



Kafa Travmalarında Unutulmaması Gereken Klinik Bir Sorun: Post-Travmatik Epilepsiler

A Clinical Problem that should not be Forgotten in Head Trauma: Post-Traumatic Epilepsy

Samiye USLU KUZUDİŞLİ¹, Sırma GEYİK², Abidin Murat GEYİK³, Mehmet DOKUR⁴

¹Zirve Üniversitesi, EBN Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁴Zirve Üniversitesi, EBN Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Yazışma Adresi: Samiye USLU KUZUDİŞLİ / E-posta: samiye.kuzudisli@zirve.edu.tr

ÖZ

Travmatik beyin hasarına ikincil olarak gelişebilen posttravmatik epilepsiler, özellikle adölesan dönemdeki erkek erişkinleri etkiler. Posttravmatik epilepsiler, yeni başlangıçlı jeneralize tonik-klonik epilepsilerin etiolojisinde önemli bir yer tutar. Post-travmatik epilepsilerin etiolojisinde çeşitli gen polimorfizmleri suçlanmaktadır. Travmatik beyin hasarı sonrası erken ve geç dönemde meydana gelen epileptik nöbetlerin patogenezi, prognozları ve yönetimleri birbirinden farklıdır. Geç dönem posttravmatik epilepsilerde rekürrens riski fazladır. Post-travmatik epilepsili hastaların tanısı ve klinik takiplerinde elektroensefalografi ve manyetik rezonans görüntüleme önemlidir. Son yıllarda yeni bir antiepileptik ilaç olan levetirasetam, posttravmatik epilepsi tedavisinde ön plana çıkmaktadır. İlaç dışı tedaviler olarak vagal sinir uyarılması, beynin elektriksel olarak uyarılması ve geç dönem tedaviye dirençli olgularda ise epileptojenik odağın cerrahi olarak tedavi edilmesi düşünülebilir. Bu derlemede güncel literatür ışığında post-travmatik epilepsilerin patogenezi ve tedavi yaklaşımları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kafa travması, Post-travmatik epilepsi, Güncel tedavi

ABSTRACT

Traumatic brain injury may lead to secondary posttraumatic epilepsy. The condition mainly affects young male adults and has an important place in the etiology of new-onset generalized epilepsy. Post-traumatic epilepsy plays an important role in the etiology of new-onset generalized tonic-clonic epilepsy and various gene polymorphisms are accused in the etiology. The pathogenesis, prognosis and management of early and late seizures occurring after traumatic brain injury are different from each other. The risk of relapse is higher in late posttraumatic epilepsy. Electroencephalography and magnetic resonance imaging are important in patients with post-traumatic epilepsy for the diagnosis and clinical monitoring. In recent years, the new antiepileptic drug levetiracetam has come to the fore in the treatment of posttraumatic epilepsy. As non-drug treatments, vagal nerve stimulation and electrical stimulation of the brain and surgical treatment of the epileptogenic focus may be considered in treatment-resistant patients and in late cases. This review article aims to provide information on the pathogenesis and approach to the treatment of post-traumatic epilepsy patients in the light of the current literature.

KEYWORDS: Head trauma, Post-traumatic epilepsy, Current treatment

GİRİŞ

Beynin kortikal ve subkortikal bölgelerindeki nöronların aşırı uyarılması sonucu meydana gelen anormal elektrik yayılımı ile tekrarlayan nöbetlerin oluşturduğu klinik tablo "epilepsi" olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi, nüfusun yaklaşık %1'ini etkilemektedir (27). Post-travmatik epilepsiler (PTE), travmatik beyin hasarına (TBH) ikincil olarak gelişen ve tekrarlayan nöbetlerin varlığı olarak tanımlanan semptomatik bir epilepsi şeklidir (1). Kafa travmasını takiben ilk 24 saat içinde meydana gelen nöbetler akut nöbet, 24 saat-bir hafta içinde meydana gelen nöbetler erken PTE ve ilk bir haftadan sonra ortaya çıkan nöbetler ise geç PTE olarak tanımlanır. Erken nöbetler beyin hasarına ikincil olarak gelişirken, geç nöbetlerin gelişiminde oksidatif stres mekanizmaları ön

plandadır (37). PTE'nin medikal tedavisinde erken nöbetleri önlemede fenitoin, karbamazepin, sodyum valproat ve son zamanlarda levetirasetam'ın klinik etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca levetirasetam'ın çocuklarda daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İlaçlara dirençli PTE'lerde vagal sinir uyarılması, beynin elektriksel olarak derin uyarımı ve seçilmiş olgularda ise epilepsi cerrahisi uygulanabilir (46). PTE için riskli grupların erken tanınması ve risk faktörlerinin azaltılması önemlidir (26).

EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Travmatik beyin hasarının, genel popülasyonda tüm epilepsilerin %5'ine ve semptomatik epilepsilerin ise yaklaşık %20'sine sebep olduğu düşünülmektedir (49, 54). PTE, kafa travmasına

maruz kalma riski daha fazla olan genç yetişkinler arasında daha fazla görülür (4). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında TBH ile karşı karşıya olan askerler arasındaki PTE insidansı 30 kat daha fazla bulunmuştur. Bu oranın yüksek bulunma nedeni askerlerin mermi ve patlayıcı yaralanmalara daha sık maruz kalmaları olarak açıklanmıştır (34). Sivil topluma bakıldığında akut PTE insidansı %1-4, erken PTE insidansı %4-25, geç PTE insidansı %9-24 arasında olduğu saptanmıştır. PTE gelişme riski, kafa travması sonrası ilk bir yıl içinde en yüksek orana sahiptir (9). Yapılan çalışmalarda geç PTE olgularının yaklaşık %80'inde ilk nöbetin, travmadan sonraki ilk 12 ay içinde gözleendiği, olguların %90'dan fazlasında ise 2. yılın sonuna kadar nöbetlerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Penetran kafa travmalarında PTE riski yaklaşık %50'ye kadar çıkmaktadır (1). Çocuklarda PTE görülme insidansı %0,2-9,8 arasındadır. Genel olarak pediatrik yaş grubunda erken nöbetler geç nöbetlerden daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, kafa travmalı çocukların %9,3'ünde erken PTE gelişirken, %0,2'sinde geç PTE geliştiği görülmüştür. Özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda status epileptikus görülme olasılığı daha yüksektir (18).

Sivil ve askeri toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda PTE için sayılan risk faktörleri arasında; ileri yaş, penetran yaralanmalar, travmanın şiddeti (Glaskow Koma Skalası<10), biparietal veya multipl kontüzyon, orta hat şiftine neden olan, 5 mm'den büyük frontal veya temporal lokalizasyonlu intrakranial hemoraji görülmesi, koma süresinin 24 saatten uzun olması, uzamış post-travmatik amnezi ve erken post-travmatik nöbetlerin meydana gelmesi sayılabilir (41). PTE gelişimi kafa travmasının şiddeti ile ilişkilidir. Hafif TBH (bilinç kaybı veya post-travmatik amnezinin <30 dak sürmesi ve kafatası kırığı olmaması), orta derecede TBH (bilinç kaybı veya post-travmatik amnezinin 30 dakikadan 24 saate kadar sürmesi veya kafatası kırığı) ve ağır TBH (beyin kontüzyonu veya intrakranial hematoma veya bilinç kaybı veya post-travmatik amnezinin >24 saat sürmesi) olarak tanımlanmaktadır (3). ABD'de yapılan toplum temelli bir çalışmada, TBH'lı 15 yaş ve üstü, 2118 kişi takip edilmiş ve 3 yıllık PTE gelişme riski %9,1 olarak bulunmuş. Bu riskin hafif TBH'lı hastalarda %4,4; orta TBH'lı hastalarda %7,6 ve şiddetli TBH'lı hastalarda ise %13,6 oranında olduğu saptanmıştır. PTE'nin başlangıcı ilk iki yıl içinde pik yaptığı görülmüştür. Ek olarak eşlik eden üç ya da daha fazla kronik medikal durumun olması ve depresyon hikayesi PTE için risk faktörleri arasında sayılmıştır (17). Çin'li araştırmacıların yaptığı ve yaşları 4-79 arasında değişen 2826 hastanın takip edildiği bir çalışmada, 3 yıllık PTE gelişme riski %5 olarak bulunmuştur. Bu riskin hafif TBH'lı hastalarda %3,6, orta TBH'lı hastalarda %6,9, şiddetli TBH'lı hastalarda %17 oranında tespit edilmiştir. Bu olguların çoğunda PTE'nin başlaması ilk bir yıl içinde olmuştur (56). Literatürde PTE gelişimi ile genetik risk faktörleri arasındaki ilişki açısından yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada orta ve ağır dereceli beyin travması olan hastalar arasında ApoE4 alle taşıyanların geç nöbet geçirme riskinin 2,4 kat fazla olduğunu göstermiştir (12). Başka bir çalışmada, TBH'lı hastalarda PTE gelişme riski ile ApoE polimorfizmi ve haptoglobulin fenotip

