T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİLİ HASTALAR İLE SEMPTOMATİK PARSİYEL EPİLEPSİLİ HASTALARDA İNTERİKTAL KARDİYAK RİTİM ANORMALLİKLERİNİN, KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

DR. ASLIHAN ERGÜN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2013

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİLİ HASTALAR İLE SEMPTOMATİK PARSİYEL EPİLEPSİLİ HASTALARDA İNTERİKTAL KARDİYAK RİTİM ANORMALLİKLERİNİN, KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

DR. ASLIHAN ERGÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Kadriye Ağan Yıldırım

İSTANBUL 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Özet i
İngilizce Özet (Abstract) ii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini iii
1. Giriş ve Amaç 1
2. Genel Bilgiler 3
2.1. Epilepsi……3
2.1.1. Tanım ……...3
2.1.2. Tarihçe……..3
2.1.3. Epidemiyoloji ……4
2.1.4. Etyoloji……..4
2.1.5. Sınıflama ……5
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği……19
2.2.1. Tanım……19
2.2.2. Ölçüm yöntemleri ve parametreleri……19
2.2.3. Kalp hızı değişkenliği fizyolojisi……..23
2.2.4. Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanımı ……23
2.3. Kalp Hızı Değişkenliği ve Epilepsi……..24
3. Gereç ve Yöntem ……..28
3.1. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi……..30
3.2. İstatiksel Analiz……...30
4. Bulgular ……...31
4.1. Klinik Özellikler ……..31
4.2. Ekokardiyografi parametreleri……33
4.3. Kardiyak ritim parametreleri……34
4.4. Kalp hızı değişkenliği parametreleri……..36
5. Tartışma ……..39
6. Sonuçlar ……45
7. Kaynaklar ……...46

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ'a, Prof. Dr. Önder Us'a, Prof. Dr. Sevinç Aktan'a, Prof. Dr. Dilek İnce Günal'a, Prof. Dr. Nazire Afşar Fak'a, Doç. Dr. Neşe Tuncer Elmacı'ya, Doç. Dr. Kadriye Ağan'a, Doç. Dr. Kayıhan Uluç'a, Doç. Dr. İpek Midi'ye, Yard. Doç. Dr. Pınar Kahraman Koytak'a,

Asistanlık eğitimim boyunca çok değerli bilgi, birikim, deneyim ve katkılarını benimle paylaşan tez hocam Doç. Dr. Kadriye Ağan'a,

Hayatımın en değerli ve en keyifli yıllarını paylaştığım, benden hiçbir zaman sevgi, ilgi ve desteklerini esirgemeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Veri toplama aşamasında iş yoğunluklarına rağmen bana yardımcı olmak için büyük çaba ve özveri gösteren asistan arkadaşım Dr. Damla Özbek ve hepimizin çok sevdiği EEG teknisyenimiz Berrak Kızılalp'e,

Tezin istatiksel analizi aşamasındaki değerli katkılarından ötürü Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nural Bekiroğlu'na,

Bugünlere gelebilmemde en büyük özveri, hoşgörü ve emeği olan başta annem olmak üzere sevgili aileme, her zaman desteğini gördüğüm eşime ve kendisinden çalmak durumunda kaldığım zamanlara rağmen yaşından büyük olgunluk gösteren kızım Güneş'e,

En içten teşekkür, saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Epilepsi otonom fenomenlerle birlikteliği bilinen bir hastalıktır. Gün geçtikçe önemi artan SUDEP (Sudden unexpected unexplained death in epilepsy) konusunda patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmalara ilişkin çalışmalarda epilepsi hastalarında iktal ve interiktal dönemlerde kardiyak ritim anormallikleri ve kalp hızı değişkenliğinde azalma bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı idyopatik jeneralize epilepsi (İJE) hastaları ile semptomatik parsiyel epilepsi (SPE) hastalarında interiktal dönemde kardiyak ritim anormalliklerini ve kalp hızı değişkenliğini (KHD) karşılaştırmak ve ilişkili faktörleri araştırmaktı. Çalışmaya 20 İJE, 20 SPE ve 25 sağlıklı kontrol hastası alındı. Hastalara ve kontrol grubuna yapısal bir kalp hastalığını dışlamak amacıyla Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun 24 saatlik ritim holter kaydı yapıldı. Çalışma sonucunda hem hasta hem de kontrol grubunda kardiyak ritim, kalp hızı değerleri normal bulundu. Hasta grubunda %25 supraventriküler erken vuru, %10 oranında ventriküler erken vuru saptandı, diğer ritim anormallikleri izlenmedi. Hastaların KHD analizinde zamana bağlı parametrelerden SDNN, SDANN, SDNN İndeksi frekansa bağlı parametrelerden ise toplam güç, LF ve VLF değerleri kontrol grubuna göre düşük saptandı. SPE ve İJE grupları arasında KHD parametreleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Epilepsi süresi, nöbet frekansı, antiepileptik tedavi gibi faktörlerin KHD ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak, epilepsi hastalarında KHD'de azalma görülmektedir. KHD analizinin frekansa bağlı parametrelerindeki azalma parasempatik tonusun azalmasıyla ilişkili olabilir bu da SUDEP'in altta yatan mekanizmasının bir göstergesi olabilir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi, kardiyak ritim anormallikleri, kalp hızı değişkenliği, SUDEP, parasempatik tonus.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Epilepsy is a disease known to occur with autonomous phenomenons. In the light of SUDEP's ever-increasing importance, pathophysiological mechanisms have not been completely unraveled. The studies on these mechanisms indicate decreased cardiac rhythm abnormality and heart rate variability during ictal and interictal periods among epilepsy patients.

The purpose of this study is to compare cardiac rhythm abnormalities and heart rate variability (HRV) during interictal period between idiopathic generalized epilepsy (IGE) patients and symptomatic partial epilepsy (SPE) patients and research associated components. This study included on 20 IGE, 20 SPE and 25 healthy control patients. In order to eliminate any structural heart disease, Transthoracic Echocardiography (TTE) was performed on the patients and the control group. All the patients and the control group were under 24-hour rhythm holter monitorization. The study results have shown normal cardiac rhythms and heart rate range within both patient and control group. %25 supraventricular premature beat, %10 ventricular premature beat rate was observed among patient group, while no rhythm abnormalities were witnessed. The patients' HRV analysis indicated that time domain parameters SDNN, SDANN and SDNN Index and frequency domain parameters total power, LF and VLF rates were lower than the control group. No indicative difference was observed between SPE and IGE patients' regarding HRV parameters. No indicative results were found between HRV's association with epilepsy duration, seizure frequency and antiepileptic treatment. In conclusion, decrease in HRV among epilepsy patients were observed. The decrease in frequency domain parameters regarding HRV analysis might be associated with the decrease in parasympathetic tone, which also might be the indicator of SUDEP's underlying mechanism.

Key words: Epilepsy, cardiac rhythm abnormalities, heart rate variability, SUDEP, parasympathetic tone.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASK : Anterior singulat korteks
AV : Atrioventriküler
AEİ : Antiepileptik ilaç
ÇÇAE : Çocukluk çağı absans epilepsisi
EEG : Elektroensefalografi
EF : Ejeksiyon frekansı
EKG : Elektrokardiyografi
FK : Febril konvülziyon
GABA : Gama aminobütirik asit
HF : High frequency
ILAE : International League Against Epilepsy
İJE : İdyopatik jeneralize epilepsi
JAE : Juvenil absans epilepsisi
JME : Juvenil miyoklonik epilepsi
JTKN : Jeneralize tonik klonik nöbet
KHD : Kalp hızı değişkenliği
KPN : Kompleks parsiyel nöbet
LF : Low frequency
MR : Manyetik rezonans
MTS : Meziyal temporal skleroz
OSS : Otonom sinir sistemi
PNEN : Psikojenik nonepileptik nöbet
SPE : Semptomatik parsiyel epilepsi
SS : Standart sapma
SSS : Santral sinir sistemi
SUDEP: Sudden unexpected unexplained death in epilepsy
TLE : Temporal lob epilepsisi
TP : Total power
TTE : Transtorasik ekokardiyografi
VLF : Very low frequency
VKİ : Vücut kitle indeksi
VPA : Valproik asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan klinik bir durumdur. Epilepsi nöbeti; gri maddedeki artmış, hızlı ve yerel elektriksel boşalımlardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani başlayan, kısa süreli ve geçici stereotipik değişiklik durumu gözlenir. Epilepsi ise kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş (non-provoke) nöbetlerle giden tabloyu tanımlar. *Epilepsi sendromu* belli nöbet tipleriyle birlikte ona eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgularının tümünü tanımlar. Etyoloji, odağın anatomik yerleşimi, nöbeti tetikleyen faktörler, başlangıç yaşı, prognoz, tedaviye yanıt ve EEG bulguları sendromun belirlenmesinde önem taşır. Epilepsinin insidansi toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda 40-70/100.000 olarak bildirilmektedir (4,6). Aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak verilmektedir. Yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %3 olarak saptanmıştır.

Epilepsili hastalarda ani beklenmedik ölüm (SUDEP - Sudden unexpected unexplained death in epilepsy) epilepsiye bağlı ölümlerin içinde en önemlisini oluşturmaktadır ve nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte pulmoner, kardiyak, otonomik mekanizmaların biri veya birden fazlasının etkili olduğu ileri sürülmektedir. Nöbet ile birlikte santral ve obstrüktif apne, aşırı bronşiyal ve oral sekresyon, pulmoner ödem ve hipoksi gibi nedenler solunumda değişikliklere neden olmaktadır. Diğer bir olasılık da kardiyak otonomik kontrolun bozulması sonucu kardiyak aritmilerin izlenmesidir. Etyopatogenezi bilinmediği için önleyici tedavi de verilememektedir.

SUDEP etyolojisini anlamaya yönelik son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır ve bunların neticesinde epilepsi hastalarında sağlıklı popülasyona göre kalp hızı değişkenliğinde (HRV -heart rate variability) azalma olduğu gösterilmiştir. HRV; kalbin her bir atımdaki hızının değişkenliğinin

ölçülmesidir. Kalp hızı değişkenliği, kalbin inspirasyon, ekspirasyon, uyanıklık, uyku evreleri ve aktivite derecesine göre vagus siniri üzerinden düzenlenmektedir. Düşük HRV kalp hastalıklarında artmış mortalite için kuvvetli bir prediktif parametredir ve ölümcül aritmiler ile ani kardiyak ölümler için yüksek risk oluşturmaktadır.

Bu çalışmada idyopatik jeneralize epilepsili hastalar ile semptomatik parsiyel epilepsili hastalardaki interiktal dönemde kalp hızı değişkenliği incelenerek farklı epilepsi sendromlarında kardiyak otonom disregülasyon açısından bir farklılık olup olmadığı ve demografik özellikler, hastalık öyküsü ve kullanılan antiepileptik tedavi gibi ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epilepsi, Merkezi Sinir Sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı olarak tanımlanır. Bu tanımlama daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik, motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozukluklarını kapsar (1,2). Epilepsi kelimesi „kavramak, yakalamak, ele geçirmek" anlamına gelen Yunanca bir sözcüktür. "Epi" üstünden, "lipsis" tutmak, tutup sarsmak kelimelerinden türemiştir. Buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan "seizure" kelimesi tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki "to seizure" fiilinden gelişmiştir (3). Klinik olarak ise epilepsi, ani başlayan, spontan sonlanabilen, tekrarlama eğilimi olan paroksismal ve geçiçi beyin fonksiyonu bozukluğudur (4).

2.1.2. Tarihçe

Epilepsi, ilk çağlardan beri bilinmekle birlikte ilk kez M.Ö. 460 yılında Hipokrat epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan "On the sacred disease" (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye "mal caduque" adını vermiştir (3,5). John Huglins Jackson, 19. yüzyılın sonlarında epilepsinin modern tanımını "sinir dokusunun arasıra, aşırı, düzensiz deşarjı" olarak yapmıştır.(4) Son yüzyılda epilepsi kavramı; pek çok klinisyenin gözlemlerinin birikimi ile ve nörofizyoloji, görüntüleme, genetik ilerlemelerin de katkısıyla oluşturulmuştur (4).

2.1.3. Epidemiyoloji

Epilepsi, sık rastlanan bir nörolojik hastalıktır. Gelişmiş ülkelerdeki insidansı 40-70/100 000 olup gelişmekte olan ülkelerde 100-190/100 000 oranındadır (4,6).

