



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARINDA
KORPUS KALLOZUMUN MORFOMETRİK ÖLÇÜMLERİ VE
HASTALIK SEYRİNDE PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. mmühanı EĞİLMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARINDA
KORPUS KALLOZUMUN MORFOMETRİK ÖLÇÜMLERİ VE
HASTALIK SEYRİNDE PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Ümmühanı EĞİLMEZ

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Selda KESKİN GÜLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin tecrübe ve bilgileriyle beni yetiştiren değerli hocalarım Prof. Dr. Tahir Kurtuluş Yoldaş ve Prof. Dr. Levent Ertuğrul İnan'a,

Çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Selda Keskin Güler'e,

Her daim destekleri ile yaşamın her anında yanımda olan Figen Kılıç, Sena Dilek'e,

Çalışmamın istatistik aşamasında destek olan Mediha Kına'ya,

Her zaman uyum içinde çalıştığımız kliniğimiz uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve personeline,

Beni sevgiyle, özveriyle yetiştiren, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli aileme,

Hep yanımda olan, beni destekleyen değerli eşim Alp Eren Eğilmez'e, en kıymetli varlığım, kızım Tomris İlke Eğilmez'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümmühanı Eğilmez

Mart, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİLEPSİ	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Tanım	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Patofizyoloji.....	6
2.1.6. Sınıflandırma	6
2.1.7. Epileptogenez	10
2.1.8. Tedavi	12
2.2. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ	19
2.2.1. Tarihçe	19
2.2.2. Epidemiyoloji	20
2.2.3. Etiyoloji	21
2.2.4. Patogenez.....	22
2.2.5. Klinik	24
2.2.5.1 Başlangıç yaşı.	24

2.2.5.2 Miyoklonik jerkler	24
2.2.5.3 Jeneralize tonik-klonik nöbetler	25
2.2.5.4 Absans nöbetler	25
2.2.6. Nöbet Uyarıları	26
2.2.7. Tanı	27
2.2.7.1 Fizik ve nörolojik muayene	27
2.2.7.2 EEG	28
2.2.7.3 Görüntüleme	31
2.2.8. Ayırıcı Tanı	32
2.2.9. Bilişsel Fonksiyonlar	34
2.2.10. Tedavi	35
2.2.11. Prognoz	37
2.3. KORPUS KALLOZUM	37
2.3.1. Korpus Kallozum Anatomisi	39
2.3.2. Korpus Kallozum Gelişimi	42
2.3.3. Korpus Kallozum Morfolojisi	43
2.3.4. Korpus Kallozum Beslenmesi	44
2.3.5. Korpus Kallozum Fonksiyonu	44
2.3.6. Korpus Kallozum ve Epilepsi	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. GEREÇ	49
3.2. YÖNTEM	49
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	62

6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72
8. ÖZGEÇMİŞ	89
9. EKLER.....	90
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	90



KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
SUDEP	: Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm
ILAE	: International League Against Epilepsy
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
EEG	: Elektroensefalografi
BPN	: Basit Parsiyel Nöbet
KPN	: Kompleks Parsiyel Nöbet
SJN	: Sekonder Jeneralize Nöbet
NMDA	: N- metil D-aspartat
AMPA	: alfa amino 3-hidroksi 5-metil 4-izoksazol propionik asit
SV2A	: Sinaptik Vezikül Protein 2A
LEV	: Levetirasetam
VPA	: Valproik Asit
LTG	: Lamotrijin
TPR	: Topiramet
ZNS	: Zonisamid
IJE	: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
MJ	: Miyoklonik Jerk
JTKN	: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
EJM	: Epilepsy Juvenile Myoclonic
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single- Photon Emission Computed Tomography)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
NAA	: N-asetil Aspartat

