

COVID-19 Enfeksiyonu ve Aşılarının Epilepsi Hastaları Üzerine Etkileri: Gerçek Yaşam Verileri

Effects of COVID-19 Infection and Vaccines on Patients with Epilepsy: Real-Life Experiences

Özge ÖCEK¹ , Pinar ORTAN¹ 

¹İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı epilepsi hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun etkilerini, aşılarının güvenilirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Tümü COVID-19 aşısı olmuş epilepsi hastalarını ilaca dirençli olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayırarak kaydettik. COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları öncesi ve sonrası arasındaki nöbet sıklıkları, nöbet tipleri, ilaç dozu ve türündeki değişimleri, status epileptikus gelişimini, elektroensefalografi (EEG) bulgularını takip ettik. Eğer hastalar pandemi periyodu boyunca COVID-19 aşıları dışında farklı bir aşı da oldularsa, bunlar sonrasındaki nöbet sıklıklarındaki değişimleri de sorguladık.

Bulgular: Çalışmamıza yaş ortalaması 42,62±14,74 olan 307 epilepsi hastası dâhil edildi. Hastaların 97(%31,6)'sinde COVID-19 PCR pozitifliği saptandı. COVID-19 sonrası nöbet artışı yaşamayan hastaların istatistiksel olarak anlamlı kısmı monoterapi almaktaydı (p=0,031). Aşılar öncesi ortalama nöbet sıklığı yılda 2,70±5,19 iken, aşılar sonrasında

3,20±5,82 olarak artış gösterdi. Hem tüm grupta aşı tipi fark etmeksizin, hem de mRNA grubunda son 1 yıl içinde çekilen EEG'leri anormal olan hastalarda, olmayanlara göre aşı sonrası istatistiksel olarak anlamlı nöbet artışı yaşandığı saptandı (p=0,011, p=0,004). mRNA aşısı sonrasında ilaca dirençli epilepsi olanlarda aylık nöbet sıklığının anlamlı olarak arttığı bulundu (p=0,023). COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin %29,9'unda, mRNA aşısı sonrasında %16,4'ünde, inaktif aşılar sonrasında %8,6'ünde, pandemi döneminde COVID-19 aşısı dışı aşı (pnömokok, grip, tetanoz, kuduz) olanların da %25'ünde nöbet sıklığında artış gözlemlendi.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu geçirmenin nöbet sıklığında artış yaşanması açısından aşı olmaya göre daha yüksek riskli olduğu ve COVID-19 aşıları sonrası görülebilen nöbet artışı oranının diğer aşılarından anlamlı bir farklılık göstermediği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Aşılar, COVID-19, epilepsi, nöbet

ABSTRACT

Introduction: The current study evaluates the effects of COVID-19 infection and the safety of vaccines in patients with epilepsy (PWEs).

Method: The study was conducted with PWEs who were vaccinated against COVID-19. The sample was separated into two groups as those with drug-resistant epilepsy (DRE) and those with non-resistant epilepsy, and their seizure frequencies, seizure types, development of status epilepticus, changes in doses and/or types of drugs, electroencephalographs (EEGs) before and after COVID-19 infection, and vaccination with mRNA or inactivated vaccines were monitored and compared. Changes in seizure patterns were also inquired about following the administration of vaccines other than COVID-19.

Results: Included in the study were 307 PWEs with a mean age of 42.62±14.74, among whom COVID-19 PCR positivity was detected in 97(31.6%). Those who experienced no increase in seizure frequency while infected with COVID-19 were significantly under monotherapy

(p=0.031). The mean seizure frequency was 2.70±5.19 per year before vaccination, but increased to 3.20±5.82 after. A significant relationship was identified between abnormal EEG and increased seizure frequency across the entire sample and the mRNA group (p=0.011, p=0.004). The frequency of seizures increased significantly in the DRE patients after receiving the mRNA vaccine (p=0.023). Overall, increased seizure frequencies were observed in 29.9% of the sample during COVID-19 infection, with increases of 16.4% in those who received the mRNA vaccine, 8.6% after inactivated vaccines and 25% after non-COVID-19 vaccines.

Conclusion: COVID-19 infection was found to be associated with a higher increased seizure frequency risk than being vaccinated, and COVID-19 vaccines do not differ from other vaccines in terms of the risk to PWEs.

Keywords: COVID-19, epilepsy, seizures, vaccines

Cite this article as: Öcek Ö, Ortan P. COVID Enfeksiyonu ve Aşılarının Epilepsi Hastaları Üzerine Etkileri: Gerçek Yaşam Verileri. Arch Neuropsychiatry 2023;60:310-315.

GİRİŞ

Korona virüs pandemisi tüm dünyada psikososyal ve ekonomik yaşantının değişimlerine, pek çok kişinin ölmesine veya ciddi hastalık yaşamasına neden olmuştur (1). Küresel COVID-19 tehdidi epilepsili kişilerin de günlük hayatını ve sağlık durumlarını büyük ölçüde etkilemiştir. Pandemi dönemi, uygulanan sıkı karantina tedbirleri nedeniyle tıbbi hizmetlerden uzak kalınması, antinöbet ilaç (ANI) temininde güçlük yaşanması

sonucunda ilaçların aksaması veya stres düzeyinde artış gibi sebeplerden epilepsili bireylerin nöbetlerinin alevlenmesine yol açmıştır (2-4).

Önceki enfeksiyöz hastalıklardan da hatırlanabileceği gibi enfeksiyonlar sırasında salınan enflamatuvar faktörlerin, nöronal fonksiyonları etkiledikleri ve proktojenik özelliklere sahip oldukları bilinmektedir.