Doğumdan 20 yaşına kadar olan zaman diliminde epilepsinin ortaya çıkma riski yaklaşık %1 civarında olup bu oran 75 yaşında %3' kadar çıkar. Yani epilepsinin insidansı hayatın ilk 20 yılı içinde ve 65 yaşından sonra iki kez pik yapar (4). Epilepsi çocuklarda erişkinlerden daha sıktır. Bütün nöbetlerin yaklaşık %75'i 20 yaş altında görülür. En yüksek insidans ise 10 yaş altındadır (7). Epilepsinin prevalansı yaklaşık %1"dir (2). Aktif epilepsinin prevalansı, son beş yıl içinde nöbet geçiren veya antikonvülzan ilaç alan kişiler için kullanılır. Bu oran gelişmiş ülkelerde 4-10/10 000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 57/10 00'ye ulaşır. Gelişmiş ülkelerde ortalama epilepsi prevalansı ise 6/1000 olup gelişmekte olan ülkelerde ortalama 18,5/1000 olarak bildirilmiştir (4,8). Gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin insidansı ve prevalansı epilepsiye neden olan faktörlerden dolayı yüksektir. Doğum travması, kafa travması, enfeksiyon epilepsinin önlenebilecek nedenleri arasında başta gelir ve gelişmekte olan ülkelerde epilepsi insidansını artırırlar (8). Epilepsi tipleri içinde parsiyel nöbetler, sekonder jeneralizasyon olsun ya da olmasın en sık nöbet tipidir. Parsiyel nöbetleri, jeneralize tonik klonik nöbetler izler. Bunun dışındaki nöbet tipleri; absans, pür tonik, atonik ve miyoklonik nöbetler ise daha seyrek görülen nöbetlerdir (4). Epilepsiye erkeklerde kadınlardan 1.0-2.4 kez daha sık rastlanır (4).

2.1.4. Etyoloji

Epilepsi hastalarının yaklaşık % 50' sinde nöbetlere neden olabilecek nörolojik bir bozukluk saptanmaz. SSS patolojisi olmaksızın ortaya çıkan, olası herediter yatkınlık gösteren epilepsiler primer / idiopatik epilepsiler olarak adlandırılır. Uluslararası sınıflamada esas olarak primer terimi kullanılmıştır. İdyopatik terimi, sağlam genetik temelleri olan ve araştırmaların

spesifik gen defektleri ve gen ürünlerine işaret ettiği human GABA BRI reseptörü ve ilişkili sendromlar gibi durumlar için kullanılmıştır. (9)

Epilepsiler, klinik veya laboratuar bulgularıyla saptanabilen bir etkenin varlığında sekonder (semptomatik) olarak tanımlanır. Semptomatik olduğu varsayılan ancak sebebin açıkca ortaya konamadığı durumlarda kriptojenik epilepsi tanımı kullanılır. Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin tüm yaş gruplarındaki dağılımı şu şekilde sıralanabilir: idyopatik ve/veya kriptojenik %65.5, vasküler %10.9, konjenital %8, travma %5.5, neoplastik %4.1, dejeneratif %3.5, enfeksiyon %2.5 (6).

2.1.5. Sınıflama

İLAE tarafından 1989 yılında nöbetlerin tipi, ciddiyeti, etyolojisi, anatomisi, ortaya çıkarıcı etmenler, başlangıç yaşı, şiddeti, tekrarlama sıklığı, prognozu gibi verilerin de birlikte ele alındığı epilepsiler ve epilepsi sendromları sınıflaması önerilmiştir. Tablo 1'de sunulmuş olan ILAE 1989 sınıflaması semptomatolojik ve etyopatogenetik olmak üzere 2 eksen üzerine oturtulmuştur (10).

Birinci eksen temel ayrımı oluşturur;

1)Başlangıçtaki klinik ve EEG değişikliklerinin her iki beyin hemisferini birden tuttuğu jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsilere "jeneralize epilepsiler " denir.

2)Nöbet semiyolojisinin veya inceleme bulgularının lokalize bir kaynağı gösterdiği parsiyel nöbetlerle seyreden epilepsilere "lokalizasyonla ilişkili (lokal,parsiyel,fokal) epilepsiler " denir. Bunlar beynin belli alanlarından çıkan lokalize deşarjlardır.

3)Hastanın bir arada veya ardı ardına hem fokal hem jeneralize nöbetlerinin izlendiği ve EEG bulgularının olduğu bir başka duruma da "fokal mi jeneralize mi olduğu belirsiz epilepsiler " denir.

İkinci eksen etyolojiyle ilşkilidir;

1)Herediter yatkınlık dışında bir sebebi olmayan epilepsilere “ idyopatik epilepsiler ” denir.

2)Sebebi bulunan epilepsilere “ semptomatik epilepsiler ” denir.

3)Semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebep bulunamayan epilepsilere de

“ kriptojenik epilepsiler” denir.

Nöbet tipleri ve başlangıc yaşları ile tedaviye yanıtı, klinik gidişleri ve ortak EEG bulguları mevcut, fakat etyolojileri farklı olabilen durumlar “ epilepsi sendromu” adını alır (10).

Son yıllarda video EEG’nin yaygın kullanımı, moleküler biyoloji, genetik ve nörolojik görüntüleme alanlarındaki gelişmelere bağlı yeni bilgi birikimi sonucunda 1981 ve 1989’da önerilen sınıflamalar yetersiz kalmıştır. Bu nedenle ILAE komisyonu 2010 yılında güncellenmiş bilgiler doğrultusunda Epilepsilerin ve elektroklinik sendromların sınıflamasını yayınlamıştır (Tablo 2).

Jeneralize nöbetlerde bilinç bozukluğu, simetrik motor bulgular ve EEG’de her iki hemisferde bilateral senkron deşarjlar vardır. Absans ve tonik-klonik nöbetler jeneralize nöbetlerin iki temel tipidir. Diğer nöbet tiplerini tonik, atonik, klonik ve miyoklonik nöbetler oluşturur (10, 11). Tablo 3’de jeneralize ve parsiyel nöbet sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 1 - 1989 ILAE Uluslararası Epilepsi Sınıflaması - I -

A. Lokalizasyona Bağlı (fokal,lokal,parsiyel) Epilepsiler ve Sendromlar

1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

   a) Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi

   b) Oksipital paroksizmli çocukluk çağı epilepsisi

   c)Primer okuma epilepsisi

2. Semptomatik

   a) Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası

   b) Temporal lob epilepsisi

   c) Frontal lob epilepsisi

   d) Paryetal lob epilepsisi

   e) Oksipital lob epilepsisi

   f) Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

3. Kriptojenik

Tablo 1 - 1989 ILAE Uluslararası Epilepsi Sınıflaması - II -

B. Fokal Veya Jeneralize Oldukları Belirlenemeyen Epilepsiler Veya Sendromlar

1. Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler
   a) Yenidoğan konvülziyonları
   b) Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi
   c) Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
   d) Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
   e) Diğer belirlenemeyen epilepsiler
2. Net jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği olmayanlar

C. Özel Sendromlar

1. Duruma bağlı nöbetler
   a) Febril konvülziyonlar
   b) İzole nöbet veya izole status epilepticus
   c) Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler (alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi)

Tablo 2 – Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler (ILAE 2010)

A. Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektroklinik sendromlar

1. Yenidoğan dönemi
   a) İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi (BFNE)
   b) Erken miyoklonik ensefalopati (EME)
   c) Ohtahara sendromu
2. Süt çocukluğu
   a) Süt çocuğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi
   b) West sendromu
   c) Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi (MEI)
   d) İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi
   e) Dravet sendromu
   f) İlerleyici olmayan hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati
3. Çocukluk çağı
   a) Febril nöbet artı (FS+) sendromlar
   b) Panayiotopoulos sendromu
   c) Miyoklonik atonik (astatik) nöbetli epilepsi
   d) Çocukluk çağının iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi (BCECTS)
   e) OD nokturnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE)
   f) Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)
   g) Miyoklonik absanslı epilepsi
   h) Lennox – Gastaut sendromu (LGS)

i) Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati (CSWS)

j) Landau-Kleffner sendromu (LKS)

k) Çocukluk çağı absans epilepsisi

4. Ergenlik çağı – Erişkinlik

a) Juvenil absans epilepsisi (JAE)

b) Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)

c) Sadece JTKN olan epilepsi

d) Progresif miyoklonik epilepsiler (PME)

e) İşitsel özellikleri olan OD epilepsi (ADEAF)

f) Diğer ailevi temporal lob epilepsileri

B. Yaşla ilişkisi daha az olan

1. Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler
2. Refleks epilepsiler

C. Karakteristik özellik kümeleri

1. Hipokampal sklerozlu meziyal temporal lob epilepsisi
2. Rasmussen sendromu
3. Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler
4. Hemikonvülziyon-hemipleji-epilepsi

D. Yapısal- metabolik nedenlere bağlı epilepsiler

1. Kortikal gelişim anormallikleri
2. Nöorkutanöz sendromlar (TSC, Sturge weber…)
3. Tümör
4. İnfeksiyon
5. Travma

6. Anjioma
7. Perinatal hasarlanma
8. İnme

E. Nedeni bilinmeyen epilepsiler

F. Geleneksel olarak epilepsinin bir formu kabul edilmeyen epileptik nöbet durumları

1. Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri (BNS)
2. Febril nöbetler (FS)

Tablo – 3 ILAE 2010 Nöbet Sınıflaması

A. <u>Jeneralize nöbetler</u>

1. Tonik klonik
2. Absans
   a) Tipik absans
   b) Atipik absans
   c) Özel belirtili absans
      - Miyoklonik absans
      - Gözkapağı miyoklonisi
3. Miyoklonik
   a) Miyoklonik
   b) Miyoklonik atonik
   c) Miyoklonik tonik

4. Klonik
5. Tonik
6. Atonik

B. <u>Fokal nöbetler</u>

1. Bilinç veya uyanıklıkta bozulma olmaksızın;
   a) Gözlemlenebilir motor veya otonomik bileşenlerle birlikte. (Kabaca ‘basit parsiyel nöbet’ karşılığı)
   b) Sadece subjektif duyusal veya psişik fenomenleri içeren. (Aura kavramının karşılığıdır)
2. Bilinç ve uyanıklıkta bozulma ile birlikte; (Kompleks parsiyel nöbet karşılığı)
   a) Bilişimde bozulma (diskognitif)
   b) Bilateral konvülziv nöbete dönüşen (Sekonder jeneralize nöbet teriminin yerini almıştır)

C. <u>Bilinmeyen</u>

1. Epileptik spazm

2.1.5.1. <u>İdyopatik Jeneralize Epilepsiler</u>: İdyopatik adı altında pek çok epilepsi sınıflandırılmıştır. Bunlar bilinen bir nedeni olmayan nöbetleri anlatmada kullanılır. İJE sendromlarının çoğunda kompleks kalıtım

paterni gösterilmiştir (12) İLAE sınıflamasına göre İJE'ler başlığı altında incelenen sendromların başlıcaları şunlardır;

1) İyi huylu ailesel yenidoğan konvülzüyonları
2) İyi huylu yenidoğan konvülzüyonları
3) Çocukluk çağı iyi huylu miyoklonik epilepsi
4) Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE)
5) Juvenil absans epilepsisi (JAE)
6) Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)
7) Uyanırken gelen JK nöbetleri (UGJK)
8) Miyoklonik absanslı epilepsi (MAE)
9) Febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE)

ÇÇAE, JAE, JME en sık görülen İJE alt tipleridir (13). Bu İJE sendromlarının nöbet tiplerinin özelliği ÇÇAE ve JAE'de absans, JME'de uyanırken bilateral miyoklonik nöbetleridir. İJE nöbetlerinin EEG bulguları jeneralize diken dalga deşarjları ile karakterizedir. Bunlar talamokortikotalamik döngülerin senkronize hipereksitabilitesini yansıtır (14).