cBZ	: Santral Benzodiazepin
ÇAE	: Çocukluk Çağı Absans Epilepsi
PME	: Progresif Miyoklonik Epilepsi
VEM	: Video EEG Monitorizasyon
FPY	: Fotoparoksizmal Yanıt
JAЕ	: Juvenil Absans Epilepsi
CC	: Korpus Kallozum
A-P	: Anterior-Posterior
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
VBM	: Voxel Tabanlı Morfometri
DTI	: Difüzyon Tensör İnceleme
FA	: Fraksiyonel Anizotropi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Etiyolojilerine göre epilepsi sınıflandırması	5
Tablo 2. Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu	7
Tablo 3. Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması.....	8
Tablo 4. 2017 ILAE nöbet tiplerinin sınıflandırılması	9
Tablo 5. Eski ve yeni AEİ'ler.....	14
Tablo 6. AEİ'lerin etki mekanizması, metabolizma ve yan etkileri.....	16
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımlarının karşılaştırılması	52
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	53
Tablo 9. Hasta grubunda gözlenen nöbet sıklıkları	54
Tablo 10. Hasta grubunda antiepileptik tedavi ve dozları	55
Tablo 11. Hasta grubunda EEG bulguları	55
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu MRG ölçümleri ortalama değerleri±standart sapma ve P değerleri	55
Tablo 13. Yaş ve MRG'de A-P ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde ($r=0,310$) bir ilişki gözlenmiştir.	56
Tablo 14. Kadın ve erkek cinsiyette MRG ölçümleri ortalama değerleri±standart sapma ve p değerleri	57
Tablo 15. Hastalık süresi ile MRG ölçümleri incelendiğinde kolerasyon katsayısı ve p değerleri	58
Tablo 16. Hasta grubunda nöbet başlangıç yaşına göre MRG ölçümleri incelendiğinde elde edilen kolerasyon katsayısı ve p değerleri.....	58
Tablo 17. Nöbet tiplerine göre MRG ölçümleri ortalama değerleri±standart sapma ve p değerleri	59
Tablo 18. Miyokloni sıklığına göre MRG ölçümleri sayısal değerleri ve p değerleri	59

Tablo 19. JTK nöbet sıklığına göre MRG ölçümlerinin sayısal değerleri ve p değerleri	60
Tablo 20. EEG bulguları ve MRG ölçümleri ortalama değeri±standart sapma ve p değerleri	60



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Epilepsinin etiyolojik nedenlerinin dağılımı	5
Şekil 2. Epileptogenez süreci.....	12
Şekil 3. 18 yaş JME tanılı erkek hasta iktal EEG kaydında MJ'lere eşlik eden bilateral, senkron, simetrik diken yavaş dalga ve çoklu diken yavaş dalga kompleksleri.....	30
Şekil 4. JME'de çeşitli EEG paternleri	30
Şekil 5. Korpus Kallozum genel organizasyonu:.....	38
Şekil 6. MR 'da sagittal kesit. T1 MR sekansında CC görüntüsü.	40
Şekil 7. A-B: Korpus kallozum lifleri.....	41
Şekil 8. A. Korpus Kallozumun Çap Ölçümleri. B. Çalışma hastalarımızdan birine ait örnek ölçüm	50
Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı.....	53
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunda MRG ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....	56
Şekil 11. Yaş ve MRG de A-P ölçümleri arasındaki kolerasyon değerlendirilmesi..	57
Şekil 12. Kadın-erkek cinsiyette MRG ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	58
Şekil 13. Hasta grubunda EEG bulguları ile MRG ölçümlerinin karşılaştırılması....	61

ÖZET

Giriş ve Amaç: Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) yaşla ilintili idiyopatik jeneralize epilepsi sendromudur. Korpus kallozum (CC) her iki serebral hemisferi birbirine bağlayan en büyük komissural yoldur. Epilepsi hastalarında bu yolda yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Ancak JME hastalarında CC'nin morfometrik incelemesi ve hastalık ile ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada JME hastalarında CC'nin morfometrik ölçümleri ile bölgesel farklılıklar olup olmadığını ve hastalık seyrinde prognostik değerinin olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniğinde takipli JME tanılı hastalar randomize olarak seçilmiş ve herhangi bir zamanda istenmiş olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) görüntüleri üzerinden retrospektif olarak veriler toplanmıştır. Kontrol grubunda ise herhangi bir nörolojik hastalık tanısı olmayıp çeşitli nedenlerle (baş ağrısı vb.) istenen MRG görüntüleri kullanılmıştır. CC gelişimi tam olarak tamamlanmadığından 20 yaş altındakiler çalışmaya dahil edilmedi. Ölçümler rutin beyin MRG protokolünde CC'nin en iyi görüntülendiği T1 sekansı orta sagittal kesitlerden yapıldı. CC'nin en yüksek uzunluğu (A-P çapı) ölçüldü. CC 3 bölüme ayrılarak (genu, turunkus, splenium) uzun aksına dik olarak çizilen çizgi üzerinde CC yüksekliği manuel çizimle ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamız, S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniği'nce takip edilen JME tanılı hastalar arasından randomize olarak seçilen 40 kişilik hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan 20 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde yapılmıştır. Hasta grubunda yaşlar 21 ile 47 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 33,1 idi. Hastaların 28'i (%70) kadın ve 12'si (%30) erkekti. Kontrol grubunda ise yaşları 20 ile 50 arasında değişen ve yaş ortalaması 34,1 olan; 13'ü (%65) kadın, 7'si (%35) erkek 20 kişi çalışmaya alındı. CC genu, turunkus, splenium ve A-P ölçümleri sırasıyla erkeklerde; $11,1 \pm 1,7$ mm, $5,7 \pm 1,0$ mm, $10,2 \pm 1,0$ mm, $69,0 \pm 4,1$ mm; kadınlarda $11,1 \pm 1,6$ mm, $5,8 \pm 0,9$ mm, $10,1 \pm 1,6$ mm, $65,6 \pm 4,9$ mm olarak ölçülmüştür. CC A-P çapı kadınlarda daha ince saptandı ($p=0,01$). CC morfometrik ölçüm değerleri yaşa bağlı olarak incelendiğinde yaş ile CC genu,

