Uchino A. Large persistent trigeminal artery variant that supplied the subtotal cerebellar hemisphere and caused trigeminal neuralgia, which was diagnosed by magnetic resonance (MR) angiography and MR cisternography. Surgical and Radiologic Anatomy.2023

7.Resim-1: <https://evrimagaci.org/trigeminal-nevralji-9187>

8.Resim-2: <https://doctorlib.info/medical/anatomy/33.html>

## BÖLÜM III

# NÖROPATİK AĞRIDA CERRAHİ TEDAVİ

### *Surgical Treatment in Neuropatic Pain*

**Can SEZER**

*(Uzm. Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Adana, Türkiye.*

*e-mail: mdcansezer@gmail.com*

*ORCID: 0000-0002-4840-6769*

### 1. Giriş

Ağrı kavramı insanlığın tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Nöropatik ağrı tarih boyunca tıbbın en eski ve en yaygın problemlerinden biri olmuştur. Yunan mitolojisinde Poine cezanın tanrıçasıdır. Latince poine kelimesi İngilizce acı (pain) gibi kelimelere yol açtı (1). İlkel toplumlarda ağrı kavramı büyüün ve dinin çevresinde biçimlendirilmiştir. Karanlık güçler veya kötü tanrılar tarafından ölümlerin ruhlarının insan vücuduna sokulması sonucu ağrının oluştuğuna inanılmaktaydı. İlk olarak Hipokrat (M.Ö. 460-360) sağlıklı bir vücutta doğal dengenin bozulması sonucu ortaya çıktığını öne sürmüş ve tedavi amacı ile adamotu, afyon gibi ilaçlar ile sakinleştirici yöntemler üzerinde çalışmıştır (2). İbn-i Sina (980-1063) ağrıya ilişkin çalışmalarını Hipokrat, Galen ve Aristo'ya dayandırmıştır. İlk defa, sağlıklı vücutta salgısal düzensizliklerden kaynaklanan batıcı, yanıcı, kesici gibi 15 farklı çeşit ağrı saptamıştır (3). Günümüzde ağrı biliminin kurucusu ve babası Bonica (1917-1994) sayılabilir. Ağrının tarihi boyunca ancak Bonica ile multidisipliner yapı kazanmış ve yeni teknikler geliştirilmeye başlanmıştır (4).

Etyolojilerine göre sınıflandırılan ağrı çeşitlerinden biri nöropatik ağrıdır. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'nin tanımına göre nöropatik ağrı, sisinir sisteminin birincil lezyonu veya disfonksiyonu tarafından başlatılan ağrıdır (5). Ağrı, patolojileri haber vermesi nedeniyle vücut sağlığı için önemli bir görev üstlenir. Böylece canlı, ağrıya neden olan patolojiden uzaklaşmaya ve



patolojinin iyileştirilmesine çalışır. Bu nedenle ağrı zararlı ve istenmeyen bir unsur olmaktan öte organizmanın devamlılığı ve bütünlüğünü koruyabilmesi için gerekli bir uyarı sistemidir. Buna rağmen ağrı insanın yaşam kalitesini bozan önemli bir sosyo-ekonomik problemdir. Nöropatik ağrısı olan hastalarda uyku bozuklukları ve psikojenik bozuklukların eşlik etmesi çok sıktır. Toplumda nöropatik ağrı görülme sıklığı %0.6-2.5'tir (6).

Mevcut tedavi seçeneklerine rağmen nöropatik ağrı tedavisi zordur ve tümüyle çözüm olamamıştır. Ağrı etyolojisi aynı bile olsa kişiden kişiye çok fark edebilir ve aynı ilaca farklı yanıt alınabilir. Tedavide dikkate alınması gereken önemli bir konu da ilaçların yan etkileridir.

Nöropatik ağrılar üzerine çok fazla çalışma yapılmasına rağmen, çalışmaların çoğunluğunu diyabetik periferik nöropati, trigeminal nevralji, omurilik hasarı ve post herpetik nevralji oluşturur (7-10).

Ağrı tedavisi çok zordur. Nöropatik ağrının yönetimi genellikle semptomların tedavisine odaklanır çünkü ağrının nedeni nadiren tedavi edilebilir; ayrıca, etiyolojik yönetimi diabetes mellitus gibi durumlar, tipik olarak nöropatik ağrıyı gidermek için yetersizdir. Nöropatik ağrısı olan hastalar genellikle analjeziklere yanıt vermezler. Konuya geleneksel yaklaşım, konservatif yöntemlerle tedaviye başlamaktır. Ağrıyı dayanılabilir bir düzeye indirmek için ilaçlar ve psikoterapi çoğu zaman yetersiz kalmaktadır.

Nöropatik ağrısı olan hastalar genellikle asetaminofen, NSAID'ler veya kodein gibi zayıf opioidler gibi analjeziklere yanıt vermezler. Konuya geleneksel yaklaşım konservatif yöntemlerle tedaviye başlamaktır. Ağrı cerrahisi, ağrının yardımcı yöntemler ve ilaçlar ile tedavi edilemediğinde gündeme gelen bir grup cerrahi girişimdir (11). Eğer endikasyon doğru konulmamışsa ve cerrahi girişim ağrı konusunda uzman kişiler tarafından yapılmışsa, ağrının azalması yerine şikayetlerin artmasına neden olabilir.

## 2. Epidemiyoloji

Büyük epidemiyolojik araştırmalar için basit teşhis kriterlerinin olmaması nedeniyle nöropatik ağrı insidansını ve prevalansını tahmin etmek oldukça zor olmuştur. Bu nedenle, kronik ağrı popülasyonunda nöropatik ağrı prevalansı esas olarak araştırmalara dayalı olarak tahmin edilmiştir.

- Nöropatik ağrı insidans oranı %7-%10 olarak tanımlanmıştır (12-14).
- Hastaya bağlı risk faktörleri (Diyabetes mellitus, obezite, yetersiz beslenme, sigara kullanımı kullanımı, ileri yaş yer alır).
- Kadınlarda daha sık görülür (erkeklerde %5.7'ye karşı %8) (14).

### 3. Ağrı Cerrahisi

#### 3.1 Ağrı Cerrahisinde Temel Yöntemler

##### 3.1.1 Destruktif Yöntemler

- Sinir sisteminin periferinden merkeze kadar olan ağrının çeşitli iletim yolları üzerinde destrüksiyon oluşturma yöntemidir (15)
- Radyofrekansablasyon (RF) ve Kriyoablasyon (KA) en sık kullanılan destrüktif yöntemlerdir

##### 3.1.2 Stimülatif Yöntemler

- Güç kaynağından beslenen elektrotlar aracılığı ile ağrı taşıyan nörolojik yapıları elektriksel uyarılarla stimüle veya süprese etme yöntemidir (16).
- Vazomotor sistemi hastalıkları ve bu hastalıklara bağlı oluşan vazoplastik ağrı tiplerinde stimülasyon etkilidir (17).

##### 3.1.1 İmplantasyon Yöntemleri

- Sinir sistemine etkisi istenen ilaçların sinir sisteminin belli kompartmanlarına doğrudan uygulanması için implantasyonudur(18).
- En sık ilaçların epidural veya subaraknoid mesafeye verilmesi şeklindedir
- En çok kullanılan ilaç morfindir (19).

#### 3.2 Ağrı Cerrahisinde Temel Uygulamalar

##### 3.2.1. Epidural steroid Enjeksiyonu

Epidural steroid enjeksiyonları (ESE), spinal radiküler ağrının yanı sıra diğer nedenlerini tedavi etmek için kullanılır. ESE'ler lokal anestezi olsun ya da olmasın steroidin enjeksiyonunu içerir ve en sık uygulanan ağrı yönetimi prosedürleridir (20). Perinöral steroid enjeksiyonu, travma ile ilişkili durumlarda ve kompresyona bağlı periferik nöropatik ağrıda geçici bir rahatlama (1-3 ay) sağlar (21). Servikal ve lomber tedavi için epidural steroid enjeksiyonlarının sistematik incelemeleri ve meta-analizi radikülopatiler, ağrıda ve fonksiyonda 3 aydan az ani, mütevazı bir azalmayı gösterir. Ancak sonraki cerrahi için riski azaltmada hiçbir etkisi olmamıştır (22,23).

##### 3.2.2. Periferik Sinir Blokajı

Nöropatik ağrı tanısı klinik olarak görüntüleme teknikleri, elektrodiagnostik çalışmalar ve sinir hasarını gösterme yetenekleri açısından genellikle sınırlıdır. Periferik nöropatik ağrı için ilgili sinirleri belirleme yöntemi olarak periferik

sinir blokları (PSB) sıklıkla doğrulayıcı olarak kullanılır (24). Enjekte edilen ilaçlar genellikle diğer yardımcı ilaçlarla (opioidler, klonidin ve steroidler) kombinasyon halinde lokal anesteziyelerden oluşur. Tek bir blok veya blok dizisi olarak yapılan PNB'ler ilioinguinal, genitofemoral, interkostal, trigeminal, supraorbital, oksipital, ulnar, medyan, safen ve siyatik gibi çeşitli nevraljiler için yapılmaktadır (25).

### 3.2.3. Nöroablasyon

RF ve KA iki minimal invaziv prosedürdür. Her iki teknikde görüntüleme teknikleriyle bir kanülün yönlendirilmesi ile rahatsız edici sinir ve çevredeki anatomik yapı işaretlenir. Teknikler arasında enerji kaynağı ve lezyon tipi farklıdır.

RF denervasyonu ile çevre doku ile birlikte sinirleri ısıtarak proteinlerin denatüre olmasına bağlı ağrıyı azaltır (26).

KA kullanımları, sıkıştırılmış gaz ile yüksek basınçlı ve kontrollü soğutma yaparak kanülün ucunda bir buz topu oluşturur. Çevre dokuyu yaklaşık  $-70^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutur. Akson ve miyelin kılıfı, Wallerian dejenerasyonuna uğrarken, epinöryum ve perinöryum, organize olmaya izin vermek için bozulmadan kalır. Kriyoanaljezinin diğer modalitelere göre üstünlüğü, nispeten ağrısız olmasıdır (27).

Nöroablasyon trigeminal nevralji, periferik nevraljiler, kronik torasik, inguinal ve perineal ağrı için yüksek etkinliğe sahip bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (26-28).