2.1.5.1.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi (piknolepsi) : En sık görülen tipik absanslı epilepsidir. "Piknolepsi" olarak da adlandırılmıştır. Çocukluk çağı epilepsilerinin %4'ünü, İJE'lerin %5-15'ini oluşturur. Sıklıkla 5-7 olmak üzere 4-10 yaşları arasındaki sağlıklı çocuklarda başlar. Kız çocukları erkeklere göre daha fazla etkilenir(14). Basit ve kompleks absans nöbetleri görülür. Bu hastalarda absans nöbetleri genellikle ani başlangıçlı ve ani bitişli olup süreleri sıklıkla 8-10 saniye kadardır. Nöbet sırasında hastanın gözleri kapalıysa açılır, bakışta dalgınlaşma ve yapmakta olduğu eylemin durduğu gözlenir. Gözlerde yukarı kayma, baş ve gövdede retropulsiyon, küçük otomatizmalar eşlik edebilir. Bu nöbetler günde 1-2 kez görülebileceği gibi yüzlerce kez de olabilir. Olguların %30-40'ında jeneralize tonik klonik nöbetler gelişir. ÇÇAE'li kişilerde %10-15 oranında daha sonra JME gelişebilir. EEG'de temel aktivite normaldir, ritmik posterior delta aktivitesi sıktır. Nöbetler sırasında EEG'de genellikle düzenli ve simetrik, bilateral 3 Hz diken dalga, bazen çoklu diken dalga

paroksizmleri görülür. Genellikle zeka düzeyi normaldir ve tedaviye iyi yanıt elde edilir (15).

2.1.5.1.2. Juvenil Absans Epilepsisi (JAE): Bir çok özelliği nedeniyle ÇÇAE ve JME arasında bir ara form gibi kabul edilebilir. ÇÇAE'den daha geç başlamaktadır. Bu hastalarda jeneralize tonik klonik nöbetler görülürken, bir kısmında da miyoklonik nöbetler izlenir. EEG özellikleri ve klinik prognozu ÇÇAE ile JME'ye özgü bazı karakteristikler içermektedir. ÇÇAE'den daha az sayıda retropulsif hareket içerir. Nöbet sıklığı ve şiddeti ÇÇAE'den az, süresi ÇÇAE'den uzundur. Epilepsiler içinde ÇÇAE'den daha seyrek görülür. Genellikle 10-12 olmak üzere, 7-17 yaşları arasında başlar. Kızlar ve erkekler eşit etkilenir. EEG'de temel aktivite normaldir. Diken dalga deşarj süreleri ÇÇAE'de görülenlerden daha uzun ve daha kesintili olup, yavaş dalgalardan önce görülen dikenler 2'li, 3'lü gruplar halinde olabilir (16). Prognoz hala kesin olarak bilinmemekle birlikte ÇÇAE'den daha kötü olduğu açıktır.

Tedavide ilk seçenek olan VPA, hastaların yaklaşık % 70-80'inde nöbetleri kontrol altına alır. Yeterli kontrol sağlanamazsa tedaviye Lamotrijin veya Etosüksimid eklenebilir (17).

2.1.5.1.3. Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (impulsif petit mal) : Yaşa bağlı başlangıç gösteren İJE sendromlarından biridir. Genellikle 8-26 yaşlarda görülür, en sık 12-16 yaşlar arasında başlar. Miyoklonik jerkler ilk kez 1867 yılında Helpin tarafından tanımlanmıştır. İlk ayrıntılı tanımlama 1957 yılında Janz ve Christian tarafından yapılmış ve impulsif petit mal olarak isimlendirilmişdir. JME adını ilk kez 1975 yılında Lund ve arkadaşları kullanmıştır ve sendrom 1989 yılında uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflamasında idiyopatik generalize epilepsilerin arasında yer almıştır (18).

Juvenil miyoklonik epilepsi; daha çok üst ekstremitelerde gözlenen, bilateral, aritmik, düzensiz miyoklonik sıçramalarla karakteristik epilepsi tipidir. Hastaların yaklaşık 1/3 ünde İJE'ler için tanımlanan her üç nöbet tipi de görülür. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN), daha az sıklıkla absans nöbetler eşlik eder. Nöbetler genelde uyandıktan kısa bir süre sonra

ortaya çıkar ve yorgunlukla, alkolle, menstürasyonla, televizyon izlemekle, uyku deprivasyonu ile presipite olur. JME'de absans eğer varsa genelde ilk başlayan nöbet tipidir, başlangıç yaşı genelde 5-16 yaş arasında değişmekle beraraber ortalama 10 yaş civarındadır. Nadir olarak tüm nöbetler aynı yaş diliminde çıkabilir veya önce JTKN, sonra miyokloni veya absans görülebilir. On bir yaşından daha önce başlayan JME olgularında fotosensitivite daha belirgindir(18).

Juvenil miyoklonik epilepsi, epilepsiler içinde oldukça sık karşılaşılan bir formdur. Tüm epilepsi tipleri içinde bakıldığında %5-10'luk kısmı JME'nin oluşturduğu görülür. İdiyopatik jeneralize epilepsi (İGE) hastaların 1/4 veya 1/5 lik oranını oluşturur. Ancak hastalar sıklıkla JTKN'lerden sonra doktora başvurduklarından, miyoklonilerinin yıllardır varolduğu ve gözden kaçtığı görülebilir (18).

Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların özgeçmişlerinde %5-10 oranında basit febril konvülziyon dışında nörolojik öykü yoktur.

Hastalığın cinsiyet dağılımı, bazı çalışmalarda kızlarda, bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha yüksektir, ancak her iki cinste eşit olduğu kabul gören ortak bir görüştür (18).

EEG'de uyku ve uyanıklıkta temel aktivite normaldir. İktal ve interiktal EEG'lerde, hızlı generalize, sıklıkla düzensiz diken dalga ve çoklu diken dalga aktiviteleri izlenir. Fotosensitivite sıktır (%75). İlaç tedavisine yanıt iyidir ancak hastaların neredeyse tümü ömür boyu ilaç kullanmak zorunda kalırlar (19).

2.1.5.1.4. Uyanırken Gelen Jeneralize Konvülziv Nöbetler: Başlangıç yaşı diğer İJE'lere göre daha geniş bir aralığa yayılmıştır. Fakat puberte civarında pik yaptığı açıktır. Nöbetlerin %90'ı sabahları uyanma döneminde görülmektedir. Jeneralize tonik klonik nöbetler öncesinde absans veya miyoklonik nöbetler görülebilir. Nöbetler uyku deprivasyonu ve aşırı alkol alımı ile kolayca tetiklenebilir. Hastaların EEG'sinde normal zeminde jeneralize epileptiform deşarjlar ve %13-17 hastada fotosensitivite mevcuttur (20).

2.1.5.1.5. Spesifik Olmayan İJE'ler:

Ailesel erişkin miyoklonik epilepsi (AEME): Otozomal dominant kalıtımla geçmektedir Erişkin yaşta başlayan ekstremitelerde miyoklonus ve nadiren jeneralize tonik klonik nöbetlerle karakterizedir. Kromozom 8q24 ile bağlantısı gösterilmiştir(21).

Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi (GKMA): İlk kez Jeavon tarafından 1977'de tanımlanmıştır. Göz kapama ile tetiklenen kısa süreli göz kapağı miyoklonisi, bilinç kaybı ve göz kürelerinin yukarıya doğru kayması başlıca nöbet özellikleridir. İktal EEG'de göz kapama ile tetiklenen jeneralize 3-5 Hz çoklu diken dalga deşarjları görülmektedir. Tüm hastalar fotosensitiftir. Altı yaş civarında başlamaktadır. Genellikle remisyon beklenmez ve ailesel özellik belirgin olmakla birlikte genetik etyolojisi aydınlatılamamıştır (22).

2.1.5.1. Semptomatik Parsiyel Epilepsiler:

2.1.5.2.1. Frontal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri: Frontal loblardan kaynaklanan bir nöbeti akla getiren başlıca semptomlar şunlardır:Tonik ve postüral olabilen motor belirtiler sıktır (%50-60). Özellikle bilinç korunmuşken tonik baş dönmesi frontal lob nöbeti için tipik kabul edilir. Ancak baş dönmesinin lateralize edici değeri diğer parsiyel motor tonik veya klonik nöbetlere göre belirgin şekilde düşüktür. Başlangıçta kompleks hareketler (örneğin: pedal çevirme, koşma, tekme atma v.b.) şeklinde otomatizmalar sık görülür. Epileptik boşalım bilateral olduğunda sıklıkla düşme eşlik eder. Post-iktal Todd paralizisi sık görülür. Konuşmanın durması ve vokalizasyonlar görülebilir. Sıklıkla uyku sırasında ve bazen küme halinde görülürler. Kimi zaman nöbet tablosu histeri ile karıştırılacak kadar atipik olabilmektedir (6).

Orbitofrontal bölgeden kaynaklanan nöbetlerin fasciculus uncinatus veya gyrus cinguli yoluyla temporal loba yayılma göstermesi frontal nöbetlerin temporal nöbetlerle karıştırılmasına yol açmaktadır, yüzey EEG'si de çoğu zaman bu ayırımı sağlamada yetersiz kalmaktadır. Kallozal veya subkortikal

yollarla karşı hemisfere hızlı yayılım sonucu görülen sekonder bilateral senkroni nedeniyle bazen idyopatik jeneralize epilepsilerle de karıştırılabilmektedir (6).

2.1.5.2.3.Temporal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri: Parsiyel nöbetlerin %50'den fazlasını oluşturan temporal lob nöbetleri, zengin ve ilginç semptomatolojisi nedeniyle üzerinde en çok araştırma yapılan parsiyel epilepsi türünü oluşturur. Özgeçmişte febril nöbet öyküsü ve pozitif aile öyküsüne sık rastlanır. Nöbetler genellikle yığınlar halinde belli aralıklarla gelmektedir. Temporal lob epilepsisini akla getiren başlıca nöbet semptomları şunlardır: Otonom ve/veya psişik semptomlar ve bazı özel duysal fenomenler, örneğin koku ve işitsel illüzyonlarla giden basit parsiyel nöbetler sık görülür. Hemen her duysal modalitede basit veya kompleks illüzyon ve halüsinasyon görülebilir. En sık olarak (%20) görsel illüzyon ve halüsinasyonlara rastlanır. Oksipital bölgeden kaynaklananlarla kıyaslanınca daha karmaşık yapıda oldukları saptanmıştır. Sıklıkla motor durma ile başlayıp tipik oroalimanter otomatizmalarla devam eden ve sıklıkla diğer otomatizmaların eklendiği kompleks parsiyel nöbetler görülür. Kompleks auralar ve visseral duyumsama şeklinde uyarıcı semptomlar görülmesi önemlidir. En sık olan yükselen epigastrik duyumsamadır. Dismneziler ("déja vu", "jamais vu" vb.), çeşitli kognitif ve afektif semptomlar gibi çok değişken formlar görülebilmekle birlikte her hasta için stabil olan bir nöbet paterni genellikle vardır. Konuşmanın durması, dizartri ve afazi gibi konuşma bozuklukları görülebilir. Temporal lob epilepsisinin diğer bir önemli boyutu da bildirilmiş olan interiktal kişilik değişiklikleridir (65).

2.1.5.2.4. Pariyetal lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri : Pariyetal lob orijinli nöbetler esas olarak kontralateral hemisferdeki odaktan kaynaklanan somatosensoryel nöbetlerden oluşur. Ancak nadir de olsa bilateral ve ipsilateral nöbetler görülebilmektedir. Elementer parestezi̇ler en sık görülen somatosensoryel nöbet semptomlarıdır. Pozitif fenomenler olarak karıncalanma, elektriklenme keçeleşme ve iğnelenme gibi duyumsamalar sınırlı veya Jacksonien tarzda olabilir. Negatif fenomenler örneğin hissizlik görülebilir. Ağrı iktal bir semptom olarak görülebilir. Nadiren termal algı

şeklinde nöbetler olabilir. Parasantral tutulumda bazı seksüel nöbetler görülebilir. Bunlar temporal kökenli nöbetlerin tersine genellikle hoş olmayan, korkutucu veya ağrılı şekildedir ve genellikle kadınlarda görülürler. Yine tat duyumsaması da temporal lob kökenli nöbetlerin yanı sıra parietal operküler bölgeden kaynaklanabilir. Vücudun belli bir bölümünü hareket ettirememe hissi şeklindeki nöbetlerin suprasilviyen bölgedeki ikinci duysal alan kökenli oldukları düşünülmektedir. Beden imajı bozukluğu veya asomatognozi şeklindeki fenomenlerin genelde nondominan hemisferden kaynaklandığı düşünülmektedir. Vertigo hissi de genelde inferior parietal lobdan kaynaklanır (6).