turunkus, splenium ölçümleri arasında fark gözlenmezken, yaş ile CC A-P çapında artma olmuştur ($p=0,016$). CC genu, turunkus, splenium, A-P ölçümleri sırasıyla hasta grubunda; $10,6 \pm 1,4$ mm, $5,7 \pm 1,8$ mm, $9,9 \pm 1,5$ mm, $66,6 \pm 5,1$ mm, kontrol grubunda; $11,9 \pm 1,6$ mm, $5,8 \pm 0,8$ mm, $10,6 \pm 1,2$ mm, $66,5 \pm 4,5$ mm olarak ölçülmüştür. CC genu çapı hasta grubunda daha incedir ($p=0,002$). Çalışmamızda CC bölümlerinin morfolojik ölçüm değerleri ile hastalık süresi, başlangıç yaşı, nöbet tipi, nöbet sıklığı ve EEG bulguları arasında istatistiksel olarak anlam ilişkisi bulunmamıştır.

Tartışma: Çalışmamızda JME hastalarında CC genu ölçümlerinde azalma saptanmıştır. Bu durum nöbetler sırasında epileptik aktivite yayılımının beyaz cevherde oluşturduğu yapısal değişikliklerin bir belirtici olabilir. Nöbet oluşum mekanizması ve nöbetin doğrudan etkisi aksonal kayıp ile ilişkilendirilebilir. İdiyopatik jeneralize epilepsilerden olan JME hastalarında bu volümetrik kayıp, ortak genetik faktörlerin bir sonucu da olabilir. Ayrıca JME hastalarında CC genu bölgesi epileptik aktivitenin interhemisferik yayılımında kritik bir bağlantı görevi görüyor olabilir. Anormal nöronal şebekenin varlığını işaret eden bir bulgu olabilir. Bu hipotezin desteklenmesi için daha ileri görüntüleme teknikleri ile daha geniş hasta popülasyonunda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç: JME hastalarında kontrol grubuna göre CC genu kısmının daha ince olduğu saptandı. Çalışmamız MRG ölçümlerinin subjektif olması göz önüne alınarak ileriki çalışmalarda farklı objektif inceleme yöntemleri kullanılarak, daha geniş popülasyonlarda, genetik testler ve nöropsikolojik testlerle desteklenerek geliştirebilir. Araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular hastalığın seyrini öngörme, özellikle dirençli nöbetleri olan hastalarda uygun tedavi seçeneğini belirleme, hastalığın genetik alt yapısına ilişkin verilerle görülebilecek ek patolojiler hakkında fikir edinilmesine ve belki de semptomların oluşmadığı dönemde tanı konulabilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, juvenil miyoklonik epilepsi, korpus kallozum, genu.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) is an age-related idiopathic generalized epilepsy syndrome. Corpus callosum (CC) is the largest commissural tract, connecting two cerebral hemispheres. Structural alterations of the tract in epilepsy patients have been documented. However, there is a lack of research regarding the morphometric analysis of CC and its relation to the disease in JME patients. This study is aimed to investigate whether there are regional differences with the morphometric measurements of CC in JME patients and whether they have a prognostic value in the course of the disease.

Materials and methods: The patients with a diagnosis of JME, followed up in Outpatient Epilepsy Clinic of Neurology Clinic at S.B.U. Ankara Training and Research Hospital were randomly selected; and data was collected using Magnetic Resonance Imaging (MRI) images which were requested at any time. For the control group, MRI images requested for various reasons (headache, etc.) were used, excluding the diagnosis of any neurological disease. Since CC development was not fully completed, participants under 20 years of age were not included in the study. Measurements of midsagittal plane from a T1-weighted sequence, where CC is best visualized in routine brain MRI protocol, were acquired respectively. The maximum length of the CC (Ant.- Post. diameter) was measured. CC height was measured through manual drawing on the line drawn perpendicular to the long axis, by dividing the CC into 3 zones (genu, turuncus, splenium).