arasındaki ilişki araştırılmış ancak aralarında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (2). Şiddetli TBH'lı hastalarda Adenozin A1 reseptör gen polimorfizminin geç nöbetlerle ilişkili olduğu görülmüştür (52). Şiddetli TBH'lı hastalarda GAD1 (glutamic asit dekarboksilaz) gen polimorfizminin geç post-travmatik nöbetlerle ilişkisi olduğu bulunmuştur (10). TBH'lı askeri bireylerde yapılan bir çalışmada metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni C677T veya A1298C varyantının PTE ile ilişkili olup olmadığına bakılmış ve özellikle C677T varyantının PTE dahil epilepsi için predispozan bir risk faktörü olabileceği görülmüştür (44).

KLİNİK

Post-travmatik epilepsiler, genç insanlarda yeni başlangıçlı epilepsinin yaygın sebeplerindedir ve sıklıkla ilaç tedavisine dirençlidir (29). Çoğu PTE'li hastada jeneralize veya sekonder jeneralizasyon gösteren fokal epilepsiler görülür. Nöbetlerin klinik özellikleri lezyonun lokalizasyonuna ve erken sekonder jeneralizasyona bağlıdır. TBH sonrası erken ve geç meydana gelen nöbetlerin prognozları ve yönetimleri farklıdır (7). Travmadan sonraki ilk bir hafta içinde meydana gelen nöbetlerin rekürrens riski düşüktür, oysa geç gözlenen nöbetlerde nöbet rekürrens riski yüksektir (40). PTE'lerin çoğu ekstra-temporal yerleşimli olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada PTE'li 161 hasta 1-5 yıl (ortalama 3 yıl) takip edilmiş ve bu hastaların öyküleri, klinik ve nörolojik muayeneleri, rutin elektroensefalogramları (EEG) ve video-EEG monitorizasyonları ve beyin manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) incelenmiştir. Bu hastaların 123'ünde tanı kesinleştirilmiş ve çoğu olguda hafif kafa travmalı hastaların temporal lob epilepsisine sahip oldukları, şiddetli kafa travmalı hastaların ise epileptik lezyon lokalizasyonlarının neokortikal bölgedeki bir patolojiyle ilişkili olduğu görülmüş. Hafif ve şiddetli kafa travmalı hastaların latent periyodlarının süresi, klinik bulguları ve prognozları benzer bulunmuştur (32). Epilepsi cerrahisi uygulanan bir merkezde yapılan retrospektif bir çalışmada ekstra-temporal rezeksiyon (±temporal lobektomi) yapılan 21 hastanın minimum 1 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiş ve yaklaşık %80'inde nöbetlerin tamamen ortadan kalktığı veya belirgin düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Preoperatif dönemde MRG'si normal olan hastaların postoperatif dönemde prognozlarının iyi olmadığı, preoperatif dönemde çekilen MRG'de ensefalomalazik alan saptanan hastaların ise postoperatif dönemdeki prognozlarının daha iyi olduğu görülmüştür (22). Penetran veya künt travmaya bağlı gelişen dirençli PTE'li 163 hastada yapılan bir çalışmada, iktal semiyolojiye bakılmış ve penetran travmalı hastalarda parietal (%25), künt travmalı hastalarda ise frontal (%29) ve temporal (%26) iktal semiyoloji daha yüksek bulunmuştur (29). Yaygın olmamasına rağmen TBH, özellikle çocuklarda (<5 yaş) medyal temporal lob epilepsisine sebep olabilir ve bunun nedeni, hipokampal skleroz ile sonuçlanan travmaya gelişmekte olan beynin daha hassas olması olabilir.