Yazışma Adresi: Özge Öcek, İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye • E-posta: ozge_giray@yahoo.com

Geliş Tarihi: 02.09.2022, **Kabul Tarihi:** 19.12.2022, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.11.2023

©Telif Hakkı 2022 Türk Nöropsikiyatri Derneği • Makale metnine www.noropsikiyatrisiivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları sonrası nöbet sıklığını araştırdık.
- COVID-19 sırasında nöbet artışı olmayan hastalar çoğunlukla monoterapi almaktaydı.
- Yıllık ortalama nöbet sıklığı COVID-19 aşıları sonrasında artış gösterdi.
- Anormal EEG'si olanlar aşılar sonrası nöbet artışı yaşanması açısından riskliydi.
- Nöbet sıklığı artışı COVID-19 enfeksiyonunda aşılarla göre daha fazla görüldü.

Mikroçevredeki bu değişiklikler nöronal ağda hipereksitabilite gelişimine ve nöbet eşiğinin düşmesine katkıda bulunmaktadır (5). Epilepsi komorbiditesi olan bireylerde COVID-19 enfeksiyonu sırasında da nöbet sıklığında artış görülebileceği gösterilmiştir (6). Ayrıca yapılan bir çalışmanın erken analiz sonuçlarına göre COVID-19 hastalığı epilepsisi olan kişilerde yaş ile bağlantılı olarak fatal sonlanım riskinde artışa neden olmaktadır (7). Özel sendromik tanısı olan ve hatta otomün ensefalitler gibi immunsupresif tedavi alan epilepsi hastaları daha yüksek risk altında olabilir (1,8). Bu nedenle epilepsili kişilerin aşı olması uzmanlar tarafından tavsiye edilmektedir (1,9). Ancak hastalarımızın bu konuda tereddütleri olduğu yapılan anket çalışmalarında tespit edilmiştir (4). Tereddütlerin ortadan kalkması için daha fazla bilimsel veriye ihtiyaç vardır.

Farklı teknolojiler ile üretilen m-RNA, viral vektör ve inaktif virüs aşıları dünya genelinde uygulanmaktadır. Ülkemizde de m-RNA (Pfizer/BNT162b2) aşısı ve inaktif (Sinovac/CoronaVac) aşı yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak aşıların epilepsi hastaları üzerindeki etkisi hakkındaki veriler henüz yetersizdir. İlaça dirençli epilepsi (İDE) hastaları üzerinde ise veriye ulaşılamamıştır. Literatürde mRNA ve viral vektör aşıları sonrasında status gelişen olgular dahi bildirilmiştir (10,11).

Çalışmamızın amacı İDE olan veya olmayan epilepsi hastalarının COVID-19 aşılarının farklı tipleri ve/veya enfeksiyonu sonrasında nöbet sıklığındaki değişimleri araştırmaktır. Ayrıca, COVID-19 aşılarının epilepsi hastaları için diğer aşılarından farklı olup olmadığını incelemektir. Çalışmamız epilepsi hastalarında COVID-19 aşılarının ve enfeksiyonunun etkisi konusunda bilimsel verilerin oluşması için katkı sağlayacaktır.

YÖNTEM

Katılımcılar ve Çalışma Tasarımı

Yaklaşık bin iki yüz epilepsi tanılı hastamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğimizde takip edilmektedir. Hastalarımız takibe alındıklarından itibaren her sayfasında ayrı bir ayın bulunduğu ve ayın her günü için farklı küçük kutucuklar içeren nöbet günlüğü verilmektedir. Nöbet günlükleri hastalar takibe geldikçe incelenmekte ve yıllık olarak yenilenmektedir.

Çalışmamıza kliniğimizde epilepsi nedeniyle takipli, 18 yaş ve üstü, daha önceden kendi tercihlerine göre COVID-19 aşısı olan, düzenli takiplere gelen ve nöbet günlüklerini tutan, katılımcı olmayı kabul eden, Şubat ve Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran 307 hasta dâhil edildi. Hastalarımızdan onam alarak, poliklinik ziyaretleri sırasında demografik verilerini (yaş, cinsiyet, eğitim durumları, telefon numarası, epilepsi başlangıç yaşı, boy, kilo, özgeçmişlerindeki hastalıkları, geçirdikleri travmalar ve ameliyatlar) kullandıkları ilaçları, COVID-19 enfeksiyonu

geçirme durumlarını, COVID-19 aşısı tercihlerini [m-RNA (Pfizer/BNT162b2) ya da inaktif (Sinovac/CoronaVac)], doz sayısını, oldukları tarihleri ve aylık nöbet sıklıklarındaki değişimleri sorgulayan bir anket formu doldurmaları istendi. Nöbet sıklıkları COVID-19 enfeksiyonun geçirilmesinden ve aşısının ilk dozunun uygulamasından bir yıl öncesindeki ve sonrasındaki dönem içerisinde değerlendirildi. Nöbet sıklıklarındaki değişiklikler aylık ve yıllık olarak nöbet günlüklerinden, hasta anketlerinden ve hasta dosyalarındaki takip notlarından değerlendirilerek not edildi. Nöbet sıklıklarındaki değişim [(önceki nöbet sıklığı/sonraki nöbet sıklığı)-1]×100 (12) formülü ile yüzde olarak hesaplandı ve %50 ve üzerindeki artışlar sınır değer olarak kabul edildi. Çalışmamızın diğer bir amacı da, hastalar pandemi dönemi içinde COVID-19 aşısı dışında farklı bir aşı da oldular ise, bu aşılarından sonraki nöbet sıklığını da sorgulayarak, COVID-19 aşısının diğer aşılarından farklı bir etkisinin olup olmadığına dair bilgi elde etmektir. Formu doldururken mental yetersizlik veya dil bilmeme nedeniyle zorluk yaşayanlara aile üyeleri ya da hastane görevlisi tercümanlar tarafından destek sağlandı.