Results: Our study was carried out with a total of 60 participants, including a group of 40 randomly selected patients with the diagnosis of JME, followed up in Outpatient Epilepsy Clinic of Neurology Clinic at S.B.U. Ankara Training and Research Hospital, and a control group of 20 healthy individuals. In the experiment group, patients ranged in age from 21 to 47 and the mean age was 33,1, 28 patients were female (70%) and 12 patients were male (30%). For the control group, 20 subjects, 13 female (65%) and 7 male (35%), were included in the study; and the age ranged between 20 and 50 and the mean age was 34,1. CC genu, turuncus, splenium and A-P measurements of male participants were 11.1 ± 1.7 mm, 5.7 ± 1.0 mm, 10.2 ± 1.0 mm, 69.0 ± 4.1 mm; and it was measured as 11.1 ± 1.6 mm, 5.8 ± 0.9 mm, 10.1 ± 1.6 mm, 65.6 ± 4.9 mm for female participants, respectively. CC A-P diameter was

found to be thinner in women ($p=0.01$). When CC morphometric measurement values were examined according to age variable, no differences were found regarding age and CC genu, turuncus, splenium measurements while CC A-P diameter increased with age ($p=0.016$). CC genu, turuncus, splenium, A-P measurements were calculated as 10.6 ± 1.4 mm, 5.7 ± 1.8 mm, 9.9 ± 1.5 mm, 66.6 ± 5.1 mm in the experiment group; and 11.9 ± 1.6 mm, 5.8 ± 0.8 mm, 10.6 ± 1.2 mm, 66.5 ± 4.5 mm in the control group, respectively. CC genu diameter was thinner in the patient group ($p=0.002$). Our study did not find any statistically significant correlation between the morphological measurement values of CC zones and disease duration, age of onset, seizure type, seizure frequency and EEG findings.

Discussion: Our study concludes that a decrease in CC genu measurements was found in JME patients. This result may be an indicator of the structural changes in the white matter caused by the spread of epileptic activity during seizures. The mechanism of seizure formation and the direct effect of the seizure can be associated with axonal loss. Moreover, the volumetric loss in JME patients with idiopathic generalized epilepsy may also be the result of common genetic factors. In addition, the CC genu region may act as a critical link in the interhemispheric spread of epileptic activity in JME patients, which indicates the presence of an abnormal neuronal network. In order to support this hypothesis, studies with more advanced imaging techniques and a larger patient population are needed.

Conclusion: The CC genu part was found to be thinner in JME patients, compared to the control group. Considering the subjective nature of MRI measurements, our study can be improved by including different objective examination methods, involving genetic tests and neuropsychological tests with larger populations in future studies. The findings obtained as a result of the research may contribute to predict the course of the disease, to determine the appropriate treatment options especially for the patients with resistant seizures, to find out additional pathologies that can be related with the genetic background of the disease, and to make a diagnosis even when symptoms do not appear.

Key Words: epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, corpus callosum, genu.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) yaşla ilintili idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) sendromudur. JME, tüm İJE'li olguların %20-27'sini, tüm epilepsi olgularının ise yaklaşık %5-11'ini oluşturmaktadır. Gerçek sıklığını tespit etmek zordur. Hastalar genel olarak, ancak JTKN sonrası başvuru yaptıkları için tanı sıklıkla geç konulur ve retrospektif olarak doğrulanır. Genel popülasyondaki insidansı 1/100.000 civarlarında, prevalansı 1/10.000 ile 2/10.000 arasında bildirilmiştir.

JME İJE'ler arasında genetik yönden farklılaşan epileptik bir sendromdur. JME'de güçlü bir genetik komponent vardır. Birçok hasta izole vakalar olarak görülmekle beraber, JME kalıtsal epilepsi sendromudur ve hastaların %50-60'ında aile öyküsü mevcuttur.

Korpus kallozum (CC) her iki serebral hemisferi birbirine bağlayan en büyük komissural yoldur. Epilepsi hastalarında bu yolda yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Ancak JME hastalarında CC'nin morfometrik incelemesi ve hastalık ile ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada JME hastalarında CC'nin morfometrik ölçümleri ile bölgesel farklılıklar olup olmadığını ve hastalık seyrinde prognostik değerinin olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tarihçe

Epilepsi kelime olarak Yunancada yakalamak, kavramak, ele geçirmek anlamlarına gelen “epilambanein” eyleminden türetilmiştir. Epilepsi ile ilişkili elimizde olan en eski kayıtlar Hammurabi’nin yasalarında (M.Ö. 1750 dolayları) görülmektedir (1). Eski Yunanlılar sadece Tanrıların aklı başında bir insanı yere fırlatıp, ardından kasılmasına ve sonrasında da tekrardan eski haline dönmesine izin verebileceğini düşünerek epilepsi hastalığını kutsal olarak düşünmüşlerdir.