### 3.2.4. Nöromodülasyon

Nöromodülatör teknikler esas olarak spinal kord stimülasyonu (SCS) ve periferik sinir stimülasyonundan (PNS) oluşur. Diğer tedavilere dirençli nöropatik ağrı için alternatif yaklaşım olarak uygulanır.

SCS, epidural uç ile dorsal kolonları aktive eden düşük voltajlı elektrik akımı verilerek hedeflenen bölgede büyük miyelinli A $\beta$  liflerinin düşük yoğunluklu elektriksel stimülasyonu ile beyine giden ağrı sinyallerinin iletiminin engellenmesi ve uyarılan segmentte ağrının azalmasına neden olur (29). Başarısız bel cerrahisi sendromu için yapılan çalışmalarda SCS'li hastaların diğer cerrahi gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda başarılar saptandı (30-32).

PNS, Omuriliğin dışındaki afferent liflerin nörostimülasyonu (örneğin, dorsal kök duyu nöronlarının ve periferik sinirlerin hücre gövdelerini içeren

ganglion) ve deri altı periferik sinir alanı stimülasyonunun ile ağrının azalması yöntemidir. Periferik sinir yaralanmaları, oksipital nevrалji, kronik migren, kompleks bölgesel ağrı sendromu, trigeminal nevrалji, postherpetik nevrалji, inme sonrası ağrı ve küme baş ağrısı gibi kraniyofasyal ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılan bir nöromodülasyon tekniğidir (33).

### ***3.2.5. Derin Beyin Stümalasyonu***

Derin Beyin Stümalasyonunu (DBS) beynin spesifik bölümlerini elektriksel uyaran veren bir beyin pacemaker implantasyonunu içerir. DBS için birden fazla bölge vardır. Bunlar, duyuşal talamus, motor korteks, posterior hipotalamus, septum, çekirdek akumbens, anterior singulat korteks ağrı kontrolü için potansiyel beyin hedefleridir (11). Nöropatik ağrı için uzun süreli intrakraniyal stimülasyonun kullanımı tartışmalıdır.

### ***3.2.6. Dorsal kök giriş bölgesi lezyonu***

Dorsal kök giriş (DREZ) bölgesi lezyonu spinal kord travması, brakiyal veya lumbosakral pleksus sinir kökü kopması nedenli nöropatik ağrının tedavisi için tercih edilen prosedür. DREZ bölgesinin sekonder nöronlarının harap edilmesi DREZ ameliyatı olarak tanımlanmaktadır (34).

### ***3.2.7. Kordotomi***

Lateral spinotalamik traktus vücudun karşı tarafının ısı, nosiseptif sinyalleri ve non diskriminatif dokunma duyusunu taşır. Kordotomi aslında lateral spinotalamik traktus kesilmesidir. En ideal hasta grubu tek taraflı ilaca yanıtız nosiseptif ağrısı bulunan (Kanser hastalarının çoğunda ağrı nosiseptif karakterdedir) hastalardır (35).

## **4. Sonuç**

Nüfus yaşlandııkça nöropatik ağrı yaygınlaşır. Nöropatik ağrı genellikle farmakoterapilere dirençlidir ve etkili farmakoterapinin uzun süreli kullanımı istenmeyen yan etkilere neden olur. Bu yan etkiler yaşın artması veya ilacın dozunun artması ile artmaktadır. İnvaziv müdahaleler, noninvaziv tedavilere bir alternatif veya tamamlayıcı olabilir. Fakat iyi tasarlanmış klinik çalışmalardan elde edilen yüksek kaliteli kanıtlara sahip prosedürler nadirdir. Daha kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynakça

1. Quintner J, Galbraith M, Cohen M. Connotations of Pain in a Socio-psycho-biological framework. *Meanings of Pain: Volume 2: Common Types of Pain and Language*. 2019:233-47.
2. Brean A. The brothers of Jumiege--the peripheral nervous system in early French mythology. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*. 2002;122(8):789-91.
3. Todd EM. Ağrının Kısa Tarihi. *Güzel Sanatlar Matbaası*. 2004.
4. Benzon HT, Rathmell JP, Wu CL, et al. *Raj's practical management of pain*. Philadelphia: Mosby. 2008;3-2.
5. Sdrulla A, Chen G. Minimally invasive procedures for neuropathic pain. *Pain Management*. 2016;6(2):103-9.
6. Davis MP. What is new in neuropathic pain? Supportive care in cancer. 2007;15:363-72.
7. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *Journal of Neural Transmission*. 2020;127(4):589-624.
8. Cavalli E, Mammanna S, Nicoletti F, et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2019;33:2058738419838383.
9. Bannister K, Sachau J, Baron R, et al. Neuropathic pain: mechanism-based therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2020;60:257-74.
10. Bernetti A, Agostini F, de Sire A, et al. Neuropathic pain and rehabilitation: a systematic review of international guidelines. *Diagnostics*. 2021;11(1):74.
11. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
12. Tuttle AH, Tohyama S, Ramsay T, et al. Increasing placebo responses over time in US clinical trials of neuropathic pain. *Pain*. 2015;156(12):2616-26.
13. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155:654-662.
14. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380-387.

15. Varshney V, Osborn J, Chaturvedi R, et al. Advances in the interventional management of neuropathic pain. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(2).
16. Kanpolat Y, Karataş A. Ağrı Sendromları. *Temel Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları*. 2005;2:1535-47
17. Kanpolat Y, Akyar S, Çağlar Ş, et al. CT-guided percutaneous selective cordotomy. *Acta Neurochir*. 1993;123:92-97
18. Staudt MD, Patel S, Hellman A, et al. Efficacy of simultaneous usage of spinal cord stimulation and intrathecal therapy for nonmalignant chronic neuropathic pain. *World Neurosurgery*. 2020;143:e442-9.
19. Yoo Y, Oh JH, Lee H, et al. Myth and Truth in Opioid Consumption with Intrathecal Morphine Pump Implantation in Chronic Pain: A Retrospective Cohort Study with Claims Database in South Korea. *Pain Medicine*. 2023;24(1):79-88.
20. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2013;38(3):175–200
21. Bhatia A, Flamer D, Shah PS. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2015;62:650-62.
22. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38:175–200.
23. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;163(5):373-81.
24. Peng PW, Tumber PS. Ultrasound-guided interventional procedures for patients with chronic pelvic pain - a description of techniques and review of literature. *Pain Physician*. 2008;11:215–24
25. Vlassakov KV, Narang S, Kissin I. Local anesthetic blockade of peripheral nerves for treatment of neuralgias: systematic analysis. *Anesth. Analg*. 2011;112(6):1487–93
26. Slappendel R, Crul BJ, Braak GJ et al. The efficacy of radiofrequency lesioning of the cervical spinal dorsal root ganglion in a double blinded randomized study: no difference between 40 degrees C and 67 degrees C treatments. *Pain* 1997;73(2):159–163
27. Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician* 2003;6(3):345–360

28. Fanelli RD, DiSiena MR, Lui FY, et al. Cryoanalgesic ablation for the treatment of chronic postherniorrhaphy neuropathic pain. *Surg. Endosc.* 2003;17(2):196–200

29. Lam CM, Latif U, Sack A, Govindan S, Sanderson M, Vu DT, Smith G, Sayed D, Khan T. *Advances in Spinal Cord Stimulation.* Bioengineering. 2023;10(2):185

30. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, et al. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2005;56(1):98–106

31. Kumar K, Taylor RS, Jacques L et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain.* 2007;132:179–188

32. Kumar K, Taylor RS, Jacques L et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24 month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 2008;63(4):762–770

33. Hergünel ÖB. Periferik Sinir Stimülasyonu: Endikasyonlar, Cerrahi Teknik ve Komplikasyonlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2021;31(3):374-78

34. Ruiz-Juretschke F, Garcia-Salazar F, Garcia-Leal, et al. Treatment of neuropathic deafferentation pain using DREZ lesions; long-term results. *Neurología (English Edition).* 2011;26: 26-31.

35. BEKAR A, Taşkapılıoğlu MÖ, Kanser ağrı tedavisinde perkütan girişimsel yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics.* 2017;10:295-9.

## BÖLÜM IV

# EPİLEPSİ TANISI ALAN HASTA YÖNETİMİ

### *Patient Management Diagnosis of Epilepsy*

**Pınar Bengi BOZ**

*(Uzm. Dr.), SBÜ Adana Şehir Eğitim ve*

*Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği*

*e-mail: pbengiboz@hotmail.com*

*ORCID: 0000-0002-5433-2006*

### 1. Giriş

**Y**aşam boyu nöbet geçirme riski %8-10 civarında olup bunların %2 ila 3'ü nöbet geçirmeye devam edecektir. Doğru ve etkin tedavi için altta yatan nedeni doğru belirlemek ve gereksiz tedaviden kaçınmak çok önemlidir.

Yapılan çalışmalarda non-provake nöbet insidansı 100000'de 50-70 arasında değişirken, epilepsi insidansı 100000'de 30-50 arasındadır (1).

İlk adım doğru tanı koyabilmektir. Epileptik-nonepileptik nöbet tanısı ile gelen bir olguya gerekli acil müdahale yapıldıktan sonra nöroloji hekimine yönlendirilmelidir.

Hasta ve atağı gören kişilerden bilgi alındıktan sonra, öykü ek sorular (atağın öncesi, başlangıcı, atak seyri, atak sonrası) sorularak derinleştirilmelidir. Özgeçmiş (mevcut veya geçirdiği hastalıklar) ve soygeçmiş (aile öyküsü) sorgulaması yapılmalıdır. Atak anında video kaydı yapılabilmişse veya hasta yakınının gözlemlerine bağlı olarak nöbet öyküsü derinleştirilmez. Hastanın nöbet başlangıç yaşı ve ailede epilepsi öyküsü, olası etiyoloji ve epilepsi sendromunu daraltmak için yararlıdır. Akut semptomatik nedenler ve diğer olası etiyolojilerin araştırılmasında tıbbi ve cerrahi öykülerin gözden geçirilmesi uygundur. Doğum sırasındaki komplikasyonlar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü, kafa travması (özellikle bilinç kaybı) ve merkezi sinir sistemi hastalığı öyküsü veya önceki nörolojik ameliyatlar gibi hastanın



çocukluk gelişimi ile ilgili sorular bir hastalığı karakterize etmede önemlidir. Aşırı uyku yoksunluğu ve alkol ve yasadışı uyuşturucu kullanımı, nöbet için hızlandırıcı faktörler olabilir. Ayrıca bazı ilaçların (klozapin, sefalosporinler, florokinolonlar, bupropion ve tramadol) nöbet eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir; bu nedenle, bir hastanın ilaç listesi bu ilaçlar için dikkatlice taranmalıdır. Metabolik düzensizlikler, organ yetmezliğine bağlı olarak değişen homeostaz ve toksine maruz kalma da nöbetleri tetikleyen yaygın faktörlerdir. Bu nedenle nöbeti tetikleyen bu nedenler (aşırı alkol tüketimi, alkol yoksunluğu, trisiklik antidepresan kullanımı, hipo-hiperglisemi, elektrolit bozukluğu, ateş, kafa travması, menenjit, ensefalit vs.) sorgulanmalıdır (2).