Hastaların klinik özellikleri, muayene bulguları, International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 sınıflamasına göre nöbet tipleri, kraniyal görüntüleme ve son 1 yıl içerisinde çekilen EEG bulguları hasta takip formlarına not edildi. Takipler poliklinik ziyaretleri sırasında ve/veya telekonferans yöntemi ile yapıldı. İzlem sırasında hastaların kendi tercihleri ile oldukları yeni doz aşılar varsa not edildi. Takip sırasında veya öncesinde COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon sırasındaki ve sonrasındaki nöbet sıklıklarındaki değişimler, status tablosu gelişimi, ANİ doz değişimleri ya da yeni ANİ ihtiyacı olup olmadığı, solunumsal sorunlar yaşama, ateş yüksekliği, hastaneyeye yatış durumları kayıt altına alındı. İki ve/veya daha fazla uygun ANİ kullanımına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayanlar İDE kabul edilerek, hastalar İDE olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. COVID-19 enfeksiyonu ve aşılarının bu iki grup arasında farklılık yaratıp yaratmadığı da araştırıldı. Eğer hastalar aynı ay içinde hem COVID-19 enfeksiyonu olmuşlar hem de aşı olmuşlar ve nöbet sıklığında artış yaşanmış ise bu artışın iki parametreye de bağlı olduğu düşünüldü. ILAE tanı klavuzuna göre epilepsi tanısı kesinleşmeyen, düzenli takiplerine gelmeyen, COVID-19 aşısı olmayan, ANİ'sini düzenli almayan veya aşılanma periyodunda ANİ dozunda düşüş yapılmış olan, uykusuzluk, stres, yorgunluk, alkol ya da madde alımı gibi tetikleyici faktörleri olan, takip sırasında psikojenik non-epileptik nöbetleri (PNES) olduğu tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden bilimsel araştırma çalışmaları onayı ve hastanemizden yerel etik kurulu onayı alınarak yapıldı (Tarih: 26/01/2022, No:18).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS istatistik (Versiyon 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel değerler olan standart sapma (SS), ortalama, minimum ve maksimum, oran, sıklık verilerin sunumu için kullanıldı. Ki-kare (χ^2) testi iki grup arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılması için kullanıldı ve sürekli değişkenler uygunluğa göre Student's t-test (parametrik) veya Mann-Whitney U test (parametrik olmayan) ile karşılaştırıldı. Aşılanmadan önceki ve sonraki tekrarlayan analizler paired-samples t-test ile değerlendirildi. COVID-19 aşılanmasından sonra nöbet sıklığında artış olan hastalarda etkileyici faktörlerin (yaş, cinsiyet, epilepsi tanısı, epilepsi tanısı süresi, epileptik nöbet tipi ve monoterapi/politerapi gibi) değerlendirilmesinde ikili (binary) lojistik regresyon analizi ileri: LR basamaklı yöntem kullanıldı. P değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza COVID-19 aşısı olmuş, yaş ortalaması 42,62±14,74 olan 307 epilepsi hastası dâhil edildi. Hastaların 151'i (%49,2) kadın, 156'sı (%50,8) erkekti. Hipertansiyon (%18,2) en sık saptanan komorbid durumdu.

Tablo 1. Epilepsi hastalarının demografik ve klinik verileri

	Epilepsi hastaları (n=307)	(%)
Kadın/Erkek	151/156	49,2/50,8
Yaş (yıl)(± sd)	42,62±14,74	
VKİ (kg/m ²)(± sd)	26,16±4,77	
Epilepsi tanı süresi (yıl) (± sd)	19,64±13,76	
Nöbet sıklığı	2,70 (0-30)	
≤1 (yıl)	94	30,6
>1 (yıl)	106	34,5
>1 (ay)	70	22,8
>1 (hafta)	27	8,8
>1 (gün)	10	3,3
Epilepsi tipi		
Fokal	98	31,9
Jeneralize	111	36,2
Kombine	98	31,9
İlaça dirençli epilepsi	93	30,3
MRG		
Normal	201	65,5
Anormal	106	34,5
EEG		
Normal	219	71,3
Anormal	88	28,7
ANİ sayısı		
Monoterapi	178	58
Politerapi (2≥)	129	42
COVID-19 geçirme durumu		
Evet	97	31,6
Hayır	210	67,4
COVID-19 aşı tipi		
mRNA aşısı	205	66,8
İnaktive aşı	53	17,3
mRNA aşısı + inaktive aşı	49	16,0

ANİ: Antinöbet ilaç; EEG: Elektroensefalografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; sd: Standart deviasyon; VKİ: Vücut kitle indeksi.