Epilepsi, ilk çağlardan beri bilinen bir hastalık olmakla birlikte ilk kez M.Ö. 460 yılında Hipokrat epilepsi hastalığının bahsedildiği ilk monograf olan “On the sacred disease” (Kutsal hastalık hakkında) isimli kitabında hastalığın beyinde yerleşmiş olduğunu ve kutsal olmadığını, diğer hastalıklar gibi doğadan geldiğini belirtmiş ve epilepsiye “mal caduque” ismini vermiştir (2,3). Orta çağ boyunca epileptik nöbetler mistik, dini veya büyüsel kavramlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Rönesans dönemi ile epilepsinin tıbbi bir hastalık olarak tanımlanması görüşü yaygınlaşmıştır. John Huglins Jackson, 19. yüzyılın sonlarında epilepsinin modern tanımını “sinir dokusunun ara sıra, düzensiz ve aşırı deşarjı” olarak yapmıştır (4,5).

Son yüzyılda epilepsi kavramı; çok sayıda klinisyenin deneyimlerinin birikimi, genetik, nörofizyoloji ve görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerin de katkısıyla oluşturulmuştur (6).

2.1.2. Tanım

Epilepsi, tahmin edilemeyen ve tetiklenmemiş olan nöbetlerin tekrarı ile karakterize kronik hastalık ya da hastalıklar grubudur. Nöbet, Merkezi Sinir Sistemindeki nöronların ani, hipersenkron, anormal deşarjı olarak tanımlanır. Bu tanımlama daha kapsamlı şekliyle beyin fonksiyonlarındaki geçici ve tekrarlayıcı bozuklukları kapsar. Epileptik nöbet; çoğunlukla pozitif (fokal veya jeneralize

kasılmalar, halüsinasyonlar gibi) belirtilerle ortaya çıkan, ancak bazen de negatif (çevreyle olan ilişkinin kesilmesi) belirtilerle ortaya çıkan ve motor, duyuşal, duygusal, bilişsel, otonom nöronlarda görülebilen bir semptomdur.

Nöbet, beynin etkilenen bölgesinde semptom veren geçici bir epileptik olaydır ve epilepsinin kardinal bulgusu olmasına rağmen, her nöbet epilepsi demek değildir. Bazı insanlarda sadece bir kez tetiklenmiş nöbet olabilir. Bu tip nöbetler epilepsi tanımına girmezler.

Epilepsi nöbeti, beynin geçici fizyolojik disfonksiyonu sebebiyle meydana gelir. Bir nöbet esnasında görülen klinik genellikle birkaç faktöre bağlanır; korteksin sadece belli bir bölümünün ya da geniş bir alanının nöbete katılması, nöbetin başladığı kortikal alanın fonksiyonel görevi, elektriksel iktal deşarjın beyinde yayılma paterni ve deşarjın beynin subkortikal alanlarına veya beyin sapına yayılıp yayılmaması bu faktörlerden bazılarıdır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Epilepsi en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Çalışmalar dünya çapında yaklaşık 70 milyon kadar insanı etkilediğini göstermektedir (7). Bir yılda epilepsi tanısı alan insan sayısı ise gittikçe artmakla beraber her yıl tahmini 2,4 milyon insandır (8).

Epilepsi nörolojide çocukluk ve ergenlikte en sık, ileri yaşta ise serebrovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık görülen hastalık grubu olarak kabul edilmektedir. Yaşamın ilk 20 yılında epilepsinin ortaya çıkma ihtimali yaklaşık %1 civarında olup, bu oran 75 yaşında %3'lere kadar çıkabilir. Epilepsi insidansı yaşamın ilk 20 yılında ve 65 yaşından sonra iki kez pik yapar (5). Epilepsi çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre daha sık görülür. Bütün nöbetlerin yaklaşık %75'i 20 yaş altında görülmektedir. Epilepsi nöbetlerinin en sık görülme yaşı ise 10 yaş altındadır (9).