Nöbetin hemen başlangıcındaki hissedilen aura, (epigastrik yükselme, bağırsak peristaltizminde artma, otonomik belirtiler, tinnitus, korku hissi vb.) varlığı araştırılmalı ve miyokloni ya da absans benzeri nöbetler sorgulanmalıdır.

## 2. Tanımlar

Nöbet, beyindeki anormal aşırı veya senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak belirti ve semptomların geçici olarak ortaya çıkmasıdır.

Unprovake Nöbet: Tetikleyici faktörlerin yokluğunda, statik veya ilerleyici bir yaralanmadan kaynaklanabilen nöbetlerdir.

Akut Semptomatik Nöbet: Geçici bir merkezi sinir sistemi ile yakın zamansal ilişki veya hareketin akut bir tezahürü olduğu varsayılan sistemik hasar ile ilişkili nöbetlerdir.

Fokal Nöbet: İlk aktivitenin serebral hemisferin bir bölümünden kaynaklandığı nöbetler.

Jeneralize Nöbet: İlk aktivite, iki taraflı serebral hemisferlerde dağılan, hızla bağlanan ağlarla tutarlıdır.

Epilepsi:

- En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saat ara ile meydana gelmesi veya tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olması,

- Epilepsi sendromu tanısı,

- Risk ve etyolojik neden tam olarak bilinmiyorsa ikinci nöbet sonrası epilepsi olarak tanınır.

Psikojenik nonepileptik olaylar, kardiyak ve nörolojik senkop, geçici iskemik atak, uyku bozuklukları, panik atak, komplike migren ve nadir hareket bozuklukları ayırıcı tanıda sorgulanmalı ve ekarte edilmelidir (Tablo1).

Tablo 1. Yeni Başlangıçlı Nöbette Ayırıcı Tanı

Klinik olay	Süre	Klinik özellikler	Teşhis ipuçları	Hasta	Hasta yakını
TIA	5 dakikadan az veya 24 saate kadar sürebilir	Serebral kan akımının geçici olarak durması, afazi, dizartri güçsüzlük, uyuşma, gibi ani nörolojik belirtiler	HT,DM,ASKH gibi eşlik eden risk faktörlerinin olması , Beyin MR ve Karotis ve beyin MR anjiyografi	Defisitini tamamen farkındadır, dil bozukluğu nedeniyle durumunu ifade etme yeteneği bozulmuş olabilir	Hastanın doğru raporlamayı engelleyen dil bozukluğu olmadıkça hastayla aynı
Migren	4-72 saat	Aura, görsel aura, tek taraflı zonklayıcı baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma ile kendini gösterir. Atipik migrenler, izole nörolojik semptomlarla veya ilişkili baş ağrısı olmadan ortaya çıkabilir. Atak süresi ve yoğunluğu tipik olarak saatler ile günler arasında sürer ve aura ve nörolojik defisit görülebilir.	Özgeçmişte migren öyküsü ve ailede migren öyküsü olması	Atak sırasında bilinç açıktır ve doğru bir şekilde öyküsünü verebilir,	Hasta ile benzerdir
Senkop	10-30 saniye	Önceden var olan nörolojik fonksiyona tamamen dönüş ile birlikte geçici bir bilinç kaybı. Vazovagal senkop tipik olarak korku, ağrı, tıbbi prosedürler, öksürük, miksiyon, defekasyon veya Valsalva manevrası gibi durumsal bir tetikleyiciye sahiptir. Hipovolemi veya yapısal kalp hastalığından kaynaklanan bir ortostaz vazovagal senkopu tetikleyebilir.	EKG, kardiyak telemetri, EKO, Tilt table test tanıma önemli testlerdir.	Tipik olarak öncesinde baş dönmesi, kulaklarda dolgunluk, mide bulantısı ve bulanık görme görülür. Hastalar genellikle solgundur ve soğuk ve nemli bir cilde ve gevşek kas tonusuna sahiptir. Süre kısa olmasına rağmen, bilinç kaybından sonra meydana gelen olayları hatırlamayacaktır. Tipik olarak postiktal durum yoktur.	Olayın sonunda kısa miyoklonik kasılmalar veya tonik duruş fark edebilir. Bu, tanıklar tarafından “sarsıcı” aktivite olarak tanımlanabilir.

PNES	Saniye-saat	Tipik olarak stresörlerle ilişkilidir, epileptik nöbetlerden daha uzun sürer. Tüm vücut motor hareketleri sırasında göz kapatma, pelvik itme, kekemelik ve kısmi farkındalık gibi klinik özellikler eşlik eder.	Video-EEG monitörizasyon önerilir.	Nöbetlerdeki hareketlerinin ve çevrenin farkında olduğunu belirtebilir.	PNES in klinik eşlikçilerini (göz kapatma, pelvik itme, kekemelik ve kısmi farkındalık gibi) tarif edebilirler
Fokal nöbet	30-120 saniye	Aura ve ardından tek taraflı duyumsama ve motor aktivite veya bilinç kaybı ile başlayabilir ve bilateral konvülsif nöbete ilerleyebilir. Bu ilerleme migrenden daha hızlıdır.	EEG'de fokal epileptiform deşarjlar gözlemlenebilir ve beyin görüntülemeye yapısal lezyonlar görülebilir.	Temporal lob nöbetlerinde de-ja-vu veya epigastrik duyumsama, parietal lob nöbetlerinde kontrilateral parestezi, oksipital lob nöbetlerinde görsel auralar bildirilebilirler. Farkındalık bozulmazsa semptomların tek taraflı duysal veya motor aktiviteye ilerleyişini bildirebilir.	Hastanın boş ve dik baktığını, amaçsız streotipik hareketlerini, idrar kaçırma, kasılma ve klonik hareketlerini tarif edebilirler.
Jeneralize nöbet	30-120 saniye	Genellikle aniden ve belirti vermeden gelişen dalgama, myokloni ve tonik -klonik kasılmalar ile karakterizedir.	EEG jeneralize epileptik aktivite veya spesifik epilepsi sendromunu destekler.	Spesifik olarak olayla ilgili farkındalığı yoktur ancak postiktal dil ısma veya idrar kaçırma bildirilebilir.	Hastanın farkında olmadığı dönem bulgularının ve postiktal bulgularını tarif edebilirler.

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, EEG: Elektroensefalografi, TIA: Transient iskemik atak, PNES: Psikojen non-epileptik nöbet

### 3. Tetkikler

#### 3.1. Laboratuvar

Her hastaya tam kan sayımı, glukoz, serum elektrolitleri (kalsiyum, potasyum, magnezyum), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Gerektiği zaman özel durumlarda prolaktin (epileptik, non-epileptik ayırımında), ilaç düzeyleri (kullandığı ilaçlara göre, mümkünse ilacın serbest kan düzeyi), kan gazı, toksikolojik test çalışılmalıdır. Toksikolojik tarama, metabolik veya toksik ensefalopati ile ilaç bağımlılığı düşünüldüğünde yapılmalıdır.

#### 3.2. EEG

Nöbet düşünülen her olguda mutlaka istenmelidir. Nöbet sonrası ilk 24 saatte yapılan EEG'ler daha değerlidir (3). EEG sonucu tanı koymada tek başına yeterli olmasa da bazı olgularda nöbet tipi hakkında bilgi verebilir, bazı olgularda epilepsi sendromlarının tanısında ve prognoz tayininde yardımcı olabilir. Subklinik nöbetleri olan hastalarda, 30 dakikalık rutin elektroensefalografik izleme ile %50'den az değişiklik saptanır, ancak akut beyin hasarı ve mental bozukluğu olan hastalarda 24-36 saatlik sürekli elektroensefalografik izleme ile verim %90'ın üzerine çıkar (4).

#### 3.3. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)/M anyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)/Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Özellikle yapısal lezyonların varlığını belirlemede MRG, BBT ye göre faydalıdır, epilepsi düşünülen hastalarda mutlaka MRG yapılmalıdır. MRG'nin daha fazla kullanılmasıyla, bir hastanın nöbet geçirmesine katkıda bulunduğu inanılan anormalliklerin saptanma oranı %30'a yaklaşmıştır (5). Epilepsi protokolüne özgü MRG ve inceleme kullanımı görüntüleme sonuçlarının uzman bir nöroradyolog tarafından değerlendirilmesi, anormalliklerin saptanmasındaki duyarlılığı artırabilir. Hipokampal hacim kaybı, sinyal değişiklikleri ve iç yapı kaybı, temporal lob epilepsisi (TLE) ile ilişkili medial temporal lob sklerozunun ayırt edici özellikleridir (6).