2.1.5.2.5. Oksipital lob kökenli parsiyel epilepsi nöbetleri : Genellikle görsel; negatif (iktal körlük, skotom, hemianopsi) veya pozitif (ışıklar, renkler v.b.) elementer veya kompleks olabilen belirtilerle giden nöbetlerdir. Bu fenomenler tek yanlı olduğunda odağın genellikle kontralateralinde rastlanırlar. İktal körlük sık olarak görülür ve migrenle ilişkisi tartışılmaktadır. Elementer vizüel halüsinasyonlar ve kompleks vizüel halüsinasyonlar çok çeşitli formlarda nöbet semptomu olarak karşımıza çıkabilirler. Epileptik orijinli olduklarında genellikle kısa sürelidirler ve hasta bunların gerçek olmadığının bilincindedir. Vizüel illüzyonları da basit ve kompleks formlara ayırmak mümkündür. Çok farklı şekillerde olabilirler. Epileptik nistagmusun pariyeto-oksipital korteksten kaynaklandığı gösterilmiştir. Gözlerin karşı tarafa dönmesi, göz kırpma ve gözlerde hareket hissi oksipital lob nöbet semptomları olarak görülebilmektedir. Diğer loblara yayılım özellikle inferior longitudinal fasikül yoluyla temporal loba yayılım ve sekonder jeneralizasyon sıktır (64).

2.1. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

2.2.1. Tanım

Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp hızında her bir vurudan vuruya olan değişiklerdir. İstirahatte, sağlıklı bireylerde EKG'de R-R intervallerinde periyodik varyasyonlar saptanır. Respiratuar sinüs aritmisi (RSA), inspirasyon ve ekspirasyonla ilişkili olarak kalp periyodunda ritmik dalgalanmalardır. İnspirasyonla kalp hızı artar, ekspirasyonla ise azalır. RSA birçok çalışmada kalbin vagal kontrolünün belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Sinus nod üzerindeki vagal uyarı ekspirasyonla ortaya çıkar, inspirasyonla ise azalır (23).

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi beklenen bir özelliktir. Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir. Parasempatik uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir (24).

KHD, kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite dengesini yansıtır. Frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki şekilde analiz edilen, girişimsel olmayan bir testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden yapılabilmektedir. Kardiyovasküler olay ya da ani ölümü göstermede kullanılmaktadır. Akut Myokard Enfarktüsü geçirenlerde mortaliteyi öngörmede, ejeksiyon fraksiyonu
(EF) kadar değerli bulunmuştur (25,26).

2.2.2. Ölçüm Yöntemleri Ve Parametreleri

KHD, elektrokardiyografik monitörizasyonla zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. R dalgaları kullanıldığı

için anormal vuruların (erken vuru gibi) kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm geçerli kabul edilir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığıyla istatiksel metodlarla birlikte KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. KHD ölçümü genellikle holter monitörizasyon esnasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır (27).

2.2.2.1. Zamana Bağlı Ölçümler

En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Bu yöntemde, herhangi bir zamandaki kalp hızı ve normal kompleksler arasındaki intervaller incelenir. Devamlı bir EKG kaydında her bir QRS kompleksi taranır ve bu kompleksler normal-normal (NN) intervaller olarak adlandırılır. Aynı zamanda anlık kalp hızı da ölçülür.

Zamana bağlı değişkenler; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervali arasındaki fark ve gündüz-gece kalp hızı arasındaki farkı içerir.

Diğer zamana dayalı ölçümler ise solunum, tilt, valsalva manevrası ve fenilefrin infüzyonuna sekonder anlık kalp hızındaki değişimlerdir (28).

Kompleks istatiksel zamana dayalı ölçümlerin hesaplanması iki grupta incelenir:

1. NN intervalleri veya anlık kalp hızının direkt ölçülmesi
2. NN intervalleri arasındaki farklılılıkların ölçülmesi ki bu metot istirahat, uyku gibi farklı aktivitelerdeki KHD'nin karşılaştırılmasını sağlar (29).

En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır. ***SDNN***, kayıt süresindeki tüm siklik komponentleri yansıtır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun değildir. Kısa süreli 5 dakikalık ve uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir (28,29).

SDANN, ortalama kısa süreli (genellikle 5 dakikalık) NN intervallerinin standart deviasyonudur. Beş dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder (28,29).

RMSSD, ardıl NN intervalleri arasındaki farkın kareköküdür. NN50, 50 ms'den uzun süreli ardıl NN intervalleri arasındaki fark, pNN50 ise bu farkın total NN interval sayısına bölünmesidir (28,29).
En sık kullanılan zaman-alan analiz ölçümleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. KHD'nin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri

Parametre	Birim	Tanım
SDNN	msn	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	msn	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	msn	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
SDSD	msn	Komşu NN farklarının standart sapması
NN50		4 saatlik kayıtta arasında 50 msn'den fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
PNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı

2.2.2.2. Frekans Bağımlı Ölçümler

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır.
Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarımndan faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edilir. Güç spektral yoğunluğu (power spectral density=PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından

(HF, LF, MF, VLF, ULF) oluşur (30,31). Bu frekans bandları ve özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir. PSD'yi hesaplamak için parametrik ve nonparametrik olmak üzere 2 metot kullanılmaktadır (32). Parametrik olmayan metot kullanılan algoritmin basitliği ve işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilir.

Tablo 5. KHD'nin frekans-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri

Parametre	Birim	Tanım	Frekans Aralığı	Özellikleri
TP	msn²	Tüm NN intervallerinin varyansı	≤ 0,4 Hz	
VLF	msn²	VLF aralığındaki band	0,03 – 0,04 Hz	Bilinmiyor.
LF	msn²	LF aralığındaki band	0,04 – 0,15 Hz	Sempatetik ve parasempatik tonusu yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.
HF	msn²	HF aralığındaki band	0,15 – 0,4 Hz	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir.
LF/HF		LF (msn²) / HF (msn²)		Sempatik ve vagal tonus arasıdaki dengeyi gösterir.

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, , VLF: Çok düşük frekans, TP: Toplam güç

Bunlardan LF, MF ve HF bandları total gücün ancak %5'ini oluştururlar. Esas total gücün büyük kısmını ULF ve VLF bandlarıdır; ancak fizyolojik

komponentleri bilinmediğinden klinik kullanımları kısıtlıdır. Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (27). Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu, düşük olması ise artmış vagal aktivasyonu gösterir. 24 saatlik kayıtlarda normal kişilerde LF ve HF resiprokal dalgalanmaları olan sirkadyen patern gösterirler. Gündüzleri LF, geceleri HF yükselir. Sağlıklı bireylerde LF; 90° tilt ile, ayakta durma, mental stres, orta derecede egzersiz, koroner ve karotislerin oklüzyonu ile artar. HF ise respirasyon, yüze soğuk uygulaması ve rotasyonel stimulus uygulaması ile artar. Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür (30).

2.2.3. Kalp Hızı Değişkenliği Fizyolojisi

Sinüs ritminde olan sağlıklı bireylerde kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu değişiklikler solunum, termoregulasyon ve barorefleks mekanizmalarla olur. Kalp hızı ve ritim otonom sinir sistemi kontrolü altındadır (33).

Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki asetilkolinin pacemaker akımını baskılamasıyla oluşur. İstirahatte parasempatik sistem egemendir ve kalp hızındaki değişiklikler vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etki sonucu norepinefrin salınımı azalır ve sempatik uyarıya verilen cevap azalır (34). Kalp hızı üzerindeki sempatik etki epinefrin, norepinefrin salınımı ve bunların beta adrenerjik reseptörleri aktive etmesi ile ortaya çıkar (33, 34).

2.2.4. Kalp Hızı Değişkenliği Klinik Kullanımı

KHD, kardiyolojik ve kardiyolojik olmayan birçok çalışmada kullanılmaktadır. Bunlar koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, miyokardiyal

disfonksiyon, diyabetik nöropati, esansiyel hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, tiroid hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, valvüler kalp hastalığı, diyastolik kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalıkları ve kardiyovasküler ilaç kullanımı durumlarıdır. KHD'nin kullanılması pratikte iki klinik durumda olmaktadır. Akut Mİ sonrası riskin değerlendirilmesinde KHD'nin azalması özellikle ani kardiyak ölüm ve ventriküler taşikardi gibi aritmik olayları tahmin etmede sol ventrikül EF'den daha üstündür (35). Ayrıca diyabetik nöropatinin erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (36).

2.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE EPİLEPSİ

Epilepsinin çeşitli otonomik fenomenlerle ilişkisi bilinmektedir (37). İktal ve interiktal değişikliklerin, OSS'nin kardiyoregülatuar fonksiyonu ile ilişkisi daha eski çalışmalarda gösterilmiştir (38,39). Blumhardt ve ark. 1986'da temporal lob epilepsili 26 hastanın %42'sinde iktal kardiyak aritmi gözlemlemişlerdir (40). Son yıllarda yapılan çalışmalarda iktal bradiaritmi ve iktal asistoli konuları, SUDEP'in mekanizmasının, nöbetlerin kardiyak otonom bileşenleriyle ilişkili olabileceği düşüncesinden dolayı önem kazanmıştır. SUDEP etyolojisiyle ilgili olarak Devinsky 2004 yılında otonom sinir sisteminin kronik, tekrarlayıcı aktivasyonunun sempatovagal imbalansa yol açarak iktal veya interiktal dönemde fatal aritmileri tetiklediğini bildirmiştir (56).

Elli yılı aşkın bir süre önce otonom sistemin beyin sapı seviyesinin üstünde temsil edildiği keşfedilmiştir (41). Otonom sistemin kortikal kontrolünden singulat girus, amigdala, insuler ve orbitofrontal korteksin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oppenheimer ve arkadaşları 1992'de sol insuler korteksin elektriksel uyarımının bradikardiye, sağ insuler korteksin uyarımının ise taşikardiye yolaçtığını görmüşlerdir (42). Bir başka çalışmada sol anterior temporal lobun meziyal ve bazal kısımlarının elektriksel uyarımının (3 mA , 50 Hz, 7 sn) AV blok oluşturduğu gözlemlenmiştir (43).

Tablo 6'da insan beyni elektriksel uyarımının kalp hızına etkileri ile ilgili çalışmaların başlıca sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 6. Beynin elektriksel uyarımının kalp hızına etkileri ile ilgili çalışmaların özeti

Elektrik uyarısının uygulandığı alan	**Yazar / Referans**	**Vaka sayısı**	**Parametre**	**Etki**
Bilateral anterior singulat korteks	Pool ve Ransohoff (44)	12	1.5-9.5 V, 60 Hz, 12 sn	Kalp hızında artma ve azalma
Sol insuler korteks	Oppenheimer ve ark. (42)	2	5-10 V, 40 Hz, 10-20 sn	Bradikardi
Sağ insuler korteks	Oppenheimer ve ark. (42)	3	5-10 V, 40 Hz, 10-20 sn	Taşikardi
Sol bazal temporal bölge	Altenmüller ve ark. (43)	1	3 mA 50 Hz, 7 sn	AV Blok
Sağ orbitofrontal korteks	Van Buren (45)	2	2-4 mA 60 Hz	Bradikardi
Sağ uncus	Van Buren (45)	4	2-4 mA 60 Hz	3 bradikardi, 1 taşikardi

Otonomik sistemin kortikal kontrolünü noninvaziv olarak incelemek için fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri ile de çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla anterior singulat korteks (ASK) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Anatomik olarak ASK'in piramidal nöronları hipotalamus, periakuaduktal gri madde, pontin gri madde, frontal ve paryetal bölgelere bağlantılar taşır. Böylelikle ASK, davranış ile otonomik sistem ilişkisinde fonksiyonel bir önem taşır (46). Fonksiyonel MR görüntülemesi ile yapılan 2 çalışmada ASK'in otonomik ağın merkezinde olduğu ve daha çok parasempatik modülasyona katıldığı gösterilmiştir (47,48).

Nöbet sırasında görülebilen kardiyak değişiklikler; nöbetle ilişkili sinüs taşikardisi (50), ventriküler taşiaritmi (49), T dalga değişkenliğinde artış (51) ve iktal bradiaritmi ile asistolidir. İktal bradiaritminin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır ancak muhtemelen nöbet aktivitesinin her iki temporal loba yayılarak parasempatik aktivasyon veya sempatik inaktivasyona yol açmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (52). Ayrıca nöbet sırasında düzeltilmiş QT süresinde hem uzama hem de kısalma olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (57). Toth ve arkadaşları epilepsi hastalarında kalp hızı değişkenliğinin periiktal analizi çalışmalarında KHD'nin nöbet sonrası hızla azaldığını ve ancak 5-6 saat sonra bazal değerlere döndüğünü, böylelikle OSS'nin nöbet sonrası uzun süreli düzensiz olduğunu göstermişlerdir (58). Kardiyak ritim ve repolarizasyon anormalliklerinin uzun süreli takibi amacıyla cilt altına bir kayıt cihazının implante edildiği 19 refrakter epilepsili hastanın ortalama 15 ay takip edildiği bir çalışmada ritim anormalliklerinin %42 oranında görüldüğü ve bunların çoğunlukla jeneralize tonik-klonik ve tonik nöbetlerle birlikte olduğu bildirilmiştir (61).