Epilepsi görülme sıklığı düşük ve orta gelirli ülkelerde 100.000 kişide 139 iken yüksek gelirli ülkelerde bu oran 100.000 kişide 49'a düşmektedir. Kafa travması, enfeksiyon ve doğum travması epilepsinin önlenabilir nedenleri arasındadır ve

gelişmekte olan ülkelerde epilepsi görülme sıklığını artıran etmenlerdendir. Türkiye’de yapılan kısıtlı çalışmalara göre aktif epilepsi prevalansı 5-10.2/1000 ve hayat boyu epilepsi prevalansı 6-12.2/1000 olarak belirtilmiştir. Cinsiyet ve ırklar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (10).

Ailesinde epilepsi tanısı olanlarda epilepsi görülme ihtimali daha yüksektir. Eğer ebeveynlerden birinde idiyopatik epilepsi bulunuyorsa çocuktaki risk 1/25 iken, ebeveynlerden birinde semptomatik epilepsi bulunuyorsa çocuktaki risk 1/67 oranındadır. Her iki ebeveynde de epilepsi varsa bu risk 1/25’den yüksektir (11).

Epilepsi hastalarının %70’i antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile tedaviye iyi yanıt verir ve atak kontrolü sağlanabilir. Hastalığın iyi prognozuna rağmen düşük ve orta gelirli ülkelerde hastaların %73,3’ü ya hiç tedavi edilememekte ya da tedaviyi düzgün koşullarda alamamaktadır (12). Son 20 yılda birçok yeni AEİ kullanıma girmesine rağmen bazı hastalarda atak kontrolü sağlanamamaktadır. Bu durum epilepsi hastalarında görülen “ani beklenmedik ölüm (SUDEP)” riskini arttırmaktadır (13).

2.1.4. Etiyoloji

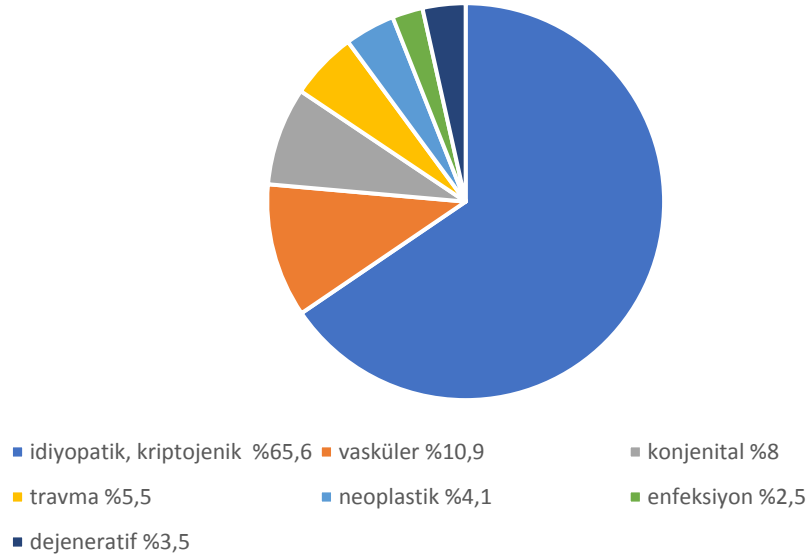
Epilepsi hastalarının yaklaşık olarak %50’lik kısmında nöbetlere neden olabilecek bir nörolojik bozukluk saptanmaz. Santral sinir sistemi (SSS) patolojisi olmadan ortaya çıkan epilepsiler idiyopatik epilepsiler olarak adlandırılır. Ailesel özellikler dikkati çeker, tedaviye yanıtları daha iyidir. Epilepsiler, laboratuvar veya klinik bulgularla gösterilebilen bir etkenin varlığında sekonder (semptomatik) epilepsi olarak adlandırılır. Semptomatik olduğu varsayıp, sebebin net bir şekilde belirlenemediği ancak altta yatan edinsel bir nedenin olması gerektiği düşünülen durumlar için kriptojenik epilepsi tanımı kullanılır.

Uluslararası Epilepsi Savaş Liginin (ILAE) yayınladığı kılavuzda genetik, yapısal, enfeksiyöz, immün, metabolik ve bilinmeyen olmak üzere toplamda 6 etiyolojik grup tanımlanmıştır (14). (Tablo 1). Epilepsinin etiyolojik nedenlerinin dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir (Şekil 1).