PATOFİZYOLOJİ

Travmatik beyin hasarı sonrası gelişen PTE'nin patofizyolojisi

henüz tam olarak açıklanmamıştır. Kapalı kafa travmaları diffüz aksonal hasar, diffüz ödem, eksitator aminoasit, sitokin, biyoaktif lipidler ve sekonder selüler hasara sebep olan diğer toksik mediatörlerin üretilmesine neden olduğu için patofizyolojinin hasarın tipine göre değiştiği düşünülmektedir (21). Penetran beyin travması, korteksde skatrislere neden olur ve PTE riskini yaklaşık olarak %50 arttırır (43). Fokal kontüzyon ve intrakranial hemoraji dahil non-penetran kafa travmaları ise PTE riskini %30 kadar artırmaktadır. Burada parçalanmış hemoglobinlerden biriken ürünlerin nöronal fonksiyonlar üzerine toksik etki gösterdiği düşünülebilir (53). Yapılan çalışmalar akut ve erken nöbetlerin patogenezinin geç nöbetlerin patogenezinin farklı olduğuna işaret etmektedir. Akut ve erken nöbetler; beyin hasarına doğrudan bir reaksiyon olarak düşünülür ve bu değişmiş lokal serebral kan akımı, kan-beyin bariyerinin değişmesi ve iskemik, hemorajik, inflamatuvar veya nekrotik hasarın fokal veya diffüz varlığıyla intrakranial basınçta bir artışla ilişkilidir (19). Geç nöbetlere ise oksidatif stres mekanizmaları ve eksitotoksik mekanizmalar-nöronal hipereksitabilitenin sebep olduğu düşünülmektedir (28). Epileptogenezin hücre kaybı ve nöronal re-organizasyon tarafından başlatıldığı düşünülmektedir (15). Beyin hasarı aynı zamanda pro-inflamatuvar sitokinlerin up-regülasyonuna sebep olur ve immün yanıtı aktive eder. Ayrıca nöronal eksitabiliteyi uyandır, nöbet hassasiyetini artırır ve kan beyin bariyerini bozar (51, 55). Erken dönemde nörotransmitter reseptör ve iyon kanal/transport proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonu erken gen redüksiyonu oluşur. Günler içinde nöronal ölüm ve inflamatuvar sürecin başlaması gerçekleşir. Sonraki dönemlerde aksonal filizlenme ve dendritik modifikasyon gibi anatomik değişiklikler meydana gelir (13, 35, 50).

MORTALİTE

Travmatik beyin yaralanması öyküsü olan bireylerde ortalama yaşam süresinin azaldığı bilinmektedir (45). Ancak TBH ve PTE'nin ortak etkilerini mortalite açısından araştıran çok fazla çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada, TBH'ni takiben ilk iki yıl içinde PTE hastası olan TBH'lı hastaların mortalite oranlarına bakılmış ve nöbeti olma-yan kişilerle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen kayıtlı 508 hastadan %14'ünde ortalama 5,5 aylık latent periyodu takiben PTE geliştiği görülmüştür. TBH ile birlikte PTE olan grupta PTE'si olmayan TBH'lı grup karşılaştırıldığında, PTE'si olan grubun mortalite oranı 3 kat fazla bulunmuştur. Ölen PTE'li hasta grubundaki bireylerin, PTE'li olmayan gruptaki ölen bireylere göre yaralanma sırasında 15 yaş daha genç ve erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da ölen kişiler arasında subdural hematoma olanların oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca her iki grupta da ölen kişiler hala hayatta kalanlarla karşılaştırıldığında, yaralanma sırasında daha ileri yaşta oldukları görülmüştür. Bu çalışmaya göre, PTE'li hastaların genellikle yeni bir TBH veya HIV-AIDS komplikasyonlarından kaynaklanan mortalitelerinin PTE'si olmayan gruba göre daha yüksek olduğu ve PTE'si olmayan TBH'lı grubun ise daha çok kardiyovasküler hastalık ya da kronik akciğer hastalıklarından kaybedildiği saptanmıştır (16).