İnteriktal dönemde kronik epilepsili bazı hastalarda çeşitli kardiyak repolarizasyon bileşenlerinde anormallikler saptanmıştır (53). Epilepsi hastalarının 1/3'ünde QT dispersiyonu, bazılarında ventriküler geç potansiyeller gözlenmiştir (53). Rejdak ve arkadaşları 2011'de yaptıkları bir çalışmada ventriküler geç potansiyellerin görülme oranını epilepsi hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır ve ventriküler geç potansiyellerin hastalık süresi, kötü nöbet kontrolü ve politerapi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte karbamazepin ve valproat kullananlarda toplam maruziyet ve kullanılan günlük doz karşılaştırıldığında bu ilaçları kullanmayanlara göre fark gözlememişlerdir (54). İyi kontrollü parsiyel epilepsi hastalarıyla yapılan bir çalışmada QTmaxc ve QTcd sürelerinde uzama saptanması üzerine iyi kontrollü bile olsa epilepsi hastalarında kardiyak incelemelerin gerekliliği vurgulanmıştır (59). Ayrıca interiktal kardiyak ritim anormalliklerinin nedeninin genetik yatkınlığa bağlı olabileceği de düşünülmektedir. Aniden ölen epilepsi hastalarının

postmortem incelemelerinde %13 oranında kardiyak durumlarla ilişkili gen mutasyonları saptanmıştır (55).

İnteriktal dönemde kalp hızı değişkenliği ile ilgili bir başka araştırmada Ansakorpi ve arkadaşları temporal lob epilepsili hastalarda istirahatte ve tilt table testi sırasında kısa süreli EKG kayıtlaması yaparak bu hastalarda hem istirahatte, test süresince daha düşük LF, HF değerleri bulmuşlar ve supin pozisyondan ayağa kalkarken bu değerlerin daha da düştüğünü saptamışlardır (60). İyi kontrollü ve dirençli nöbetleri olan çocuklarda yapılan bir çalışmada ise dirençli epilepsi grubunda parasempatik aktivitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (62). Antiepileptik ilaç tedavisinin KHD üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte yakın tarihli bir çalışmada (Stefani 2013) tedaviye dirençli epilepsi hastalarında antiepileptik tedavinin sonlandırılmasının KHD parametreleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği ve Elektrofizyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2013- Nisan 2013 tarihleri arasında başvuran epilepsi hastaları prospektif olarak değerlendirildi. ILAE 1989 sınıflamasına göre idyopatik jeneralize epilepsi ve semptomatik parsiyel epilepsi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik bulgular neticesinde İJE veya SPE tanısı almış olmak,
- 15 – 45 yaş aralığında olmak,

Çalışma dışı tutulma kriterleri;

- Diğer epilepsi sendromları (progresif epilepsi sendromları, epileptik ensefalopatiler, sınıflanamayan epilepsiler…) tanısı almak
- Kardiyak otonom disfonksiyona sebep olabilecek hastalık öyküsü olması
- Kardiyak otonom disfonksiyona sebep olabilecek antiepileptik dışı ilaç kullanım öyküsü olması
- Ağır mental retarde olmak şeklinde belirlendi.

Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, nonspesifik yakınmalarla polikliniğe başvurup fizik ve nörolojik muayeneleri normal olan, 15 – 45 yaş arasındaki Transtorasik Ekokardiyografi ve 24 saatlik ritim holter tetkikleri normal saptanan 25 sağlıklı birey alındı. Bu grubun 11'i kadın, 14'ü erkek ve yaş ortalaması ± standart sapma (SS) ise 27,04 ±5,83 idi.

Kriterlere uyan 40 epilepsi hastası (27 kadın, 13 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 20'si İJE (16 kadın, 4 erkek), diğer 20'si de SPE (11 kadın,

9 erkek) grubundaydı. Epilepsi hasta grubunun yaş ortalaması ± SS ise 26,25 ±7,42 idi. (İJE; 24,7 ±7,62 SPE; 27,8 ± 7,06)

Hasta grubunda tüm bireylerden ayrıntılı hikaye alındı. Her hastanın nöbet semiyolojisi, ilk nöbet tipi ve tarihi, epilepsi süresi, AEİ tedavisine başlanma tarihi, nöbet sıklığı, kullandığı AEİ'lar, doğum, motor ve mental gelişim öyküsü, geçirilmiş önemli hastalıklar, kendisinde ve ailesinde FK öyküsü, ailede epilepsi ve/veya nörolojik hastalık öyküsü sorgulanmıştır. Boy ve kiloları kaydedilen hastaların vücut kitle indeksleri hesaplandı ve ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı. Ebneuro markalı EEG cihazının Mizar modeli ile aktivasyonlu EEG'leri çekildi. Kranial görüntülemesi olmayan hastaların epilepsi protokolüne göre beyin MR incelemeleri yapıldı. Rutin biyokimya, kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve bakılabiliyorsa serum ilaç düzeyleri bakıldı. Klinik özellikler, EEG ve MR bulguları birlikte değerlendirilerek ILAE 1989 Epilepsi Sınıflaması'na göre hastaların epilepsi sendrom tipleri belirlendi.

Tüm hastalara ve kontrol grubuna "General Electronic, Vivid 7, USA" ekokardiyografi cihazı ile aynı gün içerisinde ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Ekokardiyografik incelemede, 2D, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile kardiyak boşlukların diyastolik ve sistolik çapları, Simpson metodu ile değerlendirilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (EF), ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Tüm hastaların sol ventrikül kitleleri (SVK);

$1.04 \times [(\text{SVDS çapı} + \text{IVS} + \text{AD})^3 - (\text{SVDS})^3 \times 0.8 + 0.6e$

Sol ventrikül kitle indeksleri (SVKİ) ise;

SVK / VYA (vücut yüzey alanı)

formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Mitral doluş parametreleri (mitral E ve A akım hızları, deselerasyon süresi (Dt)) ile aortik, triküspit ve mitral yetersizlik akımları değerlendirilmiştir. Doku Doppler ölçümlerinde lateral mitral annulus hızları esas alınmıştır. Diyastolik E' , A' doku hızları kayıt altına alınmıştır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik kurulu tarafından değerlendirilen projemiz 07.02.2013 tarihinde onaylandı.

3.1. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

Hastaların ve kontrol olgularının 24 saatlik holter takipleri Kardiyoloji Anabilim dalı tarafından kullanılmakta olan "DMS 9800, USA" minyatür holter cihazı kullanılarak yapılmıştır. Kayıtlar sırasında hastaların rutin günlük aktivitelerine ve gece uykularına devam etmesi istenmiş herhangi bir özel aktivite istenmemiştir. Üç kanal olarak kaydedilen ham elektrokardiyografik veriler 128Hz örneklem hızı ile digitalize edilmiştir. Elektrokardiyografik verilerin değerlendirilmesi ise hasta kliniğine kör bir hekim tarafından "DMS Cardioscan Premier, USA" yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 17 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Nümerik değişkenler aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde sunuldu. Verilerin normal dağılımdan gelip gelmediklerine Kolmogorov – Smirnov testi ile bakıldı. Grupların karşılaştırılmasında parametrik test olarak Student's T testi, nonparametrik test olarak ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Özellikler:

Hasta grubu ile kontrol grubunun Kolmogorov – Smirnov testi kullanılarak yaş, cinsiyet verilerinin dağılımlarının normal olduğu görüldü. Ayrıca İJE ve SPE hastalarının da demografik verilerinin normal dağılımdan geldiği görüldü. Epilepsi hasta grubunun yaş ortalaması; 26,25 ±7,42 idi. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun ise yaş ortalaması ise 27,04 ±5,83 idi. Kontrol ve epilepsi grupları arasında yaş (p=0,107) ve cinsiyet (p=0,653) açısından fark yoktu (Tablo 7).

Hem kontrol hem de hasta grubunun kan sayımı, serum elektrolit düzeyleri, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindeydi. Kanda antiepileptik ilaç seviyeleri (karbamazepin ve valproat) incelenebilen hastalarda terapötik sınırlar içindeydi.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	İJE	SPE	Kontrol
Yaş (yıl) Ortalama ± SS	24,7 ±7,62	27,8 ±7,06	27,04 ±5,83
Cinsiyet Kadın Erkek	 16 4	 11 9	 11 14

Elektroklinik sendrom sınıflamasına göre İJE grubundaki hastaların 2'si ÇÇAE, 5'i JAE, 6'sı JME, 7'si ise sadece JTKN olan epilepsi tanısı almıştı.

İJE ve SPE grupları arasında epilepsi süresi, nöbet sıklığı, kendisinde ve/veya ailesinde FK öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, VKİ ve serum B12 vitamini seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu. Özgeçmişinde SSS enfeksiyonu, travma, vasküler nedenler, tümör, zor doğum gibi etyolojik risk faktörü olanlar SPE grubunda daha fazlaydı (p=0.014).

EEG ve beyin MR bulgularına göre fokal anormalliği olanlar beklendiği üzere SPE grubunda daha fazlaydı (EEG için p=0.001, MR için p= 0.0001). Fokal EEG bulgusu SPE grubu içinde frontal/temporal/frontotemporal bölgelerde epileptiform deşarjı olan hasta sayısı 5, paryetal/oksipital/paryetooksipital bölgelerde epileptiform deşarjı olan hasta sayısı 6 idi. SPE grubunda MR'a göre lezyon tarafı açısından sağ/sol hemisfer farkı yoktu (10 sol hemisfer, 9 sağ hemisfer, 1 bilateral). Ayrıca SPE grubunun %40'ını oluşturan 8 MTS hastasının 5'inde lezyon sağda, 3'ünde ise soldaydı.

Kullanılan AEİ tedavi protokolü açısından İJE ile SPE grubu arasında anlamlı fark saptandı (p=0.002). İJE grubuna monoterapi alanlar hakimken SPE grubunda 2'li, 3'lü ve daha üzeri kombinasyon tedavileri fazlaydı.

Tablo 8'de İJE ve SPE gruplarının klinik özellikleri açısından karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 8. İJE ve SPE gruplarının klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

	İJE	**SPE**	**p**
Nöbet alt tipi (n)	İzole JTKN veya JTKN eşlik eden nöbetler 15 Sadece absans ve/veya miyokloni 5	Basit parsiyel nöbet 11 Parsiyel nöbet + Sekonder jeneralize 9	
Epilepsi süresi (ortalama yıl)	12.05	15.50	0.280
Nöbet sıklığı Hergün – 15 günde bir Ayda bir – 6 ayda bir Yılda bir – daha nadir	 4 12 4	 10 8 2	0.133

FK öyküsü (n)			
Var	6	7	0.99
Yok	14	13	
Özgeçmiş (n)(enfeksiyon, travma, vasküler, tümör, zor doğum)			**0.014**
Var	2	10	
Yok	18	10	
Ailede FK öyküsü (n)			
Var	3	1	0.605
Yok	17	19	
Ailede epilepsi (n)			
Var	11	5	0.105
Yok	9	15	
AEİ tedavisi (n)			
Monoterapi	13	4	**0.002**
2'li kombinasyon	3	8	
3'lü ve üzeri kombinasyon	0	6	
EEG (n)			
Fokal	0	11	
Jeneralize	13	1	**0.001**
Zemin aktivite bozukluğu	0	4	
Normal	7	4	
MRG (n)			
Normal	20	1	
MTS	0	8	**0.0001**
Gelişimsel,sekel,edinsel, tümör…	0	11	
VKİ			
20 – 24.9	10	9	0.537
25 – 29.9	5	8	
>30	5	3	
B12 vitamini düzeyleri (ortalama)	295.63	376.28	0.262

İJE: İdyopatik jeneralize epilepsi, SPE: Semptomatik parsiyel epilepsi, JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet, FK: Febrik konvülziyon, AEİ: Antiepileptik ilaç EEG: Elektroensefalografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2. Ekokardiyografi Parametreleri:

Yapısal kalp hastalığını dışlamak amacıyla kontrol ve epilepsi hasta grubuna yapılan Transtorasik Ekokardiyografi incelemesinde şu parametreler

değerlendirmeye alındı: E/e' (diyastolik disfonksiyon belirteci), EF (ejeksiyon fraksiyonu), LV kitle (sol ventrikül kitlesi), LVDC (sol ventrikül diyastol sonu kapasitesi), LVSC (sol ventrikül sistol sonu kapasitesi), E/A (sol ventrikül diyastolik fonksiyonu göstergesi). Tüm bu parametreler hasta ve kontrol grubunda normal değerler aralığındaydı.