Doksan altı (%31,3) hastada fokal nöbet, %36,2 hastada jeneralize nöbet mevcuttu. Fokal nöbetler içinde farkındalığın olmadığı fokal nöbetler (%41,4) en sık görülen tipti. 88 (%28,7) hastanın son 1 yıl içinde çekilmiş EEG'sinde epileptiform aktivite izlendi. 178 (%58) hasta monoterapi altındaydı. En sık kullanılan ANİ'ler levetirasetam (%49,8), valproik asit (%31,6) ve karbamazepin (%31,3) iken, en az kullanılan ANİ'ler zonisamid (%2) ve pregabalin (%2) idi. Epilepsi hastalarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

COVID-19 PCR pozitifliği 307 epilepsi hastasından 97'sinde (%31,6) saptandı. Bu hastaların 29'unda (%29,9) COVID-19 geçirdikleri sırada nöbet sıklığında artış kayıt edilirken bu artış ile demografik bulgular arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$). COVID-19 enfeksiyonu sırasında nöbet artışı yaşama durumu ile en son olunan COVID-19 aşısı dozundan sonraki geçen süre arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir. COVID-19 sırasında nöbet artışı yaşamayan hastaların istatistiksel olarak anlamlı kısmı monoterapi almaktaydı (OR=2,64; %95 CI: 1,08-6,47; $p=0,033$). Hastaların 11'inde (%3) COVID-19 pnömonisi gelişirken, 8'i hastaneye yatırılarak takip edildi. Hiçbir hastada mekanik ventilatör ihtiyacı veya exitus olmadı. Veriler incelendiğinde COVID-19 aşısı sonrasındaki ilk 3 ay içinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren 19 hasta olduğu, bunlardan sadece ikisinde pnömoni geliştiği ve bu iki hastanın da aşı oldukları aynı ay içinde enfekte oldukları görüldü. Aşı sonrası 2 ve 3. aylarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların hiçbirinde pnömoni

gelişmediği saptandı. COVID-19 pnömonisi gelişen diğer dokuz epilepsi hastası ise COVID-19 enfeksiyonunu ya aşı olmadan önce ya da aşından 3 ay veya daha uzun süre sonra olmuştu. COVID-19 pnömonisi olan epilepsi hastaları ile ilgili veriler Tablo 3'te verilmiştir.

Hastaların 204'ü (%66,4) sadece mRNA, 54'ü (%17,6) sadece inaktive, 49'u (%16) ise her iki tip COVID-19 aşısını kendi tercihleri ile oldukları saptandı. Hastalarımıza toplam 211 doz inaktive, 543 doz mRNA aşısı uygulanmıştı. Aşılar öncesi ve sonrası ortalama nöbet sıklığı sırasıyla yılda $2,70\pm 5,19$ ve $3,20\pm 5,82$ bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($t=-4,23$, $p<0,001$). Aşılar sonrasında toplam 51 (%16,6) hastada aylık nöbet sıklığında artış gözlenirken, bunun 42'sinin (%16,4) mRNA, dokuzunun (%8,9) inaktive aşılar sonrasında olduğu bulundu. Aylık nöbet sıklığında artış açısından aşılar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Aşı tipi ayırmaksızın tüm hastaların son 1 yıl içindeki EEG'lerinde anormallik saptananlarında, aşı sonrası anlamlı olarak daha fazla nöbet sıklığında artış gözlemlendi (OR=0,41; %95 CI: 0,22-0,77; $p=0,005$). Ayrıca mRNA aşısı sonrasında nöbet artışı olanlar ile son bir yıl içinde EEG anormallliği bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (OR=2,35; %95 CI: 1,21-4,57; $p=0,012$). İlaça dirençli epilepsi olan hastalarda mRNA aşısı sonrasında aylık nöbet sıklığı istatistiksel olarak anlamlı artarken (OR=0,46; %95 CI: 0,24-0,47; $p=0,025$), inaktive aşılarından sonraki nöbet artışı istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,542$). İnaktive aşı olan fokal epilepsi hastalarının hiçbirinde nöbet sıklığında artış izlenmedi ($p=0,021$). COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları sonrasındaki nöbet artışları ile klinik özellikler arasındaki ilişki Tablo 4'te sunulmuştur.

Pandemi sürecinde 28 (%9,1) hastamızın COVID-19 aşıları dışındaki diğer aşılarından da oldukları anketteki verilerden öğrenildi. Bu aşıların 12'si (%3,9) H. influenza, 10'u (%3,3) tetanoz, dördü (%1,3) pnömokok, ve ikisi (%0,7) kuduz aşısı idi. Diğer aşılar sonrasında da yedi (%25) epilepsi hastasının aylık nöbet sıklığında artış olduğu gözlemlendi. Diğer aşılar sonrasındaki nöbet artışı oransal olarak COVID-19 aşılarına göre yüksek olsa da, nöbet artış riski açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$).

COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları sonrasında görülen nöbet artışı ile ANİ'ler arasındaki ilişki Tablo 5'te gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu geçirip nöbet artışı olan hastaların %41,4'ü karbamazepin, %58,6'sı levetirasetam, %13,8'i valproik asit kullanıyordu. Ancak COVID-19 enfeksiyonu sonrasında görülen nöbet artışları ile kullanılan ANİ tipleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). mRNA aşısı sonrası nöbet sıklığında artış olan hastaların %59,5'i levetirasetam, %40,5'i de karbamazepin kullanıyordu. Benzer olarak mRNA aşısı sonrası nöbet sıklığında artış olan hastalar ile kullandıkları ANİ türleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki gösterilemedi. İnaktive aşılar sonrasında nöbet sıklığı artışı olan dokuz hastanın 8'inde (%88,9) levetirasetam kullanımı mevcuttu. Ayrıca inaktif aşı sonrası nöbet artışı olan hiçbir hastada karbamazepin kullanımı yok iken, 2 (%22) hastanın valproik asit kullandığı görüldü.