PROGNOZ

Askeri popülasyon üzerinde yapılan önceki çalışmalarda, PTE'li hastaların %50'sinin tedavi alsa da almasa da 5-10 yıl içinde epileptik nöbetlerinin remisyonuna girdiği gözlenmiştir (6, 30). 1980-1988 İran-İrak savaşında olan kafa travmalarını temel alan bir çalışmada PTE kalıcılığını etkileyebilecek faktörler incelenmiştir. PTE'li 189 hasta ortalama 18,7 yıl gözlenmiş ve bu hastaların 18,6± 4,7 yıl sonra %24,8'inin nöbetlerinin sonlandığı gözlenmiştir. Değişik faktörler arasında; başlangıçtaki travmada şarapnel parçalarının sayısı (>3) ve sfinkter kusurları varlığının nöbet kalıcılığını artırdığı görülmüştür. Zedelenmenin yayılımı (multilobar hasar, orta hattı geçen penetran yara veya transventriküler mermi yolu) PTE oluşmasıyla ilişkili olmasına karşın, Eftekar ve ark.nın (14) yaptığı çalışmalarda ise PTE kalıcılığına etki yapmamaktadır. Epileptik nöbetlerin tipi ve sıklığının PTE kalıcılığına etkisi olmadığı bilinmektedir (17, 26). Fenitoin, karbamazepin ve sodyum valproat'ın erken nöbetleri önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (46).

TANI

Kafa travması sonrası nöbet geçiren bir hastada öncelikle nöbete sebep olabilecek diğer nedenlerden; biyokimyasal parametrelerde bir değişiklik (hiponatremi, hipoglisemi vb.) olup olmadığına bakılmalıdır (40).

Acil durumlarda TBH'lı hastanın ilk muayenesi sırasında intra-veya ekstra-parankimal hemorajik odakların saptanması ve olası nöroşirürjikal müdahalelerin acil tespit edilmesi için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmalıdır (32). Geç PTE'li hastalarda beyin dokusunun ayrıntılarını göstermesi ve post-travmatik lezyonun sonuçları hakkında daha kesin sonuçlar vermesi açısından MRG, BT'ye göre daha çok tercih edilmektedir. T2 ağırlıklı görüntülerde tespit edilebilen hemosiderin depositleri ve gliyotik skar varlığı epilepsi için bir belirteç olabilir (33). MRG aynı zamanda diffüz aksonal hasar dahil travmatik beyaz madde anormalliklerini saptamada BT'den üstündür (14,36).

TBH'lı bir hastada EEG lezyonun lokalizasyonunu ve hasarın boyutunu belirlemede kullanılabilir, ancak EEG bir hastada TBH'nın epilepsi geliştirme olasılığı hakkında bilgi vermez. PTE'li hastaların %20'sinden fazlasının travmadan sonraki ilk 3 ay boyunca EEG bulgularının negatif olduğu görülmüştür(24). Ancak EEG daha sonraki dönemlerde profilaktik tedaviyi kesmeden önce nöbetlerin tekrar etme ihtimalini tahmin etmede kullanılabilir (23).

TEDAVİ ve PROFİLAKSİ

Travmatik beyin hasarı kaynaklı PTE, beyinde histopatolojik düzeyde bir hasarlanmaya neden olduğu için etkin bir şekilde tedavi ve profaksi gerektirir (5).

PTE'ler kendiliğinden remisyonla girebilir. Remisyonla girmeyen hastalarda antiepileptik ilaçlar, vagal sinir stimülasyonu, beyinin derin elektriksel stimülasyonu ve tedaviye dirençli hastalarda epileptojenik lezyonun cerrahi rezeksiyonu yapılabilir. Günümüzde bu amaçla sıklıkla uygulanan cerrahi yöntemler temporal lob cerrahisi, ekstratemporal neokortikal rezeksi-

yon, multilober rezeksiyon, hemisferektomi, lezyonektomi, korpus kallozotomi ve multipl subpial transseksiyondur (38, 8, 11, 42). Fenitoin, sodyum valproat, karbamazepin ve fenobarbital kullanılabilen antiepileptik ilaçlar arasındadır. Intravenöz fenitoin ve sodyum valproat nöbetlerin durdurulmasında oldukça etkili ilaçlardır (20, 47).