Bu parametrelerden LVDC ve LV kitlesi hariç diğerlerinde epilepsi hasta grubu ile kontrol grubu ve aynı zamanda İJE ve SPE grupları arasında anlamlı fark yoktu. Ancak LV kitle ve LVDC değerleri kontrol grubunda daha yüksek bulundu. LV kitle için p= 0.034, LVDC içinse p=0.011 idi (Tablo 9). Bunun üzerine yapılan 2'li kategorik regresyon analizinde LV kitle parametresi modelin dışında kalarak LVDC parametresi için anlamlılık saptandı. Ancak bu model için Hosmer Lemeshow testi ile elde edilen Nagelkerke R^2 katsayısı 0.205 bulundu.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının, İJE ve SPE gruplarının Ekokardiyografi parametreleri açısından karşılaştırılması

	Epilepsi – Kontrol **p**	**İJE – SPE** **p**
E/ e'	0.366	0.542
EF	0.846	0.128
LV kitle	**0.034**	0.221
LVDC	**0.011**	0.165
LVSC	0.067	0.057
E/A	0.944	0.420

4.3. Kardiyak Ritim Parametreleri:

Hem hasta ve kontrol gruplarında hem de hasta grubunun İJE ve SPE alt gruplarında ortalama kalp hızı, minimum ve maksimum kalp hızı, maksimum QT süresi ve maksimum QTc süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı

(Tablo 10, 11). Bununla beraber 10 epilepsi hastasında (%25) supraventriküler erken vuru, 4 hastada (%10) ventriküler erken vuru, 1 hastada supraventriküler trigemine atım, 1 hastada ise ventriküler trigemine atım saptandı.

Tablo 10. Kardiyak ritim parametrelerinin epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırması

	Epilepsi - Kontrol		
	Ortalama	**SS**	**p**
Ortalama kalp hızı (/dk)			
Epilepsi	79.8	8.8	0.340
Kontrol	77.6	9.6	
Minimum kalp hızı (/dk)			
Epilepsi	47.6	5.6	0.315
Kontrol	46.1	5.7	
Maksimum kalp hızı (/dk)			
Epilepsi	146.3	18.8	0.335
Kontrol	141.8	17.3	
Maksimum QT süresi (ms)			
Epilepsi	461.2	48.0	0.718
Kontrol	466.5	69.3	
Maksimum QTc süresi (ms)			
Epilepsi	492.0	42.9	0.589
Kontrol	499.7	70.5	

Tablo 11. Kardiyak ritim parametrelerinin İJE ve SPE grupları arasında karşılaştırması

	İJE - SPE		
	Ortalama	**SS**	**p**
Ortalama kalp hızı (/dk)			
İJE	79.0	8.5	0.560
SPE	80.7	9.1	
Minimum kalp hızı (/dk)			
İJE	47.7	4.7	0.890
SPE	47.5	6.4	
Maksimum kalp hızı (/dk)			
İJE	146.2	19.6	0.967
SPE	146.5	18.6	
Maksimum QT süresi (ms)			
İJE	476.2	58.5	0.062
SPE	446.9	30.5	

Maksimum QTc süresi (ms)			
İJE	505.1	55.3	0.072
SPE	479.6	21.3	

4.4. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri:

Hasta ve kontrol grupları KHD'nin zamana bağlı parametreleri açısından karşılaştırıldığında RMSSD hariç tüm parametrelerde anlamlı fark saptandı (Tablo 12). SDNN ile yapılan 2'li kategorik regresyon analizinde anlamlılık saptandı. Ancak bu model için Hosmer Lemeshow testi ile elde edilen Nagelkerke R^2 katsayısı 0.205 bulundu.

Tablo 12. Epilepsi ve kontrol gruplarında KHD'nin zamana bağlı parametrelerinin karşılaştırması

	Epilepsi - Kontrol		
	Ortalama	**SS**	**p**
SDNN			
Epilepsi	136.3	35.5	**0.017**
Kontrol	157.4	30.4	
SDANN			
Epilepsi	124.5	36.8	**0.017**
Kontrol	146.4	31.6	
RMSSD			
Epilepsi	31.4	12.2	0.081
Kontrol	37.2	13.2	
SDNN İNDEKS			
Epilepsi	55.0	14.5	**0.009**
Kontrol	67.7	23.0	

KHD'nin zamana bağlı parametreleri İJE ve SPE gruplarında karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. İJE ve SPE gruplarında KHD'nin zamana bağlı parametrelerinin karşılaştırması

	İJE - SPE		
	Ortalama	**SS**	**p**
SDNN			
İJE	144.4	36.2	0.152
SPE	128.2	33.6	
SDANN			
İJE	132.2	39.7	0.189
SPE	116.8	33.0	
RMSSD			
İJE	33.6	12.5	0.280
SPE	29.3	12.0	
SDNN İNDEKS			
İJE	59.2	14.4	0.069
SPE	50.9	13.7	

Hasta ve kontrol grupları KHD'nin frekans bağımlı ölçümleri açısından karşılaştırıldığında LF ve VLF parametrelerinde anlamlı fark saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Epilepsi ve kontrol gruplarında KHD'nin frekans bağımlı parametrelerinin karşılaştırması

	Epilepsi - Kontrol		
	Ortalama	**SS**	**p**
TP			
Epilepsi	3193.3	1695.7	**0.016**
Kontrol	4228.4	1554.7	
HF			
Epilepsi	322.0	272.4	0.081
Kontrol	446.4	279.1	
LF			
Epilepsi	780.8	386.8	**0.026**
Kontrol	997.5	349.0	
VLF			
Epilepsi	2068.9	1124.3	**0.017**
Kontrol	2751.3	1033.0	
LF/HF			
Epilepsi	3.07	1.8	0.362
Kontrol	2.70	0.9	

TP: Toplam güç, HF: Yüksek frekans gücü, LF: Düşük frekans gücü, VLF: Çok düşük frekans gücü

KHD'nin frekans bağımlı ölçümleri açısından İJE ve SPE grupları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

Tablo 15. İJE ve SPE gruplarında KHD'nin frekans bağımlı parametrelerinin karşılaştırması

	İJE - SPE		
	Ortalama	**SS**	**p**
TP			
İJE	3661.3	1796.8	0.081
SPE	2725.2	1487.4	
HF			
İJE	374.3	321.9	0.229
SPE	269.7	207.2	
LF			
İJE	883.0	373.2	0.095
SPE	678.6	381.9	
VLF			
İJE	2379.9	1223.2	0.080
SPE	1758.0	945.9	
LF/HF			
İJE	3.21	2.34	0.641
SPE	2.93	1.23	

TP: Toplam güç, HF: Yüksek frekans gücü, LF: Düşük frekans gücü, VLF: Çok düşük frekans gücü

Çalışmamızda KHD ile nöbet frekansı, epilepsi süresi ve kullanılan antiepileptik tedavi protokolü (monoterapi/ kombinasyon tedavileri) açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı İJE ve SPE hastalarında interiktal dönemde kardiyak ritim anormalliklerinin ve kalp hızı değişkenliğinin araştırılmasıydı. Çalışmanın ikinci amacı ise kalp hızı değişkenliği ile ilişkili faktörlerin saptanmasıydı.

Kardiyak Ritim Anormallikleri: Çalışmamızda tüm hastaların interiktal dönemde temel kalp ritmi sinüs ritmindeydi ve minimum, maksimum ve ortalama kalp hızı açısından kontrol grubuna göre fark yoktu. Ayrıca İJE ve SPE alt gruplarında da bu parametrelerde anormallik saptanmadı. Epilepside kardiyak ritim bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalarda saptanan anormalliklerin çoğunlukla iktal ve postiktal dönemde olmakla beraber interiktal dönemde de saptanabileceği bildirilmiştir (56). Otonom değişiklikler parsiyel nöbetlerin en sık görülen semptomlarıdır fakat sıklıkla farkedilmemektedirler. Nöbetle tetiklenen sempatik sistem aktivitesi kan basıncı ve kalp hızını artırırken parsiyel nöbetlerde parasempatik sistem aktivasyonu veya sempatik sistem inhibisyonu da görülebilir. Tüm bunlar sonucunda nöbetle ilişkili olarak taşikardi, bradikardi, aritmi, asistoli gibi ritim bozuklukları ortaya çıkar (56). Surges ve ark. SUDEP etyolojisini anlamaya yönelik çalışmalarında iktal sinüs taşikardisi (50), Espinosa ve ark. parsiyel nöbetler sırasında ventriküler taşiaritmi (49), Strzelczyk ve ark. JTKN sırasında T dalgası değişkenliğinde artış (51), Lanz ve ark. ise iktal asistoli (52) bildirmişlerdir. Seyal ve ark. yaptığı bir çalışmada dirençli ve lokalizasyon ilişkili epilepsi hastalarında, oksijen desaturasyonunun eşlik ettiği nöbetler ile oksijen desaturasyonu görülmeyen nöbetler kıyaslanmıştır. Hipokseminin eşlik ettiği nöbetlerde QTc süresinde uzama veya kısalma görülmüştür (57). Bizim çalışmamızda hastaların hiçbiri 24 saatlik ritim holter kaydı esnasında epileptik nöbet geçirmediğinden iktal dönemle ilişkili kardiyak ritim anormalliği gözlenmedi.

İnteriktal dönemde görülen ritim anormallikleri incelendiğinde Surges ve ark. 2010 yılında yaptıkları başka bir çalışmada epilepsi hastalarının 1/3'ünde QT dispersiyonu, bir kısmında ise ventriküler geç potansiyeller gözlenmiştir (53). Doğan ve ark. iyi kontrollü parsiyel epilepsili hastalarda QTc süresini uzamış bulmuşlardır (59). Bizim çalışmamızda ise hastaların hepsinde hem maksimum QT süreleri hem de maksimum QTc süreleri normal bulundu ve gruplar arası fark gözlenmedi. Bazı yayınlarda ise epilepsi hastalarında ventriküler geç potansiyeller bildirilmiştir (53, 54). Bizim hastalarımızın hiçbirinde ventriküler geç potansiyel gözlenmemekle beraber 10 epilepsi hastasında (%25) supraventriküler erken vuru, 4 hastada (%10) ventriküler erken vuru, 1 hastada supraventriküler trigemine atım, 1 hastada ise ventriküler trigemine atım saptandı. Epilepside ventriküler ve supraventriküler erken vurularla ilgili çok az sayıda literatür bilgisine rastlanmıştır. Damasceno maksimal elektroşokla nöbet oluşturulan ratlarda nöbet sonrası prematüre ventriküler kontraksiyonların da görüldüğü çeşitli EKG anormallikleri saptamıştır (86). SUDEP nedeniyle ölen 21 hastanın EKG analizlerinde %56 iktal kardiyak repolarizasyon ve ritim anormalliği görülmüş ve bunların 2'sinde ventriküler prematüre atımlar gözlenmiştir (87). Glasscock ve ark. temelde beyin kaynaklı olan Kcna1 geni tarafından kodlanan Kv1.1 potasyum kanalları eksikliği saptanan hastalarda bradikardi ve ventriküler prematüre atımlar gözlemlemişler ve bu hastalarda AV bloğa bağlı ölüm riskinin 5 kat arttığını bildirmişlerdir (88). Kenneback ve ark.nın yaptığı antiepileptik tedavisinin ani kesilmesinin KHD üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında ise ventriküler prematüre atımlarda artış bildirmişlerdir (89).