TARTIŞMA

Tek merkezli, gözlemsel çalışmamız, COVID-19 aşıları, enfeksiyonu ve diğer aşıları takiben epilepsili bireylerin yaşadığı nöbet sıklığındaki artış hakkında önemli veriler sağlamaktadır. Sunulan demografik veriler, üçüncü basamak epilepsi merkezimizin popülasyonunu yansıtmaktadır.

COVID-19 virüsü de diğer nörotropik virüsler gibi epileptik nöbetlere neden olabilir. Enfeksiyon sırasında proinflatuar sitokinlerde masif şekilde artış ve sitokin fırtınası olur. Bu sitokinler kan beyin bariyerinden geçer, hem nöronlarda hem de glial hücrelerde bulunan anjiyotensin konvertan enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak virüsün beyne penetre olmasını sağlar. Sonuçta glutamat ve aspartat seviyeleri artarken, gama amino bütirik asit konsantrasyonları azalır. Ayrıca çok sayıda iyon

Tablo 2. COVID-19 enfeksiyonu sırasında nöbet artışı olan epilepsi hastaları ile aşının son dozundan sonra geçen süre arasındaki ilişki

	Aşı Tipi*	Aşı öncesi COVID-19 enfeksiyonu olma durumu	COVID-19 enfeksiyonu geliştiği sırada son aşı dozunun üzerinden geçen süre	COVID-19 enfeksiyonu öncesi olunan aşı dozu sayısı
Hasta 1	mRNA	Hayır	184 gün	2
Hasta 2	mRNA	Evet		0
Hasta 3	İnaktive	Hayır	143 gün	1
Hasta 4	mRNA	Hayır	158 gün	2
Hasta 5	mRNA	Evet		0
Hasta 6	İnaktive	Evet		0
Hasta 7	İnaktive	Hayır	9 gün	4
Hasta 8	mRNA	Evet		0
Hasta 9	mRNA	Hayır	157 gün	2
Hasta 10	mRNA	Evet		0
Hasta 11	mRNA	Hayır	182 gün	2
Hasta 12	İnaktive	Hayır	191 gün	2
Hasta 13	mRNA	Hayır	100 gün	2
Hasta 14	mRNA	Hayır	95 gün	2
Hasta 15	mRNA	Evet		0
Hasta 16	İnaktive	Hayır	80 gün	2
Hasta 17	mRNA	Evet		0
Hasta 18	mRNA	Hayır	25 gün	4
Hasta 19	İnaktive	Hayır	202 gün	2
Hasta 20	mRNA	Evet		0
Hasta 21	mRNA	Evet		0
Hasta 22	mRNA	Evet		0
Hasta 23	mRNA	Hayır	171 gün	2
Hasta 24	mRNA	Evet		0
Hasta 25	mRNA	Hayır	7 gün	3
Hasta 26	İnaktive	Hayır	227 gün	3
Hasta 27	mRNA	Hayır	198 gün	2
Hasta 28	mRNA	Hayır	183 gün	1
Hasta 29	mRNA	Hayır	218 gün	1

İnaktive aşı: Sinovac; mRNA aşısı: Pfizer/BNT162b.

Tablo 3. COVID-19 pnömonisi olan epilepsi hastalarının klinik ve demografik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Epilepsi tanı süresi (yıl)	Epilepsi tipi	ANI sayısı	Son 1 yıl içinde çekilen EEG	İDE	Aşı tipi	Aşının son dozundan sonra geçen süre veya aşı öncesi COVID-19 enfeksiyonu olma durumu	COVID-19 enfeksiyonu sırasında hastaneye yatış	Nöbet sıklığında artış
Hasta 1	36	K	25	JTK, miyoklonik	1	Normal	Hayır	mRNA	165 gün sonra	Hayır	Hayır
Hasta 2	52	E	35	FBF	3	Normal	Evet	mRNA	Aşı öncesi	Hayır	Hayır
Hasta 3	56	K	30	FBF	1	Normal	Hayır	İnaktive	Aşı öncesi	Evet	Evet
Hasta 4	65	E	13	FBF	2	Anormal	Hayır	İnaktive	9 gün sonra	Evet	Evet
Hasta 5	46	E	35	FBF, SJTK	3	Anormal	Evet	mRNA	101 gün sonra	Evet	Evet
Hasta 6	50	K	40	FBF	1	Normal	Hayır	İnaktive	Aşı öncesi	Evet	Evet
Hasta 7	20	E	20	JTK	5	Normal	Evet	İnaktive	Aşı öncesi	Evet	Hayır
Hasta 8	51	E	32	FBF, SJTK	2	Normal	Evet	mRNA	184 gün sonra	Evet	Hayır
Hasta 9	44	K	20	JTK	1	Anormal	Hayır	mRNA	28 gün sonra	Hayır	Hayır
Hasta 10	37	K	36	JTK	3	Normal	Evet	İnaktive	Aşı öncesi	Hayır	Hayır
Hasta 11	39	K	31	FBF, SJTK	2	Normal	Hayır	mRNA	218 gün sonra	Evet	Evet

ANI: Antinöbet ilaç; EEG: Elektroensefalografi; FBF: Farkındalığın bozulduğu fokal nöbet; İDE: İlaça dirençli epilepsi; JTK: Jeneralize tonik klonik; SJTK: Sekonder jeneralize tonik klonik.