Beyin glukoz metabolizmasının 18 Fluoro-2-deoxyglucose (18F -FDG) PET görüntülemesi, epileptojenik odakları lokalize etmek için kullanılan köklü ve yaygın olarak kullanılan bir teknik olmuştur (7). Epilepsi hastalarının in vivo nöroinflamasyonunun ölçülmesi şu anda PET görüntülemeye dayanmaktadır ancak Manyetik Rezonans Spektroskopik Görüntüleme Termometri

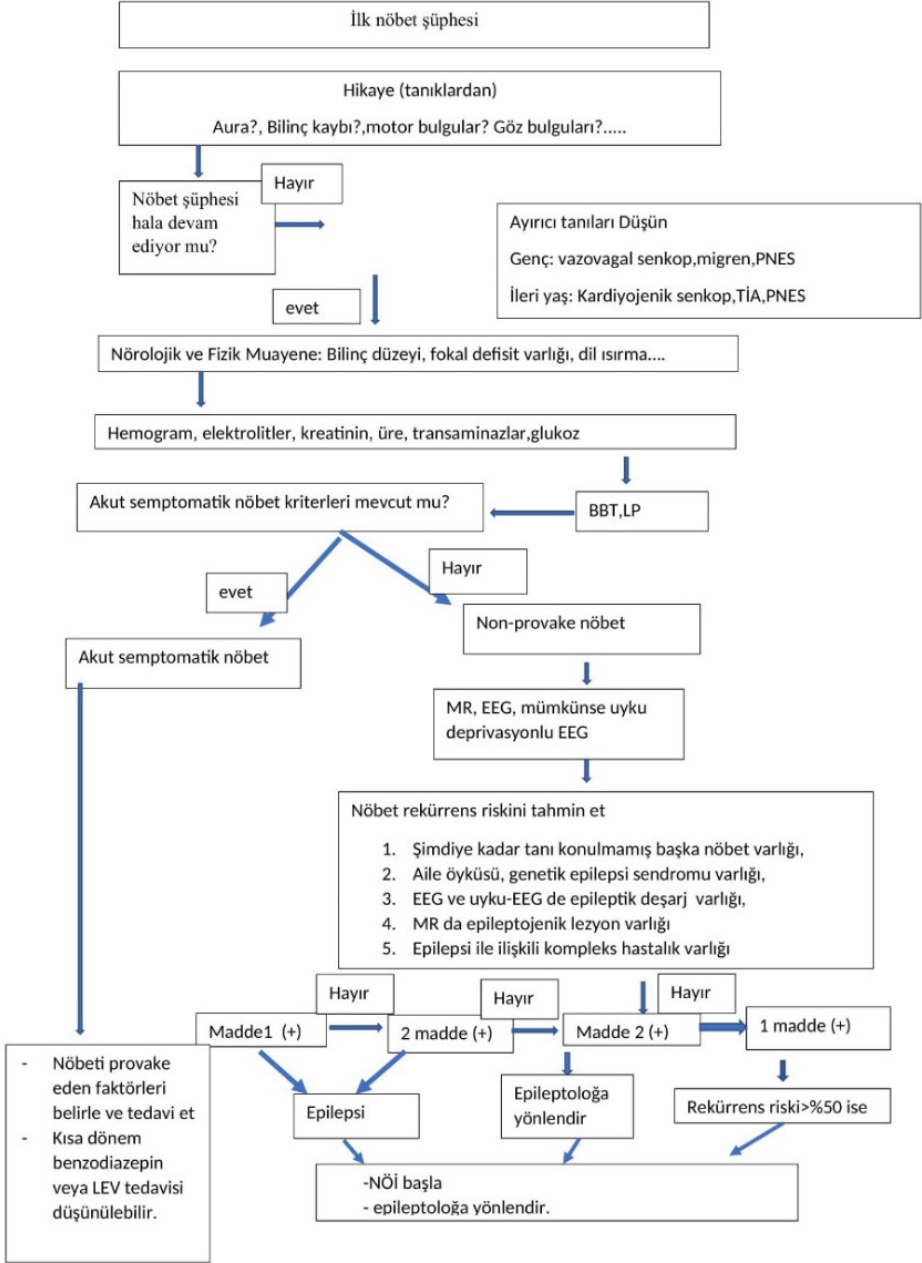
(MRSG-t) radyoaktif enjeksiyonlarla sınırlı olmayan, beyindeki sıcaklık ve metabolik konsantrasyonları ölçmek için invazif olmayan ve etkili bir alternatif sunmaktadır.

### **3.4. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) İncelemesi**

Enfeksiyon düşünüldüğünde yapılmalıdır.

## **4. Bütün bu incelemelerden sonra hastaya epilepsi tanısı konulmuşsa ne yapmalıyız? Nasıl yönetmeliyiz?**

Tedavi planı yapılırken hastanın yaşı, cinsiyeti, nöbet tipi, epilepsi sendromu, başka aldığı ilaçlar ve varsa hastalıkları, hayat tarzı ve tercihleri ve ilaç farmakokinetiği iyi bilinmelidir. Epilepsi ve epileptik nöbet tanısı büyük oranda hasta deneyimine ve fizik muayeneye dayandığından hasta ve tanık anlatımlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi ve belgelenmesi önemlidir. Bunu yapmak, raporun doğruluğunu artırır ve genellikle fizyolojik bozulmayı fizyolojik olmayan olaylardan ayırmanın temelini oluşturur. Epileptik nöbeti olan hastaların yaklaşık %22'sinde yanal dil ısırılmaları görülürken, bu ısırıklar psikojenik non-epileptik nöbetleri olan hastalarda görülmez (8). Derinin incelenmesi, nörofibromatozis, tüberoskleroz ve Sturge-Weber sendromu gibi epilepsi ile ilişkili bir nörokütanöz sendromun belirtilerini ortaya çıkarabilir. Yeni başlayan nöbet yönetimi için önerilen bir algoritma Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Yeni Başlayan Nöbet Yönetimi

Epilepsi tanısından emin olunduktan sonra nöbet önleyici ilaçlarla (NÖİ) tedaviye başlanmalıdır. NÖİ başlama kararı hekim tarafından tedavinin riskleri ve yararları tam olarak belirtilerek hasta ve mümkünse ailesi ile alınmalıdır.

Genel eğilim NÖİ 'lerin ikinci nöbetten sonra başlanması yönündedir. Ancak ilk nöbetten sonra başlanması aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir:

- Hastada nörolojik defisit varsa.
- EEG'de patolojik bulgular varsa (9,10).
- Hasta ve/veya ailesi ikinci nöbet riskini göze almak istemiyorsa.
- Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapısal lezyon varsa (9,10).

11 yıl boyunca iki yerleşik bağımsız 'ilk nöbet' kliniğinde görülen hastalardan alınan verilerin gözden geçirildiği bir çalışmada hastaların %25'inde EEG de epileptiform deşarjlar görülmüş ve %19'unda nörogörüntüleme potansiyel olarak epileptojenik bulgular saptanmıştır (11). 1098 yeni tanı almış hastanın takip verilerinin incelendiği bir araştırmada hastaların %37'sinin tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra nöbetsiz kaldığı, %22'sinin 6 ay ile 18 yıl arasında değişen bir gecikmeden sonra remisyona girdiği, %16' sının remiyon ve nükslerle devam eden dalgalı bir seyir izlediği, %25 inin ise hiçbir zaman nöbetsizliğe ulaşamadığı saptanmış (12).

Yapılan çalışmalar kümülatif nöbet nüksü insidansının zaman içinde arttığını, nükslerin büyük çoğunluğunun ilk nöbetten sonraki ilk 1 ila 2 yıl içinde ve en büyük riskin ilk yılda meydana geldiğini göstermektedir (1 yılda %32, 5 yılda sadece %46) (13).

Tetiklenmemiş bir ilk nöbetle başvuran yetişkinler için, hemen NÖİ tedavisinin, hiç tedavi verilmemesine kıyasla sonraki 2 yıl içinde nöbet nüksü için mutlak riski yaklaşık %35 oranında azaltması muhtemeldir ancak sürekli nöbet remiyonu insidansını artırmadığı ve mortaliteyi etkilemediği de belirtilmektedir.

NÖİ'lerle hemen tedavi edilen, provoke edilmemiş ilk nöbeti olan yetişkinler için, NÖİ'lerin doğası ve insidansına ilişkin çalışmalar, hastaların yaklaşık %7 ila %31'inde meydana gelen, ağırlıklı olarak hafif ve geri dönüşümlü geniş bir advers olay aralığını göstermektedir (13).

Yapılan araştırmalarda nöbetsiz kalma ve nüksetmenin yaş, cinsiyet, epilepsi sendromu ve remiyon öncesi nöbet sıklığı gibi bir dizi klinik faktörle ilişkili olmadığı, yalnızca başarısız olan ilaç rejimlerinin sayısı tahmin edilebileceği belirtilmiştir (14,15).

### **Amerikan Nöroloji Akademisi Epilepsi Uygulama Klavuzuna göre;**

- Tetiklenmemiş bir ilk nöbetle başvuran yetişkinlere, ilk nöbetten sonraki ilk 2 yıl içinde nöbetin tekrarlama olasılığının yüksek olduğu (%21-%45) anlatılmalıdır (Düzyey A).

- Klinisyenler, inme veya travma (Düzyey A), epileptiform anormallikleri olan bir EEG (Düzyey A), önemli bir beyin görüntüleme anormalliği (Düzyey A) Düzyey B) veya nokturnal nöbetin varlığı (Düzyey B) ile nöbet rekürrens riskinin artabileceğine dikkat etmelidirler.

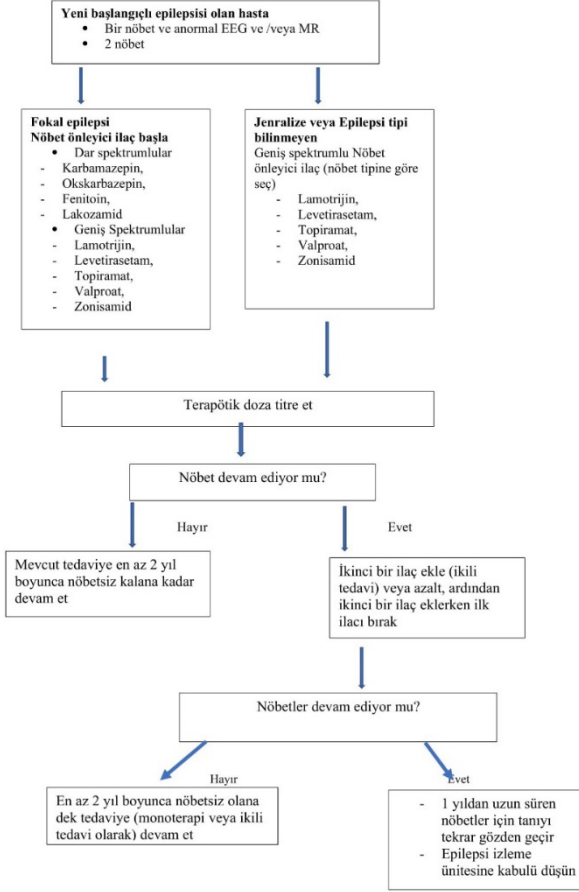
- Klinisyenler, ikinci bir nöbet bekleyen tedavinin ertelenmesine kıyasla acil NÖİ tedavisinin, ilk nöbetten sonraki 2 yıl içinde nöbetin tekrarlama riskini azaltmasının muhtemel olmasına rağmen (Düzyey B), düzelmeyebileceğini (Seviye C), uzun vadede (> 3 yıl) acil NÖİ tedavisinin sürekli nöbet remisyonu için prognozu iyileştirme olasılığının düşük olduğunu hastalara tavsiye etmelidir (Düzyey B).