Tablo 1. Etiyolojilerine göre epilepsi sınıflandırması

Etiyoloji	Açıklama
Yapısal	İnme, kafa travması veya enfeksiyon gibi yapısal bir anormallik nöbet gelişimine neden olabilir. Yapısal değişiklik (lezyon, kanama vb.) MRG ile görüntülenebilir.
Genetik	Nöbetlerin mutasyona uğradığı bilinen veya tahmin edilen bir gen yüzünden ortaya çıktığı durumdur.
Enfeksiyon	Nöbetlerin bilinen bir enfeksiyondan doğrudan kaynaklanmasıdır. Menenjit, ensefalit gibi akut enfeksiyonlar yerine tüberküloz, HIV, serebral sıtma, konjenital enfeksiyonlar (zika virüsü, sitomegalovirüs vb.) neden olurlar
Metabolik	Nöbetlerin üremi, aminoasidopeni, porfiri vb. metabolik hastalıklar sonucu ortaya çıkmasıdır.
İmmün	Nöbetlerin nedeni hastanın taşıdığı immün hastalıktır. Otoimmün aracılı MSS iltihabının kanıtı olarak düşünülebilir. Özellikle antikor testleri ile teşhis edilebilmektedir.
Bilinmeyen	Temel elektronik semiyoloji dışında spesifik bir tanı koymanın mümkün olmadığı nedeni bilinmeyen epilepsi türüdür.

Epilepsinin etiyolojik nedenlerinin dağılımı



Şekil 1. Epilepsinin etiyolojik nedenlerinin dağılımı

2.1.5. Patofizyoloji

Epileptik nöbetlere neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış ve farklı mekanizmaların farklı nöbet türleri oluşturduğu düşünülse de genel olarak nöronlarda artmış uyarılabilirlik ve senkronizasyon gibi ortak özellikler bulunmaktadır. Beyinde bulunan epileptojenik odaklar olarak adlandırılan hücreler tam olarak açıklanamamakla birlikte artmış uyarılabilirlik ile birlikte anormal tetiklenme özelliği taşırlar ve çevrelerindeki hücreleri de bu duruma dahil ederler. Epileptogenez oluşumunda nöron kaybı, sinaptik yeniden düzenlenme, nörogenez, glioz, nöronlardaki gen ekspresyonunda değişiklikler gözlenmiştir (15).

Normal beyin fonksiyonlarının devamı için eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin dengede olması gerekmektedir. Beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterler aspartat ve glutamat iken inhibitör nörotransmitter gama-aminobutirik asittir (GABA). Nörotransmitter dengesinin glutamat ve aspartat yönünde bozulması nöronların uyarılabilirliklerini arttırarak epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Benzer şekilde GABAerjik sistemde görülen değişiklikler nöronlarda GABA reseptör nitelik ve niceliğini değiştirerek inhibitör GABA akımını etkiler ve epileptik nöbetlere yatkınlığı arttırabilir.

Bazı epileptik sendromlarda genetik faktörlerin rol aldığı gösterilmiştir. Özellikle gen mutasyonlarının ve bu mutasyonlar sonucu bazı iyon kanallarının ekspresyonlarında artma veya azalma durumu nöronlarda iyon dengesini değiştirerek nöronal ateşlenmeyi ve uyarılabilirliği etkilemektedir. Örneğin; SCN1A geninde görülen tek gen mutasyonunun voltaj kapılı sodyum iyon kanalını etkileyerek Juvenil miyoklonik Epilepsi (JME) oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir (16).

2.1.6. Sınıflandırma

Epilepsi ve nöbet sınıflandırması; epileptik fenomenlerin anlaşılabilmesi ne zaman tedavi başlanacağını, ne kadar süre tedaviye devam edileceğini belirleyebilmek, uygun AEİ'lerin seçilebilmesi ve klinik ile Elektroensefalografi (EEG) fenotiplerine göre bilimsel araştırmaların yapılması için gereklidir.

Nöbet sınıflandırılması ilk olarak 1981 yılında ILAE tarafından oluşturulmuş ve uluslararası kabul görmüştür (Tablo 2). 1989’da da bu sınıflandırmayı tamamlayıcı bir sınıflandırma daha yayınlanmıştır (Tablo 3). Bu sınıflamada fokal epilepsileri jeneralize epilepsilerden, idiyopatik epilepsileri semptomatik olanlardan ayırımı yapılarak etiyoloji, prognoz, tedavi seçimi ve sendromlar belirlenmiştir. Yeni yapılan araştırmalar ve klinik deneyimler sonucunda bu sınıflandırmalar güncellenmektedir. Son olarak 2017 yılında yayınlanan sınıflandırma Tablo 4’te özetlenmektedir (17). Buna göre nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve başlangıç nedeni belli olmayan nöbetler olarak üçe ayrılmıştır.

Tablo 2. Epileptik Nöbetlerin Klasifikasyonu (ILAE, 1981) (18).