Tablo 4. COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve aşıları sonrasında nöbet sıklığında artış olması durumu ile klinik parametreler arasındaki ilişki

	COVID-19 enfeksiyonu sırasında			mRNA aşısı sonrasında			İnaktive aşı sonrasında		
	Aylık nöbet sıklığında artış olması		p	Aylık nöbet sıklığında artış olması		p	Aylık nöbet sıklığında artış olması		p
	Evet	Hayır		Evet	Hayır		Evet	Hayır	
MRG anormalitesi (%)	13 (44,8)	26 (38,2)	0,544	17 (40,5)	71 (33,2)	0,363	4 (44,4)	29 (30,5)	0,305
EEG anormalitesi (%)	10 (34,5)	12 (17,6)	0,070	19 (45,2)	55 (25,7)	0,011*	4 (44,4)	23 (24,2)	0,175
Nöbet tipi (%)									
Fokal	12 (41,4)	23 (33,8)	0,478	13 (31)	69 (32,2)	0,870	0	35 (36,8)	0,021*
Jeneralize	7 (22,6)	24 (35,3)	0,281	12 (28,6)	78 (36,4)	0,328	5 (55,6)	33 (34,7)	0,189
Kombine	10 (34,5)	21 (30,9)	0,728	17 (40,5)	67 (31,3)	0,247	4 (44,4)	27 (28,5)	0,259
ANİ sayısı (%)									
Monoterapi	11 (37,9)	42 (61,8)	0,031*	20 (47,6)	133 (62,1)	0,079	4 (44,4)	60 (63,2)	0,270
Politerapi (2≥)	18 (62,1)	26 (38,2)	0,053	22 (52,4)	81 (37,9)	0,058	5 (55,6)	35 (36,8)	0,226
İlaça dirençli epilepsi (%)	14 (48,3)	20 (29,4)	0,075	19 (45,2)	59 (27,6)	0,023*	3 (33,3)	23 (34,2)	0,399

ANİ: Antinöbet ilaç; EEG: Elektroensefalografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

*Değişkenler için χ^2 testi kullanılmıştır. P değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 5. COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve aşıları sonrasında nöbet sıklığında artış olması durumu ile antinöbet ilaçlar arasındaki ilişki

ANİ türleri	COVID-19 enfeksiyonu sırasında			mRNA aşısı sonrasında			İnaktive aşı sonrasında		
	Aylık nöbet sıklığında artış olması		p*	Aylık nöbet sıklığında artış olması		p*	Aylık nöbet sıklığında artış olması		p*
	Evet	Hayır		Evet	Hayır		Evet	Hayır	
KBZ (%)	12 (41,4)	22 (32,4)	0,394	17 (40,5)	79 (29,8)	0,166	0	96 (32,2)	0,032
OKS (%)	0	1 (1,5)	0,701	1 (2,4)	2 (0,8)	0,358	1 (11,1)	2 (0,7)	0,086
LEV (%)	17 (58,6)	33 (48,5)	0,363	25 (59,5)	128 (48,3)	0,177	8 (88,9)	145 (48,7)	0,018
VPA (%)	4 (13,8)	21 (30,9)	0,078	10 (23,8)	87 (32,8)	0,243	2 (22,2)	95 (31,9)	0,539
LTG (%)	7 (24,1)	7 (10,3)	0,075	7 (16,7)	28 (10,6)	0,248	0	35 (11,7)	0,275
TPM (%)	2 (6,9)	3 (4,4)	0,612	2 (4,8)	12 (4,5)	0,595	0	14 (4,7)	0,653
LKZ (%)	7 (24,1)	8 (11,8)	0,110	8 (19)	31 (11,7)	0,184	2 (22,2)	37 (12,4)	0,320
ZNS (%)	0	4 (5,9)	0,235	0	6 (2,3)	0,410	0	6 (2,0)	0,835
FEN (%)	1 (3,4)	3 (4,4)	0,655	1(2,4)	11(4,2)	0,582	0	12 (4,0)	0,695
PGB (%)	0	0		0	6 (2,3)	0,410	1 (11,1)	5 (1,7)	0,165
FB (%)	2 (6,9)	3 (4,4)	0,472	2 (4,8)	14 (5,3)	0,622	0	16 (5,4)	0,614
BDZ (%)	0	3 (4,4)	0,340	0	8 (3,0)	304	0	8 (2,7)	0,786

ANİ: Antinöbet ilaç; BDZ: Benzodiazepin; FB: Fenobarbital; FEN: Fenitoin; KBZ: Karbamazepin; LEV: Levetirasetam; LKZ: Lakozamid; LTG: Lamotrijin; OKS: Okskarbazepin; PGB: Pregabalin; TPM: Topiramet; VPA: Valproik asit; ZNS: Zonisamid.

**Değişkenler için χ^2 testi kullanılmıştır. P değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

kanalı da etkilenir ve bu da hipereksitabilitede artışa neden olur. Böylece epileptik nöbetler tetiklenebilir (13). Literatürdeki bulgulara benzer şekilde, çalışmamızda da 97 (%31,6) epilepsi hastasında COVID-19 PCR pozitifliği saptanırken, bunların 29'unda (%30,2) COVID-19 geçirdikleri ay içerisinde nöbet sıklığında artış olduğu tespit edildi.