Kalp Hızı Değişkenliği: KHD'nin epilepsi hastalarında iktal ve interiktal dönemde azaldığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (50, 72, 73, 74). KHD'nin azalması kardiyak hastalıklarda fatal aritmiler ve ani kardiyak ölümle ilişkili olarak artmış mortalitenin kuvvetli bir göstergesidir (75, 83). Son yıllarda düşük KHD'nin SUDEP için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (76, 77). Çalışmamızda KHD analizinin hem zamana bağlı hem de frekansa bağlı parametrelerinde kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılık oluşturan azalma saptandı. Bu sonuç epilepsi hastalarında KHD ile

ilgili yapılan diğer çalışmalar ile korelasyon göstermektedir (9, 58, 60, 61, 62). Ponnusamy ve ark. 2012'de yayınladıkları bir çalışmada kompleks parsiyel nöbet (KPN) ve psikojenik nonepileptik nöbet (PNEN) geçiren hastaların KHD'ni incelemişler ve epileptik nöbet geçirenlerde sempatik sistem aktivasyonu ve vagal tonusta azalmayı yansıtan iktal KHD'de bozulmanın (kardiyosempatik indeks, HF ve RMSSD) çok belirgin olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma sonucuna göre iktal dönemde KHD analizinin KPN/PNEN ayırımında yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (66). Bizim çalışmamızda zamana bağlı parametrelerden SDNN (p= 0.017), SDANN (p= 0.017) ve SDNN indeks (p= 0.009) değerleri epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu. RMSSD içinse hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.081). 2'li kategorik regresyon analizinde SDNN için anlamlılık saptandı. Ancak bu model için Hosmer Lemeshow testi ile elde edilen Nagelkerke R^2 katsayısı 0.205 bulundu. Buna göre modelin değişkenlerce sadece %20'si açıklanabildiğinden SDNN'deki anlamlılık kayda değer bulunmamıştır.

Kontrol grubuyla kıyaslandığında epilepsi hastalarında frekansa bağlı parametrelerden ise toplam güç (p= 0.016), LF (p= 0.026) ve VLF (p= 0.017) değerleri düşük bulundu. Lotufo ve ark. 2012'de yaptıkları epilepsi hastalarında KHD ile ilgili meta-analiz sonucu epilepsi hastalarındaki sempatovagal imbalans hipotezi doğrulanmıştır. Bu meta-analiz sonucunda epilepside HF, SDNN ve RMSSD değerleri daha düşük bulunurken, LF yüksek bulunmuştur. Böylelikle klinik pratikte epilepsi hastalarında otonomik fonksiyonların araştırılmasının önemini vurgulamışlardır (67). Yıldız ve ark. parsiyel ve jeneralize epilepsili toplam 37 hasta ile yaptıkları çalışmada; KHD'nin zamana bağlı tüm parametreleri düşük bulunmuş, parasempatik tonusun azaldığı ve sempatik tonusun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SDNN'deki azalmayla ilgili bağımsız değişkenler; politerapi ve epilepsi süresinin > 10 yıl olması olarak belirtilmiştir (68). Bizim çalışmamızda epilepsi süresi ile KHD arasında bir ilişki saptanmadı. Yine iyi kontrollü ve dirençli nöbetleri olan çocuklarda yapılan bir çalışmada da dirençli epilepsi grubunda parasempatik aktivitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (62).

Toth ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise kalp hızının nöbetten hemen sonra yükselip 5-6 saat içinde bazal seviyelere döndüğü, KHD'nin zamana bağlı bileşenlerinin nöbetten sonra azaldığı ve yine bu azalmanın 5-6 saat sürdüğü, HF'nin erken postiktal fazda azaldığı ve LF'nin geç postiktal fazda düştüğü gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada KHD'de azalmanın JTKN'lerde diğer nöbetlere göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir (58).

LF, hem sempatik hem de vagal tonusu yansıtmakta olup sempatik aktiviteyle ilişkisi daha baskın olarak bilinmektedir. Fakat literatürde LF'nin fonksiyonu ile ilgili çelişkili yayınlar yer aldığından LF klinik uygulamada kardiyak sempatik kontrolün geçerli, güvenilir bir ölçütü olarak kullanılamamıştır (78). Ancak 2013 yılının başında Gustavo ve ark. yayınladığı derleme bugüne kadar bu konudaki çelişkili tüm bilgiler son noktayı koyarak LF'nin esasında parasempatik sinir sisteminin bir belirteci olduğunu söylemişlerdir. Bu bilginin kanıtı olarak; vagal blokajın LF'yi %90'dan fazla düşürmesi fakat sempatik blokajın LF üzerine etkisinin olmamasını, sempatik akımı artıran fizyolojik manipülasyonların LF'yi aynı oranda artırmamasını, hatta sıklıkla azaltmasını, sempatik kardiyak tonusta değişiklik oluşturan farmakolojik ajanların LF üzerinde aynı etkiyi yapmamasını, plazma epinefrin, norepinefrin seviyesi gibi sempatik kardiyak kontrolün geçerli göstergeleri ile LF arasında korelasyon olmamasını öne sürmüşlerdir (78). Yine aynı derlemede sonuç olarak tüm KHD parametrelerinin esasen vagal kontrolle ilişkili olduğunun fakat bunun tüm parametrelerin otonom regülasyona dair aynı bilgiyi vermesi anlamına gelmeyeceğinin altını çizmişlerdir. HF'nin solunumsal etkilerle, LF'nin vazomotor tonus modülasyonu gibi kan basıncı kontrol mekanizmalarıyla, VLF'nin ise böbrek fonksiyonları ve termoregülasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (78).

SUDEP risk faktörlerini aydınlatmaya yönelik De Giorgio ve ark. yaptığı bir çalışmada, 19 dirençli, parsiyel epilepsi hastasında SUDEP-7 ölçeği (7 maddeden oluşan, SUDEP riskini belirlemeye yönelik bir ölçek) uygulanmış ve KHD parametreleri ile SUDEP-7 skorları arasında korelasyon analizi

yapılmış, bunun sonucunda RMSSD'nin SUDEP skoru ile korele olduğu görülmüştür (69). Bizim araştırmamızda RMSSD değeri hasta ve kontrol gruplarında farklılık göstermemiştir. Bunun sebebi çalışmamızda hem İJE hem de SPE gruplarındaki hastaların dirençli olarak değerlendirilebilecek kısmının az sayıda olmasıyla ilişkili olabilir.

KHD'nin lateralizan, lokalizan değeri var mı?: Araştırmamızda İJE ve SPE olarak hasta gruplarını belirlememizin amaçlarından biri KHD ile lezyon lokalizasyonu, lateralizasyonu ilişkisini belirlemekti. SUDEP'in merak uyandırmaya başladığı ilk yıllarda araştırmalar daha çok otonom sistemin kortikal merkezleri üzerine yapılmıştır. Anterior singulat korteks, amygdala, insuler korteks ve orbitofrontal korteksin elektriksel uyarılmasıyla çeşitli kardiyak ritim anormallikleri gözlenmiştir (70). Ansakorpi'nin bir çalışmasında ise temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda KHD'de (hem LF, hem de HF'de) azalma bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamızda SPE hastalarının %40'ını (n=8) MTS'li hastalar oluşturmuştur ve bu hastaların 5'inde lezyon sağda, 3'ünde solda izlenmiştir. Adjei bir çalışmasında subklinik nöbet aktivitesi gösteren hastalarda sol TLE'li olanlarda, sağ TLE'si olanlara göre kalp hızının daha yüksek olduğunu bulmuş, bu hastalarda KHD'de minimal değişiklik gözlemlemiş ve bunun lateralizan, lokalizan değeri olmadığını belirtmiştir (71). Bizim çalışmamızda İJE ve SPE arasında KHD parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığından lezyon lokalizasyonu ve KHD arasında bir ilişki kurulamamıştır.

KHD antiepileptik tedavi ilişkisi: KHD'nin klinik pratikte kullanımı üzerine engel oluşturan bir konu ise epilepsi tedavisinde kullanılan ajanların kardiyak ritim anormalliklerine yol açabilme riskleridir. Şimdiye kadar kullanılan ajanlar içerisinde en çok sodyum kanalı üzerinden etki edenler suçlanmıştır. Karbamazepinin atrioventriküler iletimi yavaşlatabileceği, sempatik tonusu artırabileceği (39) ve KHD'de azalmaya (79) sebep olabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada karbamazepinin ani kesilmesinin uykuda sempatik aktivitede artışa yolaçabileceği bildirilmiş (80) ancak bununla çelişen başka araştırmalar da yayınlanmıştır (81, 82). Antiepileptik tedavi ile KHD ilişkisine dair az

sayıda çalışma bulunmaktadır. Persson ve ark. yeni tanı almış, henüz tedavi almayan epilepsi hastalarında KHD'de sağlıklı kontrollere göre fark olmadığını görmüşlerdir (73). Yakın bir tarihte yayınlanan Stefani ve ark. çalışmasında 37 dirençli hastada antiepileptik tedavi alırken ve tedavi kesilmesi sonrası arınma periyodu sonrasında KHD incelemesi yapmışlar ve anlamlı bir farklılık gözlemlemeyerek antiepileptik tedavi kesilmesinin veya azaltılmasının kardiyak fizyolojinin bozulmasına önemli bir katkısı olmadığı kanaatine varmışlardır (63). Bizim çalışmamızda İJE hastaları daha çok monoterapi alırken, SPE hastalarının daha çok kombinasyon tedavisi aldığını saptadık (p=0.002). Politerapinin KHD'de azalma için risk faktörü olabileceği görüşüne dayanarak SPE grubunda KHD'de azalma beklemek gerekirdi. Ancak çalışmamızda İJE ve SPE hastaları arasında KHD açısından anlamlı bir fark saptanmamış olması antiepileptik tedavinin kardiyak otonom disfonksiyona çok belirgin katkısı olmadığı görüşünü destekleyebilir. Ancak bu görüşün netlik kazanabilmesi için çok sayıda hasta ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzun dönemde KHD'nin karşılaştırıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Son yıllarda genetik ve kanalopatilerin de epilepsi hastalarında kardiyak otonom disfonksiyona neden olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır. Uzun QT sendromu ile ilişkisi bilinen, kalp ve beyinde bulunan bir potasyum kanal geni olan KCNQ1 SUDEP'le ilişkili ilk iyon kanalı geni olarak tanımlanmıştır (84). Nöronal sodyum kanalı geni olan SCNA1'in kardiyak fonksiyonlar üzerine doğrudan veya otonom sinir sistemi aktivasyonuyla potansiyel etkileri bilinmektedir (85).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Epilepside iktal ve interiktal kardiyak ritim anormallikleri nadir görülen durumlar değildir. Özellikle tedaviye dirençli, politerapi alan ve epilepsi süresi uzun olan hastalarda bu durumu akılda tutmak, gerekirse ritim holter EKG takibi yapmak önerilir.
2. Kronik epilepsili hastalarda KHD azalır ve henüz patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Burada esas olarak parasempatik tonusun azalmasının rol oynadığı görüşü hakimiyet kazanmaktadır.
3. KHD'nin tüm parametreleri bilgi vericidir. Frekansa bağlı parametrelerden en önemlisi LF gibi görünmektedir. Ayrıca SUDEP için de risk faktörü teşkil eden antiepileptik tedaviye dirençlilik ve politerapi gibi durumlarda RMSSD öne çıkmaktadır.
4. KHD'nin epilepsi süresi ve nöbet frekansı ile muhtemelen ilişkisi vardır ancak lezyon lokalizasyon ve lateralizasyonu ile doğrudan ilişkisi gösterilememiştir.
5. KHD sabit bir değer değildir, değişkenlik gösterir. Bu nedenle epilepsi hastalarında KHD'nin uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.
6. Antiepileptik tedavi KHD üzerinde zannedildiği kadar olumsuz etki oluşturmamaktadır.
7. Kalp ve beyni ortak olarak etkileyebilen kanalopatiler açısından genetik incelemelerin önemi giderek artmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes. Hanbook of Epilepsy. Epilepsy: Definitions and Background. Third edition. USA. 2004:6-7.
2. Alan Guberman, J. Bruni. Esentials of Clinical Epilepsy. Epidemiology. Second edition. USA. 1999:3.
3. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiatri Arşivi, 1965; 6(2): 57-65
4. Walter G. Bradley,Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden. Neurology in clinical practice. The Epilepsies. 2000; 71: 1745
5. Doman G, Pelligra R. Ictogenesis: The origin of seizures in humans. A new look at an old theory. Med. Hypotheses. 2003 ; (1):129-32
6. Lewis P. Rowland, Timothy A. Pedley. Merritt's Neurology. 12. edition
7. O.Charles Cockerell, Simon D. Shorvon.Epilepsy Current Concepts.Epidemiology.London-1996.
8. Bittencourt PRM, Adamolekum B, Bharucha N, et al. Epilepsy in the tropics. 1. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. Epilepsia 1996; 37: 1121-1127.
9. Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. Epilepsy Behav.2004; 5 supll 1:S14-20
10. Comission on Classification and Terminolology of the İnternational League Against Epilepsy.Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.Epilepsia 1989;30:389-99.
11. Commission on Classification and Terminology of the İnternational League Against Epilepsy.Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.Epilepsia 1981;22:489-501.
12. Greenberg, D.A., Durner, M. And Delgado-Escueta, A.V. (1992).Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalised epilepsies.Neurology, 42, 56-62.