- Hastalara, NÖİ advers olay riskinin %7 ila %31 (Düzyey B) arasında değiştiği ve bu etkilerin ağırlıklı olarak hafif ve geri dönüşümlü olduğu söylenmelidir (13).

### **5. Nöbet Önleyici İlaç Seçimi**

Tedavi hedefi en iyi nöbet kontrolünü ve minimum yan etkiyi sağlayacak en uygun NÖİ'yi öngörebilmektir. Epilepsili kişilerin yaklaşık üçte ikisi, epilepsi sendromu, etiyojoloji ve tedavi öncesi nöbet sıklığı dahil olmak üzere farklı faktörlere göre değişen yanıtla, NÖİ'ler ile nöbetsiz hale gelir (16). Yeni başlayan epilepsi için tedavi algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.





**Şekil 2.** Yeni Tanı Almış Epilepsi Hastalarında Tedavi Algoritması

Hastalar mümkün olduğunca tek ilaçla tedavi edilmelidir (17).

Nöbetler devam ederse veya hasta kendine özgü bir reaksiyon geliştirirse veya dayanılmaz yan etkiler bildirirse tedavi değiştirilmelidir.

Bir veya iki farklı monoterapi rejiminin etkililik eksikliğinden kaynaklanan başarısızlıktan sonra iki NÖİ'nin bir kombinasyonu düşünülebilir (12,18,19). Üç NÖİ kombinasyonu ile birkaç hasta nöbetsiz hale gelecektir, ancak dört veya daha fazlasının kombinasyonu ile tedavinin başarılı olması muhtemel değildir (19).

Erişkin epilepsili hastalarda birinci basamak monoterapi olarak düşünülebilecek pek çok NÖİ vardır, her birinin avantajları ve dezavantajları vardır (Tablo 2).

**Tablo 2.** NÖİ Etki Spektrumu

	<b>NÖİ</b>	<b>Etki Spektrumu</b>	<b>Yorum-Öneri</b>
<b>Birinci Jenerasyon NÖİ</b>	Valproik asit *	Geniş spektrum	
	Benzodiazepinler*	Geniş spektrum	Özellikle LGS’da i.v. kullanımı tonik nöbetleri artırabilir.
	Fenobarbital*	Fokal, JTK nöbetler	Absans nöbetlerde etkili değil
	Primidon*	Fokal, JTK	Absans nöbetlerde etkili değil
	Karbamazepin*	Fokal, JTK	Absans ve miyoklonik nöbetleri agreve edebilir
	Fenitoin*	Fokal, JTK	Absans ve miyoklonik nöbetleri agreve edebilir
	Etosüksimid*	Absans	
<b>İkinci jenerasyon NÖİ</b>	Lamotrijin*	Fokal, JTK, absans ve LGS drop ataklar	Miyoklonik nöbetleri agreve edebilir
	Levetirasetam*	Fokal,JTK, miyoklonik	Tonik ve atonik nöbetlere etkisi bildirilmemiş
	Topiramet*	Fokal,JTK ve LGS drop atak	Absans nöbetlere etkisi bildirilmemiş
	Zonisamid*	Fokal,JTK, miyoklonik	Jeneralize nöbetlerde düşük etkinlik,fokal nöbetlerde yüksek etkinlik
	Okskarbazepin*	Fokal, JTK	Absans ve miyoklonik nöbetleri agreve edebilir
	Perampenel	Fokal, JTK	
	Vigabatrin*	Fokal, infantil spazm	Özellikle tuberoskleroz kompleksi ile ilişkili infantil spazmlarda etkilidir. Miyoklonileri agreve edebilir
	Rufinamid	Fokal, LGS drop ataklar	
	Felbamat	Fokal,LGS drop ataklar	
	Eslikarbazepin asetat	Fokal	Absans ve miyoklonileri artırabilir
	Lakozamid*	Fokal	

	Pregabalin*	Fokal	Myoklonileri arttırabilir
	Gabapentin	Fokal	Myoklonileri arttırabilir
	Tiagabin	Fokal	Absans ve miyoklonileri arttırabilir
	Brivarasetam	Fokal	
	Everolimus*	Tuberosklerozdaki nöbetlerde	Tuberosklerozdaki fokal nöbetlerde en etkin
	Stiripentol	Dravet sendromundaki nöbetlerde	Sadece Dravet sendromundaki tonik klonik nöbetlerde klobazam ve valproik asit ile kullanım için endikedir

\*Türkiye’de temin edilebilen ilaçlar, NÖİ: Nöbet önleyici ilaç, LGS: Lenox-Gastaut sendromu, JTK: jeneralize tonik klonik, i.v: intravenöz. Perucca, E. Introduction to the Choice of Antiepileptic Drugs isimli yayından uyarlanmıştır (20).

NÖİ seçimi öncelikle varsayılan epilepsi tipine bağlıdır (21). NÖİ’ler geniş spektrumlu ve dar spektrumlu ajanlar olarak ayrılabilir. Dar spektrumlu ajanlar tipik olarak bilinç değişikliği veya sekonder jeneralizasyondan bağımsız olarak her türlü fokal nöbeti olan hastalarda etkilidir. Bazı dar spektrumlu ajanlar absans ve miyoklonik epilepsi gibi bazı genetik geçişli jeneralize epilepsilerde absans ve miyokloni ataklarını kötüleştirebilirler. Geniş spektrumlu ajanlar hem fokal hem jeneralize tipteki epileptik nöbetlerde etkilidirler ancak spesifik nöbet tiplerinde değişken etkinliklere sahiptirler (21). Eğer nöbetin fokal başlangıçlı olduğu konusunda yeterli kanıt yoksa geniş spektrumlu bir ajan seçilmelidir.

Levetirasetam (LEV) ve zonisamid (ZNS), fokal başlangıçlı nöbetleri olan erişkinlerde A düzeyi kanıtlara sahiptir ve hem etosuksimid hem de valproik asit, çocukluk absans epilepsisi olan çocuklarda A düzeyi kanıtlara sahiptir (22). Lamotrijinin (LTG) miyoklonik nöbetleri kötüleştirdiği bildirilmiştir, topiramatin (TPM) absans nöbetlerine karşı etkili olduğu gösterilmemiştir ve ZNS’in miyoklonik veya absans nöbetlerindeki etkinliğini destekleyen sınırlı kanıt vardır (16,23).

Amerikan Nöroloji Akademisi Epilepsi Topluluğu önerilerine göre;

Yeni başlayan fokal epilepsili erişkinlerde nöbet sıklığını azaltmak için LTG (Düzye B) ve LEV ve ZNS (Düzye C) düşünölmelidir,

Yeni başlayan fokal epilepsisi olan 60 yaş ve üstü hastalarda nöbet sıklığının azaltılmasında LTG (Düzey B) ve gabapentin (GBP) (Düzey C) düşünülmelidir.

Zorunlu yan etki ile ilgili endişeler olmadıkça, çocukluk absans epilepsisinde absans nöbetlerinin tedavisinde nöbet sıklığını azaltmak için etosuximide veya valproik asit (VPA) düşünülmelidir (seviye B).

Klobazam (CLB), eslikarbazepin (ESL), ezogabin (EZG), felbamat (FBM), GBP, lakozamid (LCM), LEV, LTG, okskarbazepin (OXC), perampanel (PER), pregabalin (PGB), rufinamid (RUF), tiagabin (TGB), TPM, vigabatrin veya ZNS'nin yeni başlayan epilepsiyi tedavi etmede etkili olduğunu gösteren hiçbir yüksek kaliteli araştırma yoktur.

Yakın tarihte fokal epilepsi için, 4 yaş ve üstü kişilerde ilave veya monoterapi olarak ESL ve LCM (yalnızca pediatrik kullanım için oral) ve monoterapi olarak perampanel FDA onayı almıştır (24).

Antinöbet ilacı seçiminde hastanın komorbiditeleri, diğer ilaç kullanımı, yaşı, cinsiyeti ve ilaç maliyeti dikkate alınmalıdır. Fenitoin (PHT) ve karbamazepin (CBZ) gibi daha eski antinöbet ilaçlar, sitokrom P450 sisteminin güçlü indükleyicileridir ve valproat, olası ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olan bir inhibitördür. Çoklu komorbiditeleri olan veya varfarin veya kemoterapötik ajanlar gibi ilaçlar alan hastalarda, sınırlı ilaç etkileşimleri olan LEV, LTG veya LCM gibi daha yeni ilaçların kullanımı tercih edilir. Diğer bir önemli husus, hastada ilacın eliminasyonunun bozulmasına yol açabilecek karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğunun olup olmadığıdır.

### ***5.1 Kadınlarda Nöbet Önleyici İlaç Seçimi***

Doğurganlık çağındaki kadınlarda NÖİ seçerken ilacın teratojenik etki potansiyelini ve kontrasepsiyonla etkileşimini dikkate almak gerekir

Özellikle P450 enzim sistemini indükleyen NÖİ'lerin oral kontraesptiflerin klirensini artırdığı ve istenmeyen gebeliklere yol açtığı gösterilmiştir (Tablo3).

**Tablo3.** NÖİ - Hormonal Kontraseptif Düzeyleri İlişkisi

Hormonal Kontraseptif düzeylerini azaltan NÖİ'ler	Hormonal Kontraseptif düzeylerini etkilemeyen NÖİ'ler
Karbamazepin	Asetazolamid
Fenobarbital	Klonazepam
Fenitoin	Diazepam
Primidon	Valproik asit
Felbamat	Etosüksimid
Klobazam	Levetirasetam
Eslikarbazepin	Lakozamid
Lamotrijin (>300 mg/gün dozlarda)	Zonisamid
Okskarbazepin	Gabapentin
Perampenal (>12 mg/gün dozlarda)	Pregabalin
Rufinamid	Vigabatin
Topiramet (> 200 mg/gün dozlarda)	Tiagabin

Reddy, D.S. Antiepileptik İlaçlar ve Hormonal Kontraseptifler Arasındaki Klinik Farmakokinetik Etkileşimler'den uyarlanmıştır (25).