Fang X ve ark.'ın 290 hastayı inceledikleri çalışmada 40 hastanın COVID-19 aşıları sonrası 14 gün içinde nöbetlerinin olduğunu, 250 hastanın ise nöbetsiz kaldığını bildirmişlerdir. Aşı öncesi son üç ay içinde EEG'si normal olan 33 hastanın 32'sinin aşı sonrası da nöbetsiz kaldığını saptamışlar ve aşı öncesi son üç ayda EEG'si normal olan hastaların daha güvenli bir şekilde aşı olmaya teşvik edilebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca aşılanma döneminde ANİ azaltılmasından kaçınılması gerektiğini, ilaçsız ve nöbet kontrolü iyi olan hastaların EEG sonuçları anormal aşılanma döneminde ilaç kullanmalarını önermişlerdir (14). Çalışmamızda da aşılanma sonrasında, aşı tipi ayırmaksızın toplam 51 (%16,6) hastada aylık nöbet sıklığında artış gözlenirken, bu oran mRNA aşısı sonrasında %16,4, inaktive aşıları sonrasında %8,9 idi. Ayrıca hem tüm grupta aşı tipi fark etmeksizin, hem de mRNA grubunda son 1 yıl içinde çekilen EEG'leri anormal olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı aşı sonrası nöbet artışı yaşandığı saptanmıştır.

Özdemir H ve ark., 178 epilepsi hastasının COVID-19 aşısı olmadan önceki, iki aşı dozu arasındaki ve aşılanmadan sonraki nöbet sıklıklarının ortalamasını araştırmışlar ve anlamlı farklılık bulamamışlardır. Aşılanmadan sonra nöbet sıklığı artan az sayıda hasta olduğunu, bu nedenle aşıların faydalarının daha ağır bastığını düşünmüşlerdir (15). Çalışmamızda da aşılar öncesi ortalama nöbet sıklığı yılda 2,70±5,19 iken, aşılar sonrasında 3,20±5,82 olarak artış göstermiştir. Ancak COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki nöbet artışı, aşılarına göre oransal olarak daha fazla saptanmıştır ve COVID-19 aşıları ile diğer aşılar benzer oranda nöbet artışına neden olmuştur. Sonuç olarak COVID-19 aşılarının güvenli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hiçbir hastamızda mekanik ventilatör ihtiyacı olmaması ve hiç exitus görülmemesi tüm hastalarımızın aşılanmasıyla bağlantılıdır. Ek olarak aşılar sonrasında 2. ve 3. aylarda COVID-19 enfeksiyonu ile karşılaşıldığında hiçbir hastada pnömoni olmaması, aşıların bu aylarda koruyucu etkisinin en yüksek düzeyde olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda İDE hastalarında m-RNA aşısı sonrası aylık nöbet sıklığı anlamlı olarak artarken (p=0,023), inaktive aşı olanlarda bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Benzer şekilde önceki çalışmalarda yüksek nöbet sıklığı olan epilepsili bireylerin, aşılandıktan sonra ateş yüksekliğine neden olan enflamatuvar faktörlerin proktojenik etkilerine

bağlı olarak nöbetlerinde kötüleşme yaşadıkları bildirildi (16). İnterferon gama sitokrom P450 enzimlerinin üretiminde düşmeye neden olabilmektedir (17). Ayrıca ANİ'ler ile anti-COVID-19 tedaviler (antiviral ve immün tedaviler) arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç ilişkili toksisite, tedavi başarısızlığı, yan etkiler ve nöbet sıklığında artış gibi problemlere neden olabilir. Antiviral kullanan hastalarda ilave doz lamotrijin ve VPA dozları gerekebilir veya CBZ toksisitesi gelişebilir. Çalışmamızda CBZ'de %35,3, LEV'de %34,0 ve VPA kullananlarda %20 oranında aşılar sonrası nöbet artışı izlendi, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Antinöbet ilaçlar COVID-19 aşıları ile etkileşmektedir (19,20). Daha önce influenza aşısı sonrasında, interferon gama ile etkileştiği bilinen ve hepatik CYP3A4 ile metabolize olan karbamazepinin toksisitesi gelişen bir vaka bildirilmiştir (21). Fenitoin, interferon gama seviyesinden pek etkilenmeyen CYP 2C9 ve CYP 2C19 ile büyük oranda metabolize olduğundan, karbamazepine göre daha az etkilenmektedir. Ancak yine de influenza aşısından sonra fenitoin, CBZ ve fenobarbital düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (19,20,22). Çalışmamızda da mRNA aşısı sonrası nöbet sıklığında artış olan hastalar ile ANİ türleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki gösterilememiştir. İnaktive aşılar sonrasında nöbet sıklığı artışı olan hastaların %88,9'unda levitirasetam kullanımı olduğu saptanmıştır ancak hasta sayısı bu konuda yorum yapmak için yetersizdir ve bu durum hasta popülasyonumuzda en sık kullanılan ANİ'nin levitirasetam olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca inaktif aşı sonrası nöbet artışı olan hiçbir hastada karbamazepin kullanımı yok iken, 2(%22) hastanın valproik asit kullandığı görüldü. COVID-19 aşıları sonrası serum ANİ düzeylerindeki değişimi inceleyen henüz yeterli araştırma yoktur. COVID-19 enfeksiyonu sırasında gelişen sitokin fırtınası ANİ'lerin düzeylerinin daha ciddi etkilenmesine neden olabilir. Bu nedenle aşılar ve ANİ'lerin etkileşimi konusundaki çekinceler epilepsi hastalarının aşı olma konusunda endişe duymasına neden olmamalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan ilki tek merkezli olmasıdır. İkinci olarak anketteki nöbet sıklıklarının hastaların kendileri tarafından bildirilmesi nedeniyle bazı sonuçlar hasta bağımlıdır. Üçüncüsü engelli epilepsi hastalarının anket sorularını yanıtlamaları için bakım verenlerinden destek alınması nedeniyle, bu hastaların bazı nöbetleri gözden kaçmış olabilir. Dördüncüsü pandemi dönemi boyunca, COVID-19 dışı aşı olan epilepsili bireylerin sayısı azdır. Çalışmamızda elde edilen veriler, genel epilepsi popülasyonundan çok, üçüncü basamak epilepsi merkezimizde izlenen özel bir grup epilepsi hastasından elde edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamız, epilepsi hastalarının COVID-19 aşısı ve enfeksiyonu sonrasında nöbet sıklıklarındaki değişiklikler konusunda literatüre dikkate değer veriler sunmaktadır.