Yaşam tarzı değişiklikleri ve sosyal destek, PTE'li olan hastalar için hastalığın klinik yönetiminde rutin olarak uygulanmalıdır. PTE'ye spesifik çeşitli tedavi modalitelerinin etkinliği üzerine yayınlanmış verilerin retrospektif çalışma veya olgu sunumları şeklinde olduğu görülmektedir. PTE için mevcut bakım parametrelerinin çoğunluğunun, lokalizasyonla ilişkili epilepsi bakımı ile doğru orantılı olduğu şeklinde görüşler bildirilmektedir (38).

PTE gelişiminin önlenmesi tıpta hala çözümlenmemiş bir sorun olarak devam etmektedir. PTE'nin profilaktik tedavisi temelde TBH'na bağlı olarak gelişen epileptojenik mekanizmaları engellemek veya geciktirmek için tasarlanmıştır. PTE'yi önlemek amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçların kullanımı oldukça tartışmalı bir konudur. Temkin ve ark.nın yaptığı bir çalışmada fenitoinin erken dönemde verilmesinin erken PTE'leri önlediği, ancak geç başlangıçlı PTE'leri tam olarak önleyemediği görülmüştür (47). Yapılan randomize klinik bir çalışmada, karbamazepinin de erken PTE'leri önlemede iyi etkinlik gösterdiği ancak geç başlangıçlı nöbetler üzerine etki göstermediği gözlenmiştir (48). Sodyum valproat ile ilgili çalışmalarda benzer sonuçlar vermiş ancak erken nöbetleri önleme konusunda fenitoin ile karşılaştırıldığında sodyum valproat'ın daha az etkili olduğu gözlenmiştir (25). Ciddi TBH'lı hastalarda fenitoin ve levetirasetamın karşılaştırıldığı bir çalışmada, levetirasetamın erken nöbetleri önlemede fenitoin kadar etkili olduğu ancak anormal EEG bulgularının varlığı ortadan kaldırma konusunda fenitoin kadar başarılı olmadığı görülmüştür (31). Çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, levetirasetam'ın PTE'leri önlemede iyi ve güvenilir sonuçlar verdiği gözlenmiştir (39).

SONUÇ

Levetirasetam'ın PTE tedavisi ve profilaksisindeki etkinliği hem erişkin hem de çocuk TBH'lı olgularda gösterilmiştir. Antiepileptik ilaçlara dirençli PTE olgularında vagal stimülasyon ve elektriksel stimülasyon tedavileri uygulanabilir. Tedaviye dirençli geç olgular epilepsi cerrahisi gerektirebilir. Koruyucu ve yönlendirici hekimlik açısından birinci basamak düzeyinde TBH'a yol açan etkenlerin belirlenmesi, azaltılması ve erken sevk yapılması PTE'leri azaltabilir. İkinci basamak düzeyinde doğru tanı, takip ve tedavi PTE'lerin şiddetini ve kronikleşmesini önleyebilir. Özellikle acil serviste PTE geçiren hastaların vital bulgularının kontrol altında tutulması, etkin acil antiepileptik ilaç tedavisi uygulanması, erken ve doğru tanı konulması, sekonder beyin hasarlanmasının önlenmesi açısından önemlidir. Üçüncü basamak tedavi düzeyinde ise tedaviye dirençli PTE olgularının ileri tanı ve alternatif tedavileri yer alır.