Bu nedenle hastaların ek olarak bariyer kontraseptif yöntem veya intrauterin araç gibi uzun etkili yöntemleri düşünmeleri önerilir (26).

Ayrıca, oral kontraseptiflerin LTG plazma konsantrasyonlarını düşürerek ovulasyon sırasında LTG düzeylerinde dalgalanmalara yol açtığı gösterilmiştir (27). Epilepsili kadınlarda reproduktif endokrin bozukluklar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Nöbetler ve NÖİ'lerin her ikisi de ovaryen fonksiyonları etkileyerek üreme sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir. Örneğin VPA kullanan epilepsili kadınlarda PCOS (polikistik over sendromu) daha sık görülmektedir.

Katamenial epilepsi, genellikle adet döngüsü sırasında nöbet sıklığında iki kat veya daha fazla artışla birlikte, iki menstrüel siklustaki nöbet olaylarının gözden geçirilmesinden sonra klinik olarak teşhis edilen ilaca dirençli epilepsinin bir formu olarak kabul edilir (28). Nöbetlerin artış gösterdiği döngü esnasında ilaçların dozu artırılarak optimize edilmelidir. Lorazepam (LRZ), klonazepam (CLZ) veya CLB gibi benzodiazepin grubu NÖİ uygulanması da düşünülebilir.

CLB ve Asetazolamidin katamenial epilepside nöbetlerin sıklığı döneminde kullanılması ile nöbet sıklığında azalma sağlanabilir.

Gebelikte mümkün olduğunca nöbet kontrolünü sağlayan en düşük doz monoterapi veya nöbet kontrolünün sağlandığı düşük doz NÖİ kombinasyonu kullanılmalı ve gebelik boyunca NÖİ değişimi veya ilaç eklemekten kaçınılmalıdır. NÖİ eklenmesi veya azaltılması nöbet risk değerlendirilmesine göre konsepsiyondan önce yapılmalıdır.

Gebelik sırasında VPA alan kadınların çocuklarının IQ'larının, hafızalarının ve sözel işlevlerinin daha düşük olduğu, VPA, fenobarbital (PB), TPM, PHT ve CBZ kullanımıyla majör konjenital malformasyonlar olabileceği gösterilmiştir (29-32).

Majör konjenital malformasyon riski VPA kullanımında %10.3, PB'de %6.5, PHT'de %6.4, CBZ'de %5.5, TPM'da %3.9, OXC'de %3, LTG'de %2.9, LEV kullanımında %2.8'dir (33).

Ayrıca gebelikteki fizyolojik (serum albümin, renal ve hepatik fonksiyon v.s) değişiklikler NÖİ farmakokinetiğini etkileyebilmektedir. Örneğin glomerüler filtrasyon hızındaki artış renal yolla metabolize olan LEV, GBP, PRG, TPM ve ZNS gibi NÖİ'lerin serum düzeylerini azaltır. Benzer şekilde glukronidasyon LTG metabolizmasını hızlandırmaktadır ve bu düşüş son trimesterde daha da belirginleşir. Postpartum ise 3. haftada bazal düzeyine dönmektedir. Bu nedenle LTG düzeyi sıkı takip edilmeli ve uygun düzenleme yapılmalıdır.

Özetle doğurganlık çağındaki kadınlarda hormonlar, nöbetler ve NÖİ'ler arasındaki etkileşimler nedeniyle epilepsi yönetimi karmaşıktır. Bu etkileşimler üreme sağlığına olumsuz etkilerin önüne geçilmesi ve etkin nöbet kontrolü arasında optimal tedavi rejiminin sağlanması için dikkate alınmalıdır.

### ***5.2 Geriatrik Dönemde Nöbet Önleyici İlaç Seçimi:***

Epilepsi, 65 yaş üstünde inme ve demanstan sonra üçüncü sırada gelen nörolojik hastalıktır. Yaşlılarda akut semptomatik nöbetler ve epilepsi nedeni olarak serebrovasküler hastalıklar ilk sıradadır. Akut semptomatik nöbetlerin diğer etyolojik nedenleri metabolik ensefalopati, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, ilaçlar ve alkol iken epilepside tümörler, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar, kafa travmaları, enfeksiyonlar ve etyolojisi bilinmeyen nedenler olarak sıralanmaktadır. Ayırıcı tanıda senkop, geçici iskemik atak, geçici global amnezi, uyku bozuklukları, metabolik ve enfeksiyöz nedenler, psikiyatrik bozukluklar ve demans mutlaka

değerlendirilmelidir. Tedavi nedene göre değişmekle birlikte eğer provake bir nöbet ise akut semptomatik nöbet olarak değerlendirilmelidir. Provake olmayan 24 saatten uzun aralıklarla en az iki nöbet geçiren veya provake olmayan tek nöbet geçiren ancak nöbet tekrarlama riski %60'dan fazla (beyin görüntüleme veya EEG bulguları eşliğinde) olan hastalara NÖİ başlanmalıdır. Ancak yaşlı hastalarda NÖİ kullanırken komorbid (hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı v.s) ilaç kullanımı, ilaç absorpsiyon ve dağılım değişkenliği, metabolizma ve atılım hızı yavaşlığı, azalmış reseptör sayısı nedeniyle ilacın kararlı serum konsantrasyonlarının sağlanamaması gibi nedenlerden dolayı dikkatli olunmalıdır (34). Bu sebeple geriatric hastalarda genç erişkin NÖİ dozunun %50-75'i hedeflenmelidir.

Yeni tanı almış epilepsisi olan geriatric hastalarda yapılan bir çalışmada LTG ve GBP, CBZ'e göre advers olaylar açısından daha iyi sonuç vermiştir (35).

Türk nöroloji derneği epilepsi tanı ve tedavi rehberine göre (36);

- Kardiyak aritmi varlığında atriyoventriküler iletimi etkileyen PHT ve CBZ tercih edilmemelidir, LTG ise 60 yaş üzeri aritmi eğilimi nedeniyle mutlaka EKG ile değerlendirilmelidir,

- Benzodiazepin, TPM, LEV, ZNS ve VPA'nin bilişsel fonksiyonu etkilediği unutulmamalıdır,

- Diüretik ve selektif serotonin reuptake inhibitörü kullanan yaşlılarda OXC, CBZ, ESL hiponatremi nedeniyle dikkatli kullanılmalı veya mümkünse tercih edilmemelidir,

- TPM ve ZNS metforminle birlikte alındığında metabolik asidoz gelişebileceği akılda tutulmalıdır,

- Antikoagülan kullanan hastalarda platelet disfonksiyonu ve enzim inhibisyonu etkisi nedeniyle VPA ve enzim indüksiyonu yapan CBZ, PHT ve PB gibi NÖİ'lerden kaçınılmalıdır,

Enzim indükleyici NÖİ kullananlar osteoporoz açısından belli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Ayrıca 60 yaş ve üzeri epilepsi hastalarında rezektif cerrahi güvenli ve etkili bulunmuştur (37).

## 6. Yan Etkiler

Yeni başlayan nöbetten sonra ilk kez NÖİ alan hastalarda, tüm hastaların %7 ila %31'inde yan etkiler görülmüştür (13).

Epilepsili hastalarda, özellikle çoklu tedavi alanlarda, yan etkilerin sayısı anlamlı olarak daha fazladır. En yaygın olarak, hastalarda uyku hali, baş dönmesi, bulanık görme ve konsantrasyon ve hafıza ile ilgili zorluklar görülür ve genellikle doza bağlı yan etkilerdir ve tedavinin ilk birkaç gününde en belirgindir. Daha sık zamanlama, daha düşük ve yavaş doz artımı ile bu yan etkileri azaltmak mümkündür.

Özellikle PHT, CBZ ve LTG başta olmak üzere tüm antiepileptik ilaçlar, hafif eritematöz makülopapüler döküntüden Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi ciddi reaksiyonlara kadar değişen bir döküntüye neden olabilir. Bu reaksiyonlar özellikle tedavinin ilk aylarında daha belirgin olduğundan hastanın sıkı takibi önemlidir.

## 7. Sonuç

Yeni başlayan nöbet sonrası hastalara nöbetlerin tıbbi ve sosyal sonuçları ve güvenlik hususları hakkında danışmanlık verilmelidir. Alkol alımı, güçlü ışık uyarılar, uyku deprivasyonu ve stres gibi nöbet eşliğini düşüren faktörler hakkında bilgi verilmelidir. Hastalara ayrıca güvenliksiz yüksek yerlerde ve ağır makinelerle çalışmaktan, tüplü dalış veya gözetimsiz yüzme gibi aktivitelerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Sürüş kısıtlamaları yasal çerçevede uygun şekilde değerlendirilmelidir.

Epilepsi, tek bir ifadesi ve nedeni olan bir durumdan ziyade, birden fazla risk faktörü ve güçlü bir genetik yatkınlık içeren bir semptom kompleksidir. Nöbet önleyici ilaçlar, tüm bireylerin üçte ikisine kadar nöbetleri baskılayabilir, ancak uzun vadeli prognozu değiştirmez. Epilepsi cerrahisi, ilaca dirençli fokal epilepsili seçilmiş bireylerde uzun süreli nöbetsizliğe ulaşmanın en etkili yoludur.

Epigenetik ve farmokogenomik dinamiklerin daha iyi anlaşılması, nöbet tespit cihazlarının daha aktif kullanılması ve nöral stimülasyonun yaygınlaşması hastalığı modifiye edici ve küratif tedavi seçeneklerinin gelişmesine katkıda bulunacaktır.

## Kaynakça

1. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:50-57. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01451.x
2. Pohlmann-Eden B, Legg KT. Treatment of first seizure in adults: a comprehensive approach integrating 10 key principles. *Epileptology*. 2013;1(1):61-67.



3. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr.* 2003;34(3):140-144. doi:10.1177/155005940303400307

4. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(2):87-95. doi:10.1097/WNP.000000000000166

5. Ho K, Lawn N, Bynevelt M, Lee J, Dunne J. Neuroimaging of first-ever seizure: Contribution of MRI if CT is normal. *Neurol Clin Pract.* 2013;3(5):398-403. doi:10.1212/CPJ.0b013e3182a78f25

6. Coan AC, Kubota B, Bergo FPG, Campos BM, Cendes F. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):77-83. doi:10.3174/ajnr.A3640

7. Sarikaya I. PET studies in epilepsy. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;5(5):416-430.

8. Brigo F, Storti M, Lochner P, et al. Tongue biting in epileptic seizures and psychogenic events: an evidence-based perspective. *Epilepsy Behav.* 2012;25(2):251-255. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.020

9. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 1:13-18. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x

10. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2007;69(21):1996-2007. doi:10.1212/01.wnl.0000285084.93652.43

11. McIntosh AM, Tan KM, Hakami TM, et al. Newly diagnosed seizures assessed at two established first seizure clinics: Clinic characteristics, investigations, and findings over 11 years. *Epilepsia Open.* 2021;6(1):171-180. doi:10.1002/epi4.12460

12. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012;78(20):1548-1554. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b19

13. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2015;84(16):1705-1713. doi:10.1212/WNL.0000000000001487

14. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch Neurol*. 2009;66(10):1233-1239. doi:10.1001/archneurol.2009.211
15. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011;52(3):619-626. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02929.x
16. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):446-456. doi:10.1016/S1474-4422(11)70047-3
17. French JA, Pedley TA. Initial Management of Epilepsy. *N Engl J Med*. 2008;359(2):166-176. doi:10.1056/NEJMcp0801738
18. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002;58(8 Suppl 5):S2-8. doi:10.1212/wnl.58.8\_suppl\_5.s2
19. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-1829. doi:10.2165/00003495-200666140-00004
20. Perucca E. Introduction to the Choice of Antiepileptic Drugs. In: *The Treatment of Epilepsy*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015:365-375. doi:10.1002/9781118936979.ch27
21. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014;348:g254. doi:10.1136/bmj.g254
22. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-563. doi:10.1111/epi.12074
23. Velizarova R, Crespel A, Genton P, Serafini A, Gelisse P. Zonisamide for refractory juvenile absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108(7):1263-1266. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.04.010
24. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91(2):74-81. doi:10.1212/WNL.0000000000005755
25. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3(2):183-192. doi:10.1586/ecp.10.3

26. Parekh K, Kravets HD, Spiegel R. Special Considerations in the Management of Women with Epilepsy in Reproductive Years. *J Pers Med*. 2022;12(1):88. doi:10.3390/jpm12010088

27. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003;61(4):570-571. doi:10.1212/01.wnl.0000076485.09353.7a

28. Reddy DS. Perimenstrual catamenial epilepsy. *Womens Health (Lond)*. 2007;3(2):195-206. doi:10.2217/17455057.3.2.195

29. Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):60-79. doi:10.1212/01.CON.0000443837.95260.af

30. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-1699. doi:10.1212/WNL.0b013e3182574f39

31. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-252. doi:10.1016/S1474-4422(12)70323-X

32. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):609-617. doi:10.1016/S1474-4422(11)70107-7

33. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-538. doi:10.1016/S1474-4422(18)30107-8

34. Lezaic N, Roussy J, Masson H, Jetté N, Keezer MR. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy & Behavior*. 2020;102:106724. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106724

35. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005;64(11):1868-1873. doi:10.1212/01.WNL.0000167384.68207.3E

36. Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi 2021. Accessed February 23, 2023. <https://www.noroloji.org.tr/yayinlar/10/Epilepsi%20Tan%C4%B1%20Ve%20Tedavi%20Rehberi%202021>

37. Dewar S, Eliashiv D, Walshaw PD, Engel J, Fried I, Moseley BD. Safety, efficacy, and life satisfaction following epilepsy surgery in patients aged 60 years and older. *J Neurosurg*. 2016;124(4):945-951. doi:10.3171/2015.3.JNS142317

## BÖLÜM V

# NÖBET ÖNLEYİCİ İLAÇ (NÖİ) TEDAVİSİ NE ZAMAN VE NASIL SONLANDIRILMALI?

### *When and How Should Anti-Seizure Drug (ASD) Treatment be Terminated?*

**Pınar Bengi BOZ**

*(Uzm. Dr.), SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Nöroloji Kliniği  
e-mail: pbengiboz@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-5433-2006*

### 1. Giriş

**E**pilepsi, beynin epileptik nöbetler oluşturmaya karşı kalıcı bir yatkınlığı ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize edilen beyin bozukluğudur. Halihazırda dünyada yaklaşık 70 milyon epilepsi hastası bulunmaktadır. Tedavide kullanılan nöbet önleyici ilaçlarla (NÖİ) hastaların %50 ila 70' inde nöbetsizlik sağlanabilmektedir (1-3). NÖİ'lere yanıt alınamayan dirençli epilepsilerde cerrahi tedavi ile yanıt almak mümkündür. NÖİ'lerin uzun süreli kullanımı, sedasyon, uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, bilişsel işlev bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkiler yanı sıra pansitopeni, karaciğer ve böbrek işlev bozukluğu, kilo değişiklikleri, doğurganlık sorunları ve kemik sağlığı sorunları, araç kullanımında kısıtlamalar ve yüksek maliyet dahil olmak üzere diğer birçok istenmeyen etki gösterir. Nöbetsizlik sağlandıktan sonra hem yan etkileri hem de sosyal kısıtlamaları ortadan kaldırmak için bu hastalarda tedavinin diğer önemli bir basamağı olan 'NÖİ kesim kararı' gündeme gelmektedir. Bu karar hem doktorlar hem de hastalar için oldukça önemlidir; hasta ile olası riskleri ve faydaları konuşarak, yeterli bilgilendirme sağlayarak ve hasta ve ailesini de sürece dahil ederek karar verilmelidir.

Hastanın yaşı, nöbet remisyon süresi uzunluğu, epilepsi cerrahisi geçirip geçirmediği, çoklu NÖİ kullanımı varlığı NÖİ kesilmesi sürecinde dikkate alınması gereken unsurlardır.

Mevcut veriler NÖİ'lerle tedaviden sonra 2 yıldan fazla nöbetsiz kalan epilepsi hastalarında tedavi sonlandırma sürecinin düşünülebileceğini, ancak NÖİ kesilmesinden sonra nüks riskinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürde nüks oranları ile ilgili değişik sonuçlar olduğunu görmekteyiz. 2 yıl veya daha fazla remisyon süresi olan hastaların 6 ay veya daha uzun sürede kademeli olarak NÖİ kesiminin gerçekleştiği üç prospektif çalışmada nüks oranları sırasıyla %22,8, %49,1 ve %49,5 idi (4-6). Takip süresi 3 yıl ve daha fazla olan bir çalışmada nüks oranı %46 iken bir diğerinde %64,6 idi (7,8). Healy ve ark.'nın çalışmasında 1 yıl veya daha fazla takipten sonra, juvenil absans epilepsisi (JAE) olan hastalarda nüks oranı %80, juvenil miyoklonik epilepsi (JME) hastalarında ise %100'dü (9). Bu tartışmalı sonuçlar, çalışma popülasyonlarının yaşı, etiyolojisi, nöbet tipleri, epilepsi sendromu ve tedavileri gibi bazı faktörlerle ilişkili olabilir. NÖİ kesimi sonrası nüks olan hastaların büyük çoğunluğunda yeniden NÖİ başlanmasıyla nöbetsizlik sağlanırken az bir kısmında dirençli nöbetler gelişebilmektedir.

1769 hastanın dahil edildiği bir meta analizde nöbet nüksünün bağımsız belirteçleri, remisyon öncesi epilepsi süresi, antiepileptik ilaç kesilmesinden önceki nöbetsiz dönem, epilepsinin başlangıç yaşı, febril konvülsiyon öyküsü, remisyon öncesi nöbet sayısı, kendi kendini sınırlayan epilepsi sendromunun olmaması, elektroensefalogramda (EEG) epileptiform anormallik olması olarak belirlenmiştir (7). Diğer bağımsız risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ailede epilepsi öyküsü, çoklu NÖİ kullanımı ve fokal epilepsi sayılabilir (6,7,10).

## **2. Nüksü Etkileyen Faktörler**

### **2.1. Epilepsinin Başlangıç Yaşı**

Çocukluk çağında başlayan epilepsilerde rekürrens oranı erişkin yaş başlangıçlı epilepsilere oranla daha düşüktür (11,12).

### **2.2. Etiyoloji**

Nöbet nüksünü etkileyen bir diğer önemli faktördür. Uzun süreli ensefalopati, travma, inme, atrofi ve zeka geriliği gibi geri dönüşümsüz etiyojilere bağlı epilepsi hastalarında NÖİ'nin kesilmesinden sonra nüks oranı, idiyopatik epilepsi hastalarına göre daha yüksektir ancak enfeksiyon veya

bazı tedavi edilebilen tümörler gibi etyolojik nedenlerin etkin tedavisiyle bu nüks oranlarını azaltmak mümkündür (13,14).

### **2.3. Nöbet Tipi**

Fokal tipte epilepsisi olanlarda ve kesilmeden önceki remisyon süresi kısa olanlarda nüks oranı yüksektir (6,15). Birden fazla sayıda nöbet tipi olan hastalarda da nüks oranı yüksektir (4).

### **2.4. Epilepsi Sendromu**

Farklı epilepsi sendromu olan hastalarda nüks oranları farklıdır. Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi ve çocukluk çağı absans epilepsisi olanlarda tedavi başarısı % 90'dan fazladır ve nüks oranı oldukça düşüktür. Ancak JAE ve JME'si olanlarda nüks oranı % 80 hatta % 100'e yakındır. JME'li 31 hastayı içeren uzun süreli bir takip çalışmasında, NÖİ tedavisi sonlandırıldıktan sonra 21 (%67.7) hasta nöbetsiz kalmış olup NÖİ'leri bırakan dokuz hastadan altısının herhangi bir NÖİ tedavisi görmeden ortalama 19,2 yıl boyunca nöbetsiz kaldığı görülmüştür (16). Bu bulgu önceki uzun remisyon döneminin nüks riskini azaltabileceğini destekler niteliktedir.