Sonuç olarak, epilepsi hastalarının, COVID-19 enfeksiyonu geçiren %29,9'unun, mRNA aşısı sonrasında %16,4'ünün, inaktif aşılar sonrasında %8,9'unun, pandemi döneminde diğer aşıları (pnömokok, grip, tetanoz, kuduz) olanların da %25'inin nöbet sıklığında artış gözlemlendi. Bu durumda COVID-19 enfeksiyonu geçirmenin nöbet sıklığında artış yaşanması açısından, aşısını olmaya göre daha yüksek riskli olduğu ve COVID-19 aşıları sonrası görülebilen nöbet artışı oranının diğer aşılarından anlamlı bir farklılık göstermediği düşünüldü.

Etik Komite Onayı: Çalışma Helsinki Deklarasyonu etik ilkelerine göre yapılmıştır. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 26/01/2022, No: 18).

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ÖÖ, PO; Tasarım- ÖÖ; Denetleme- ÖÖ, PO; Kaynaklar- ÖÖ, PO; Malzemeler- ÖÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ÖÖ; Analiz ve/veya Yorum- ÖÖ, PO; Literatür Taraması- ÖÖ; Yazıyı Yazan- ÖÖ, PO; Eleştirel İnceleme- ÖÖ, PO.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma için kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki kuruluşlardan herhangi bir destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. von Wrede R, Pukropski J, Moskau-Hartmann S, Surges R, Baumgartner T. COVID-19 vaccination in patients with epilepsy: first experiences in a German tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108160. [Crossref]
2. Alkhotani A, Siddiqui MI, Almunshari F, Baothman R. The effect of COVID-19 pandemic on seizure control and self-reported stress on patient with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107323. [Crossref]
3. Huang S, Wu C, Jia Y, Li G, Zhu Z, Lu K, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2020;61:1884-1893. [Crossref]
4. Puteikis K, Mameniškienė R. Factors Associated with COVID-19 Vaccine Hesitancy among people with epilepsy in Lithuania. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4374. [Crossref]
5. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2016;131:211-234. [Crossref]
6. Asadi-Pooya AA, Emami A, Akbari A, Javanmardi F. COVID-19 presentations and outcome in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2021;143:624-628. [Crossref]
7. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Pons-Pons G, Castro-Sánchez MV, Serrano-Castro PJ. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology.* 2020;95:1417-1425. [Crossref]
8. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016;15:106-115. [Crossref]
9. Asadi-Pooya AA, Sahraian A, Badv RS, Sahraian MA. Physicians' opinions on the necessity of COVID-19 vaccination in patients with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2021;23:485-489. [Crossref]
10. Aladdin Y, Shirah B. New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Neuroimmunol.* 2021;357:577629. [Crossref]
11. Šin R, Štruncová D. Status epilepticus as a complication after COVID-19 mRNA-1273 vaccine: a case report. *World J Clin Cases.* 2021;9:7218-7223. [Crossref]
12. Wiebe S. Seizure control as an indicator of therapeutic usefulness. *Can J Neurol Sci.* 2000;27:S97-S105. [Crossref]
13. Heuser K, Berger TC, Henning O, Svalheim S, Sibeko JM, Nakken KO, et al. COVID-19 and epilepsy. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2021;141. [Crossref]
14. Fang X, Qiao S, Zhang R, Tingting Y, Zhihao W, Qingxia K, et al. Effect of COVID-19 vaccination on seizures in patients with epilepsy: a multicenter, retrospective study. *Research Square. Shandong University Qilu Hospital* <https://orcid.org/0000-0002-9982-1065>. [Crossref]
15. Özdemir HN, Dere B, Gökçay F, Gökçay A. Are COVID-19 vaccines safe for people with epilepsy? A cross-sectional study. *Neurol Sci.* 2022;43:3489-3496. [Crossref]
16. Romozzi M, Rollo E, Quintieri P, Dono F, Evangelista G, Consoli S, et al. Impact of COVID-19 vaccine on epilepsy in adult subjects: an Italian multicentric experience. *Neurol Sci.* 2022;43:4627-4634. [Crossref]
17. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: updated evidence and narrative review. *Epilepsy Behav.* 2021;116:107785. [Crossref]
18. Firat O, Yalçın N, Demirhan K. COVID-19 & antiepileptic drugs: should we pay attention? *Seizure.* 2020;80:240-241. [Crossref]
19. Lopez-Garcia MA, Fera-Romero IA, Fernando-Serrano H, Escalante-Santiago D, Grijalva I, Orozco-Suarez S. Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism. *Front Biosci (Elite Ed).* 2014;6:377-386. [Crossref]
20. Kow CS, Hasan SS. Potential interactions between COVID-19 vaccines and antiepileptic drugs. *Seizure.* 2021;86:80-81. [Crossref]
21. Robertson Jr WC. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatr Neurol.* 2002;26:61-63. [Crossref]
22. Carnovale C, Raschi E, Leonardi L, Moretti U, De Ponti F, Gentili M, et al. No signal of interactions between influenza vaccines and drugs used for chronic diseases: a case-by-case analysis of the vaccine adverse event reporting system and vigibase. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17:363-381. [Crossref]