13. Duncan, J. İdiopathic generalised epilepsies with typical absences. J. Neurol., 244, 403-411.
14. Janz, D. The idiopathic generalised epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. Epilepsia, 38, 4-11.
15. Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E (2002) Childhood absence epilepsy and related syndromes in: Epileptic Syndromes in İnfancy, Childhood and Adolescence 3d Edn. Eds: Roger M, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P pp: 285-303 London: John-Libbey
16. Wolf P, Inoue Y (2002) Juvenile absence epilepsy in: Epileptic Syndromes in İnfancy, Childhood and Adolescence 3d Edn. Eds: Roger M, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P pp 331-334 London: John-Libbey.
17. Panayiotopoulos, C.P. Typical absence seizures and their treatment. Arch.Dis.Child, 1999, 81, 351-355
18. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile Myoklonic Epilepsy Chapter 24. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (3rd edition) J.Roger, M.Bureau, Ch.Dravet, P.Genton, CA.Tassinari, P.Wolf . John Libbey Co Ltd 2002; pp 335-355
19. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal F (1984): juvenile myoklonic epilepsy of Janz Neurology 34: 285-294.
20. Greenberg D.A. Durner M. Resor S. et al. The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset. Neurology, 1995; 45: 942-946.
21. Plaster N.M. Uyama E. Uchino M. et al. Genetic localization of the familial adult myoclonic epilepsy (FAME) gene to chromosome 8q24 Neurology 1999; 53: 1180-1183.
22. Panayiotopoulos C.P. The clinical spectrum of typical absence seizures and absence epilepsies. İn Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R (Eds.): İdiopathic Generalized Epilepsies. London, John Libbey, 1994; 73-83.

23. Sloan RP, Shapiro PA, Bigger T Jr, Bagiella E, Steinman RC, Gorman JM. Cardiac autonomic control and hostility in healty subjects. Am J Cardiol 1994;74:298-300.
24. Priori SG, Aliot E, Bossaert L, Brugada P et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1374-1450.
25. Lombardi F, Sandrone G, et al. Heart rate variability as an index of sympatovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59.256-62.
26. Vaishnav S, Stevenson R,et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortaliyt. Am J Cardiol 1994;73:653-7.
27. Iellamo F, Legramente M, et al. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000;102:2588-92.
28. Bigger JT, Albrecht P,et al. Comparison of time and fruquency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. Am J Cardiol 1989,64:536-8.
29. Malik M, Xia R, et al. Influence of the recognition artefact in the autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. Med Biol Eng Comp 1993;
30. Kayıkçığlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:238- 45.
31. Malik M. Heart rate variability. Curr Opinion Cardiology 1998;13:36-44
32. Force The European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart Rate Variability. Circulation 1996;93:1043-65.
33. Lombardi F, Malliani A, et al. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. Cardiovasc Res 1996,32:208-16.
34. Sleight P, Mortara A, et al. Physiology and physiopathology heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? Clin Sci 1995;88:103-09.

35. Malik M, Camm AJ. Significance of long-term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction. Cardiovasc Res. 1990;24:793-803.
36. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. Arch Neurol. 1991;48:185-90.
37. Wannamaker BB. Autonomic nervous system and epilepsy. Epilepsia. 1985;26 Suppl 1:S31-9.
38. Messenheimer JA, Quint SR, Tennison MB, Keaney P. Monitoring heart period variability changes durin seizures. I. Methods. Journal of epilepsy, vol 3, no 1, pp 47-54, 1990
39. Isojärvi JI, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllylä VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. Epilepsia. 1998 Apr;39(4):420-6.
40. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. Lancet. 1986 May 10;1(8489):1051-6.
41. Kaada BR. Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of rhinencephalic and other structures in primates, cat, and dog; a study of responses from the limbic, subcallosal, orbito-insular, piriform and temporal cortex, hippocampus-fornix and amygdala. Acta Physiol Scand Suppl. 1951;24(83):1-262.
42. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology. 1992 Sep;42(9):1727-32.
43. Altenmüller DM, Zehender M, Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. Epilepsia. 2004 Dec;45(12):1640-4.

44. Pool JL, Ransohoff J. Autonomic effects on stimulating rostral portion of cingulate gyri in man. J Neurophysiol. 1949 Nov;12(6):385-92.
45. Van Buren JM. Sensory, motor and autonomic effects of mesial temporal stimulation in man. J Neurosurg. 1961 May;18:273-88.
46. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. Ann N Y Acad Sci. 2001 May;935:107-17.
47. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, Cipolotti L, Shallice T, Dolan RJ. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. Brain. 2003 Oct;126(Pt 10):2139-52. Epub 2003 Jun 23.
48. Matthews SC, Paulus MP, Simmons AN, Nelesen RA, Dimsdale JE. Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. Neuroimage. 2004 Jul;22(3):1151-6.
49. Espinosa PS, Lee JW, Tedrow UB, Bromfield EB, Dworetzky BA. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. Neurology. 2009 May 12;72(19):1702-3.
50. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. Nat Rev Neurol. 2009 Sep;5(9):492-504.
51. Strzelczyk A, Adjei P, Scott CA, Bauer S, Rosenow F, Walker MC, Surges R. Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic-clonic seizures. Epilepsia. 2011 Nov;52(11):2112-7
52. Lanz M, Oehl B, Brandt A, Schulze-Bonhage A. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. Seizure. 2011 Mar;20(2):167-72.
53. Surges R, Taggart P, Sander JW, Walker MC. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. Epilepsia. 2010 May;51(5):738-44.

54. Rejdak K, Rubaj A, Głowniak A, Furmanek K, Kutarski A, Wysokiński A, Stelmasiak Z. Analysis of ventricular late potentials in signal-averaged ECG of people with epilepsy. Epilepsia. 2011 Nov;52(11):2118-24.
55. Tu E, Bagnall RD, Duflou J, Semsarian C. Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases. Brain Pathol. 2011 Mar;21(2):201-8.
56. Devinsky O. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. Epilepsy Curr. 2004 Mar;4(2):43-46.
57. Seyal M, Pascual F, Lee CY, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. Epilepsia. 2011 Nov;52(11):2105-11.
58. Toth V, Hejjel L, Fogarasi A, Gyimesi C, Orsi G, Szucs A, Kovacs N, Komoly S, Ebner A, Janszky J. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. Eur J Neurol. 2010 Jun 1;17(6):780-7.
59. Dogan EA, Dogan U, Yildiz GU, Akilli H, Genc E, Genc BO, Gok H. Evaluation of cardiac repolarization indices in well-controlled partial epilepsy: 12-Lead ECG findings. Epilepsy Res. 2010 Jun;90(1-2):157-63.
60. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Bloigu R, Myllylä VV, Isojärvi JI. Evaluation of Heart Rate Variation Analysis during Rest and Tilting in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. Neurol Res Int. 2011;2011:829365.
61. Nei M, Sperling MR, Mintzer S, Ho RT. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. Epilepsia. 2012 Aug;53(8):e137-40
62. Raju KN, Choudhary N, Gulati S, Kabra M, Jaryal AK, Deepak KK, Pandey RM. Comparison of heart rate variability among children with well controlled versus refractory epilepsy: a cross-sectional study. Epilepsy Res. 2012 Aug;101(1-2):88-91.

63. Stefani M, Arima H, Mohamed A. Withdrawal of anti-epileptic medications during video EEG monitoring does not alter ECG parameters or HRV. Epilepsy Res. 2013 May 7.
64. Adcock JE, Panayiotopoulos CP. Occipital lobe seizures and epilepsies. J Clin Neurophysiol. 2012 Oct;29(5):397-407
65. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis--origins and imaging. Epilepsia. 2012 Sep;53 Suppl 4:19-33.
66. Athi Ponnusamy, Jefferson L.B. Marques, and zMarkus Reuber. Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia, 53(8):1314–1321, 2012
67. Paulo A. Lotufo, Leandro Valiengo, Isabela M. Bensen ˜or, and Andre R. Brunoni. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. Epilepsia, 53(2):272–282, 2012
68. Yıldız GU. Dogan E, Dogan U, Tokgoz O, Ozdemir K, Genc BO, Ilhan N. Analysis of 24- hour heart rate variations in patiens with epilepsy receiving antiepileptic drugs. Epilepsy & Behavior 20 (2011) 349-354
69. Christopher M. DeGiorgio, M.D., FAAN, Patrick Miller, B.S.E.E., Sheba Meymandi, M.D., Alex Chin, Jordan Epps, Steven Gordon, Jeffrey Gornbein, D.PH., and Ronald M. Harper, Ph.D RMSSD, a Measure of Heart Rate Variability, Is Associated With Risk Factors For SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. Epilepsy Behav. 2010 September ; 19(1): 78–81.
70. Leung H, Kwan P, Elger CE. Finding the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole, and sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsy Behav. 2006 Aug;9(1):19-30. Epub 2006 Jun 30.
71. Adjei P, Surges R, Scott CA, Kallis C, Shorvon S, Walker MC. Do subclinical electrographic seizure patterns affect heart rate and its variability? Epilepsy Res. 2009 Dec;87(2-3):281-5.

72. E Ronkainen, H Ansakorpi, H V Huikuri, V V Myllyla¨, J I T Isoja¨rvi, J T Korpelainen. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1382–1386.
73. Persson H, Ericson M, Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. Seizure. 2007 Sep;16(6):504-8. Epub 2007 May 9.
74. Mativo P, Anjum J, Pradhan C, Sathyaprabha TN, Raju TR, Satishchandra P. Study of cardiac autonomic function in drug-naïve, newly diagnosed epilepsy patients. Epileptic Disord. 2010 Sep;12(3):212-6.
75. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllylä VV, Isojärvi JI. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Jan;72(1):26-30.
76. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1998 Mar;30(1):77-83.
77. Mukherjee S, Tripathi M, Chandra PS, Yadav R, Choudhary N, Sagar R, Bhore R, Pandey RM, Deepak KK. Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies. Epilepsy Res. 2009 Aug;85(2-3):261-9.
78. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. Psychophysiology. 2013 May;50(5):477-87.
79. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res. 2003 Nov;57(1):69-75.
80. Hennessy MJ, Tighe MG, Binnie CD, Nashef L. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. Neurology. 2001 Nov 13;57(9):1650-4.
81. Kennebäck G, Bergfeldt L, Tomson T, Spina E, Edhag O. Carbamazepine induced bradycardia--a problem in general or only in

susceptible patients? A 24-h long-term electrocardiogram study. Epilepsy Res. 1992 Nov;13(2):141-5.

82. Kennebäck G, Ericson M, Tomson T, Bergfeldt L. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. Seizure. 1997 Oct;6(5):369-75.
83. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Pacing Clin Electrophysiol. 2012 Mar;35(3):363-70.
84. Goldman AM, Glasscock E, Yoo J, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. Arrhythmia in heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden unexplained death. Sci Transl Med. 2009 Oct 14;1(2):2ra6.
85. Hindocha N, Nashef L, Elmslie F, Birch R, Zuberi S, Al-Chalabi A, Crotti L, Schwartz PJ, Makoff A. Two cases of sudden unexpected death in epilepsy in a GEFS+ family with an SCN1A mutation. Epilepsia. 2008 Feb;49(2):360-5.
86. Damasceno DD, Ferreira AJ, Doretto MC, Almeida AP. Cardiovascular dysautonomia after seizures induced by maximal electroshock in Wistar rats. Seizure. 2012 Nov;21(9):711-6.
87. Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, Sperling MR. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. Epilepsia. 2004 Apr;45(4):338-45.
88. Glasscock E, Yoo JW, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. Kv1.1 potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a candidate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. J. Neurosci.2010 Apr 14; 30 (15): 5167-75
89. Kennebäck G, Ericson M, Tomson T, Bergfeldt L. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. Seizure. 1997 Oct;6(5):369-75.