### **2.5. Anormal Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları**

Hipokampal atrofi, hipokampal skleroz ve beyinde yapısal malformasyonlar gibi anormal MRG bulguları olan hastalarda NÖİ'nin kesilmesinden sonra daha yüksek nüks oranları bildirmiştir (17,18).

### **2.6. Rezektif Epilepsi Cerrahisi**

Epilepsi cerrahisi ile dirençli epilepsisi olan hastalarda nöbetsizlik sağlanabilmektedir.

Çalışmalar meziyal temporal lob epilepsisi (MTLE) cerrahisi sonrası NÖİ azaltılması veya kesilmesi sonrasındaki nüks oranının ekstraporal lob epilepsisi olanlara göre daha az olduğunu göstermiştir (10,19,20). İleri ameliyat yaşı, uzun süreli epilepsi seyri, ameliyat sonrası anormal EEG, ameliyat sonrası erken nüks, fokal kortikal displazi (FKD) ve lezyon çevresinde glial hiperplazi varlığı NÖİ sonlandırılması sonrası nüksün belirleyicileriydi (19,20).

Cerrahi sonrası ilaç kesim planı, sıklıkla çoklu ilaç kullanan bu hastalarda cerrahi olmayan dirençli epilepsi hastalarınıninki ile benzerdir. İlaç kesim

süreci nöbetsizlik sağlandığı durumda bir yıldan sonra denenebilir, toplam dozun her üç ayda bir %25 oranında azaltılması önerilmektedir. Cerrahi sonrası nöbetsizlik oranı oldukça yüksek olmasına rağmen ekstratemporal lob epilepsisi olanlarda cerrahi sonrası nöbetsizlik sağlanması zor olabilmekle birlikte bu hastalarda cerrahi öncesi dozların çok altına güvenle inilebilmekte, monoterapiye geçilebilmekte fakat ilaçların tümüyle kesimi her zaman mümkün olamamaktadır.

Yapılan çalışmalarda erişkin hastalarda en az 2 yıl nöbetsizlikten sonra ilaç kesiminin düşünülmesinin uygun olduğu, daha kısa sürede yapılan kesimlerin yüksek relaps riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (5). NÖİ azaltılması veya kesilmesi sırasında anormal EEG bulguları olan hastalarda nüks oranı yüksek olup özellikle ilk yıl düzenli EEG takibi ile olası nüksü öngörmek mümkündür (5,21).

### 3. NÖİ Kesilmesine Karar Verirken;

- tedaviye başladıktan sonra nöbetsiz dönemin uzunluğu,
- elektroensefalografi (kesilme sırasındaki EEG) paterni,
- epilepsi etiyolojisi,
- nöbet tip(ler)i,
- hastanın yaşı ve cinsiyeti,
- ailede epilepsi ve febril konvülsiyon öyküsü,
- epilepsi sendromu,
- remisyona girmeden önceki nöbet sıklığı,
- aktif epilepsi süresi,
- NÖİ esilmesine karar verildiğinde alınan NÖİ'lerin sayısı ve tipi,
- nüks için risk faktörlerinin kombinasyonu ve tedavi kesildikten sonra hasta izleme süresi dikkate alınmalıdır.

### 4. Öneriler ve Sonuç

Mevcut verilere dayanarak, aşağıdaki öneriler özetlenebilir (22):

1) NÖİ tedavisi, en az 2 yıl nöbetsiz kaldıktan sonra kesilebilir; daha kısa nöbetsiz dönemler, daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir;

2) Tedavinin kesilmesi sırasındaki anormal EEG (epileptiform anormallikler dahil), nöbetlerin belgelenmiş bir etiyolojisi (mental retardasyon, perinatal hasarlar ve anormal nörolojik muayene dahil), kısmi nöbetler, veya hastalık

başlangıcında daha büyük bir yaş, nöks riskini artırır; ancak, bu faktörlerden iki veya daha fazlasının bir kombinasyonu mevcut olmadıkça hastalar tedaviyi kesmeye teşvik edilmelidir;

3) Kadın cinsiyet, ailede epilepsi öyküsü, ateşli nöbet öyküsü, hastalığın uzunluğu/şiddeti ve alınan ilaçların sayısı ve türü tedaviyi durdurma kararını etkilememelidir;

4) Epilepsi sendromu her zaman karar sürecine dahil edilmelidir;

5) Hastanın ihtiyaçları ve durumu göz önünde bulundurularak NÖİ azaltılması yavaş ve uzun süreli (en az 6 ay) olarak ayarlanmalıdır;

6). İlaç kesimi sonrası rekürrensler özellikle ilk 6 ay ile 2 yıl içerisinde görülmektedir. Bu nedenle tedaviyi bırakan hasta en az 2 yıl süreyle takip edilmelidir.

7) Genel bir alışkanlık olarak tedavinin sonlandırılması kararı her hasta ile tartışılmalı ve paylaşılmalıdır.

Anormal EEG bulguları olan hastalar nöbet rekürrensi açısından bilgilendirilmeli ancak tek başına anormal EEG bulguları olması ilaç kesimine engel olmamalıdır.

Çoklu ilaç kullanan hastalarda ilaç kesimi planlanırken dikkatli olunmalı, bu hastalarda ilaç kesimi yapılırken önce bir ilaç kesilmeli ardından diğer ilaç kesilmelidir.

İlaç kesimi sonrası rekürrens olan hastalara yaklaşım konusunda kesinleşmiş bir görüş yoktur ancak Wolf ilk ilaç kesimindeki başarısızlığın ikinci hatta üçüncü kez ilaç kesimi denemesine engel olmaması gerektiğini belirtmiştir (23).

Uzun süreli idiyopatik jeneralize epilepsisi olan hastalarda uzun süre nöbet remisyonu sağlandıktan sonra NÖİ kesimi gerçekleştirilebilir. Burdaki en önemli sorun nöks oranlarının yüksek olması olduğundan önceki remisyon süresinin uzunluğu nöks oranını azaltabilmektedir. Nitekim 256 idiyopatik jeneralize epilepsi hastası ile yapılan bir çalışmada 5 yıl ve üzeri remisyon süresi olanların üçte birinde nöks görülmüştür (24).

Akut semptomatik epilepsili hastalarda tedavi sonlandırma konusunda bir fikir birliği oluşturulmamıştır ve bu hastalarda NÖİnin kesilmesinden sonra nöks riskini öngörmek için herhangi bir prediktif değişken veya model henüz mevcut değildir. Daha geniş bir epilepsi hastası yelpazesine uygulanabilen, tedavi sonlandırılması sonrası nöks riskini tahmin etmek için daha kolay, daha hızlı ve daha güvenilir bir yöntem sağlayacak ve böylece daha fazla epilepsi



hastasına fayda sağlayacak bir model oluşturmak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynakça

1. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(2). doi:10.1002/14651858.CD001902.pub2
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-319. doi:10.1056/NEJM200002033420503
3. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006;129(Pt 3):617-624. doi:10.1093/brain/awh726
4. Li W, Si Y, Zou X mei, An D mei, Yang H, Zhou D. Prospective study on the withdrawal and reinstatement of antiepileptic drugs among seizure-free patients in west China. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(6):997-1001. doi:10.1016/j.jocn.2013.09.019
5. Su L, Di Q, Yu N, Zhang Y. Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013;20(6):790-794. doi:10.1016/j.jocn.2012.07.010
6. He RQ, Zeng QY, Zhu P, Bao YX, Zheng RY, Xu HQ. Risk of seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal in adult patients with focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2016;64:233-238. doi:10.1016/j.yebeh.2016.08.006
7. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2017;16(7):523-531. doi:10.1016/S1474-4422(17)30114-X
8. Park S, Lee DH, Kim SW, Roh YH. Prognostic analysis of patients with epilepsy according to time of relapse after withdrawal of antiepileptic drugs following four seizure-free years. *Epilepsia*. 2017;58(1):60-67. doi:10.1111/epi.13624
9. Healy L, Moran M, Singhal S, O'Donoghue MF, Alzoubidi R, Whitehouse WP. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for Juvenile Absence Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2018;59:116-122. doi:10.1016/j.seizure.2018.05.015

10. Rathore C, Jeyaraj MK, Dash GK, et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Neurology*. 2018;91(3):e208-e216. doi:10.1212/WNL.0000000000005820
11. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*. 2004;18(4):201-212. doi:10.2165/00023210-200418040-00001
12. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, Morgese G, Chiarelli F. Risk factors for recurrence of epilepsy and withdrawal of antiepileptic therapy: a practical approach. *Ann Med*. 2003;35(3):207-215. doi:10.1080/07853890310008260
13. Braun KPJ, Schmidt D. Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(2):219-226. doi:10.1097/WCO.0000000000000075
14. Kerkhof M, Koekkoek JAF, Vos MJ, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low grade and anaplastic glioma after long-term seizure freedom: a prospective observational study. *J Neurooncol*. 2019;142(3):463-470. doi:10.1007/s11060-019-03117-y
15. Schmidt D, Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(5):291-300. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00408.x
16. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53(8):1379-1386. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03526.x
17. Fray S, Ben Ali N, Kchaou M, Chebbi S, Belal S. [Predictors factors of refractory epilepsy in childhood]. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(10):730-735. doi:10.1016/j.neurol.2015.06.004
18. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;79(24):2349-2354. doi:10.1212/WNL.0b013e318278b63f
19. Menon R, Rathore C, Sarma SP, Radhakrishnan K. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2012;79(8):770-776. doi:10.1212/WNL.0b013e3182644f7d
20. Choi SA, Kim SY, Kim WJ, et al. Antiepileptic Drug Withdrawal after Surgery in Children with Focal Cortical Dysplasia: Seizure Recurrence and Its Predictors. *J Clin Neurol*. 2019;15(1):84-89. doi:10.3988/jcn.2019.15.1.84

21. Yao J, Wang H, Xiao Z. Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2019;40(8):1637-1644. doi:10.1007/s10072-019-03855-x

22. Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54(s7):2-12. doi:10.1111/epi.12305

23. Wolf P. Remission of epilepsy as a function of time. *Epilepsy Behav.* 2016;61:46-50. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.043

24. Vorderwülbecke BJ, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Holtkamp M. Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol.* 2019;266(10):2554-2559. doi:10.1007/s00415-019-09457-z