KAYNAKLAR

1. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M: Post-traumatic epilepsy: An overview. *Clin Neurol Neurosurg* 108:433-439, 2006
2. Anderson GD, Temkin NR, Dikmen SS, Diaz-Arrastia R, Machamer JE, Fahrenbruch C, Miller JW, Sadrzadeh SM: Haptoglobin phenotype and apolipoprotein E polymorphism: Relationship to posttraumatic seizures and neuropsychological functioning after traumatic brain injury. *Epilepsy Behav* 16:501-506, 2009
3. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA: A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 338:20-24, 1998
4. Annegers JF, Coan SP: The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 9:453-457, 2000
5. Bao Y, Bramlett HM, Atkins CM, Truettner JS, Lotocki G, Alonso OF, Dietrich WD: Post-traumatic seizures exacerbate histopathological damage after fluid-percussion brain injury. *J Neurotrauma* 28:35-42, 2011
6. Caveness WF, Meirrowsky AM, Rish BL, Mohr JP, Kistler JP, Dillon JD, Weiss GH: The nature of posttraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 50:545-553, 1979
7. Cesnik E, Casetta I, Granieri E: Post-traumatic epilepsy: Review. *J Neurol Neurophysiol* 52:009, 2013
8. Chambers A, Bowen JM: Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 13:1-37, 2013
9. D'Ambrosio R, Perucca E: Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 17:731-735, 2004
10. Darrah SD, Miller MA, Ren D, Hoh NZ, Scanlon JM, Conley YP, Wagner AK: Genetic variability in glutamic acid decarboxylase genes: Associations with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res* 103:180-194, 2013
11. Demir AB, Bora I: Epilepsi cerrahisinde endikasyonlar ve hastanın hazırlanması. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 24:153-160, 2014
12. Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, Scott KD, Garcia MC, Carlile MC, Agostini MA, Van Ness PC: Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele. *Arch Neurol* 60:818-822, 2003
13. Dudek FE, Sutula TP: Epileptogenesis in the dentate gyrus: A critical perspective. *Prog Brain Res* 163:755-773, 2007
14. Eftekhari B, Sahraian MA, Nouralishahi B, Khaji A, Vahabi Z, Ghodsi M, Araghizadeh H, Soroush MR, Esmaeili SK, Masoumi M: Prognostic factors in the persistence of posttraumatic epilepsy after penetrating head injuries sustained in war. *J Neurosurg* 110:319-326, 2009
15. Engel JJ Jr, Wilson C, Bragin A: Advances in understanding the process of epileptogenesis based on patient material: What can the patient tell us? *Epilepsia* 44:60-71, 2003
16. Englander J, Bushnik T, Wright JM, Jamison L, Duong TT: Mortality in late posttraumatic seizures. *J Neurotrauma* 26:1471-1477, 2009

17. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, Thurman DJ, Pickelsimer EE, Selassie AW: A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia* 51: 891-898, 2010
18. Frey LC: Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review. *Epilepsia* 44:11-17, 2003
19. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP: Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 12:564-574, 1982
20. Glötzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW: Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries. *Neurochirurgia (Stuttg)* 26:66-79, 1983
21. Graham DI, McIntosh TK: Neuropathology of brain injury. In: Evans RW (ed). *Neurology and Trauma*. İkinci baskı. Philadelphia Pa:WB Saunders Co, 1996:53-90
22. Hakimian S, Kershenovich A, Miller JW, Ojemann JG, Hebb AO, D'Ambrosio R, Ojemann GA: Long-term outcome of extratemporal resection in posttraumatic epilepsy. *Neurosurg Focus* 32:E10, 2012
23. Heikkinen ER, Rönty HS, Tolonen U, Pyhtinen J: Development of posttraumatic epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 54-55: 25-33, 1990
24. Jennett B, Vande Sande J: EEG prediction of post-traumatic epilepsy. *Epilepsia* 16:251-256, 1975
25. Jones KE, Puccio AM, Harshman KJ, Falcione B, Benedict N, Jankowitz BT, Stippler M, Fischer M, Sauber-Schatz EK, Fabio A, Darby JM, Okonkwo DO: Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 25: E3, 2008
26. Kapidzic A, Vidovic M, Sinanovic O: Localisation of war craniocerebral injury as risk factor for posttraumatic epilepsy. *Med Arh* 65:343-344, 2011
27. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA: Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry, Yedinci baskı, Baltimore: Williams and Wilkins, 1997:351-358
28. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA: Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg* 73:889-900, 1990
29. Kazemi H, Hashemi-Fesharaki S, Razaghi S, Najafi M, Kolivand PH, Kovac S, Gorji A: Intractable epilepsy and craniocerebral trauma: Analysis of 163 patients with blunt and penetrating head injuries sustained in war. *Injury* 43:2132-2135, 2012
30. Kharatishvili I, Pitkänen A: Posttraumatic epilepsy. *Curr Opin Neurology* 23:183-188, 2010
31. Kirmani BF, Mungall D, Ling G: Role of intravenous levetiracetam in seizure prophylaxis of severe traumatic brain injury patients. *Front Neurol* 4:170, 2013
32. Kotov AS, Belova luA: Posttraumatic epilepsy: The theory and the practice. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 110:48-51, 2010
33. Kumar R, Gupta RK, Husain M, Vatsal DK, Chawla S, Rathore RK, Pradhan S: Magnetization transfer MR imaging in patients with posttraumatic epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:218-224, 2003
34. Lowenstein DH: Epilepsy after head injury: An overview. *Epilepsia* 50:4-9, 2009
35. McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS: Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE* 2006(356): re12, 2006
36. Mittl RL, Grossman RI, Hiehle JF, Hurst RW, Kauder DR, Gennarelli TA, Alburger GW: Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. *Am J Neuroradiol* 15:1583-1589, 1994
37. Moreno A, Peel M: Posttraumatic seizures in survivors of torture: Manifestations, diagnosis, and treatment. *J Immigr Health* 6:179-186, 2004
38. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C: Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 81:1453-1459, 2013
39. Pearl PL, McCarter R, McGavin CL, Yu Y, Sandoval F, Trzcinski S, Atabaki SM, Tsuchida T, van den Anker J, He J, Klein P: Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 54:e135-137, 2013
40. Perron AD, Brady WJ, Huff JS: Concussive convulsions: Emergency department assessment and management of a frequently misunderstood entity. *Acad Emerg Med* 8:296-298, 2001
41. Pitkänen A, Bolkvadze T: Head trauma and epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV (eds). *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. Dördüncü baskı. Bethesda(MD): NCBI Bookshelf Online Book Version, 2012
42. Practice parameter: Antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 79:594-597, 1998
43. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD: Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: A report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 35:1406-1414, 1985
44. Scher AI, Wu H, Tsao JW, Blom HJ, Feit P, Nevin RL, Schwab KA: MTHFR C677T genotype as a risk factor for epilepsy including post-traumatic epilepsy in a representative military cohort. *J Neurotrauma* 28:1739-1745, 2011
45. Shavelle R, Strauss D: Comparative mortality of adults with traumatic brain injury in California, 1988--97. *J Insur Med* 32:163-166, 2000
46. Szaflarski JP, Nazzari Y, Dreer LE: Post-traumatic epilepsy: Current and emerging treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10:1469-1477, 2014
47. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR: A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 323:497-502, 1990

48. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, Cohen W, Newell DW, Nelson P, Awan A, Winn HR: Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: A randomized trial. *J Neurosurg* 91:593–600, 1999
49. Temkin NR: Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia* 44 :18-20, 2003
50. Vezzani A, Granata T: Brain inflammation in epilepsy: Experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 46:1724–1743, 2005
51. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ: The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 69:16–24, 2013
52. Wagner AK, Miller MA, Scanlon J, Ren D, Kochanek PM, Conley YP: Adenosine A1 receptor gene variants associated with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res* 90:259-272, 2010
53. Willmore LJ, Ueda Y: Post-traumatic epilepsy: Hemorrhage, free radicals and the molecular regulation of glutamate. *Neurochem Res* 34:688–697, 2009
54. Wrightson P, Gronwall D: Mild head injury: Post-traumatic epilepsy, London: Oxford University Press, 1999:72–75
55. Xu D, Miller SD, Koh S: Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 7:195, 2013
56. Zhao Y, Wu H, Wang X, Li J, Zhang S: Clinical epidemiology of posttraumatic epilepsy in a group of Chinese patients. *Seizure* 21:322–326, 2012