1-Parsiyel (Fokal, lokal) Nöbetler
A.Basit parsiyel nöbetler (BPN)
1. Motor semptomlu Nöbetler
1.1. Fokal motor
1.2. Versif
1.3. Jacksonian
1.4. Fonotuvlar
1.5. Postural
2. Somatosensoryel veya Özel Duysal Semptomlu Nöbetler
2.1. Somatosensoryel
2.2. Vertijinöz
2.3. Vizüel
2.4. Gustatör
2.5. Olfaktör
2.6. Odituvlar
3. Otonomik Semptomlu Nöbetler
4. Psişik Semptomlu Nöbetler
4.1. Disfazik
4.2. Kognitif
4.3. Affektif
4.4. Dismnezik
4.5. İllüzyonlar
4.6. Yapısal halüsinasyonlar
B. Kompleks parsiyel nöbetler (KPN)
1. BPN → Ardından bilinç kaybı
a. BPN bulguları şeklinde
b. Otomatizma görülmeyen
2. Başlangıçta bilinç kaybı
a. Sadece bilinç kaybı olan
b. Otomatizmalarla giden
C. Parsiyel Nöbet → Sekonder Jeneralize Nöbet (SJN)

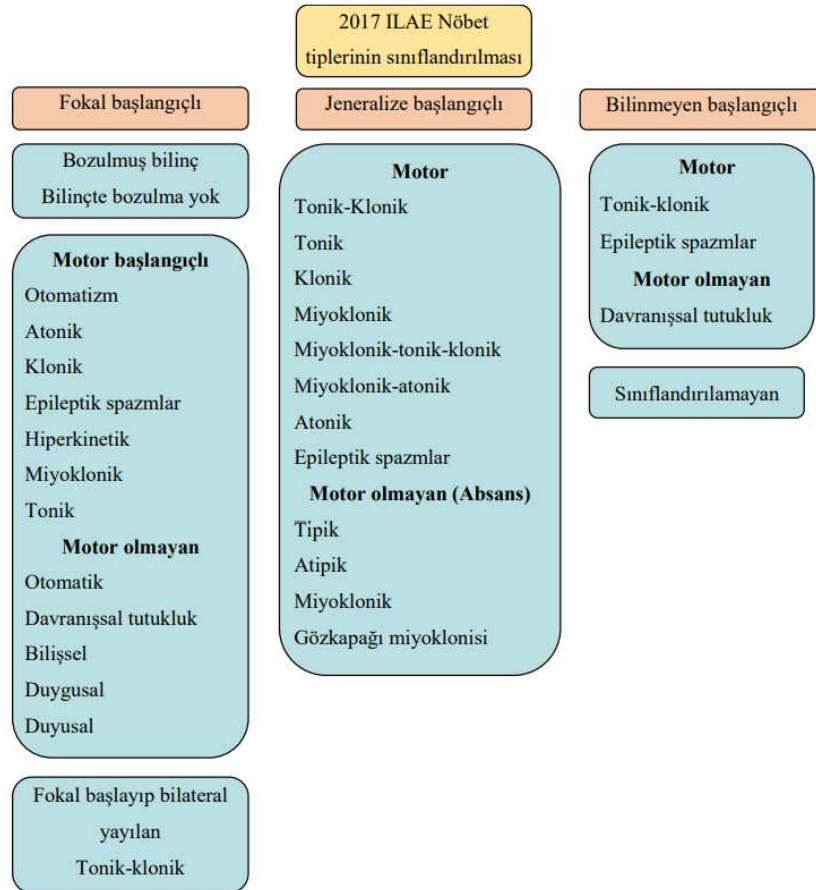
1. BPN şeklinde başlayıp sekonder jeneralize olan 2. KPN şeklinde başlayıp sekonder jeneralize (SJ) olan 3. BPN → KPN → SJN
2. Jeneralize Nöbetler
A. Absans Nöbetleri
1. Tipik Absans a. Sadece bilinç kaybı b. Atonik komponentli absans c. Tonik komponentli absans d. Hafif klonik komponentli absans e. Otonomik komponentli absans f. Otomatizmalı absans 2. Atipik Absans
B. Miyoklonik Nöbetler C. Atonik Nöbetler D. Tonik Nöbetler E. Klonik Nöbetler F. Tonik-klonik Nöbetler
3. Sınıflandırılmayan Grup

Tablo 3. Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989) (18).

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal,parsiyel) epilepsi ve sendromlar
A. İdiopatik (başlangıç yaşına göre) - Primer okuma - Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi epilepsisi - Oksipital paroksizmleri olan çocukluk çağı epilepsileri
B. Semptomatik - Kronik progresif epilepsi parsiyalis kontinua (Kojewnikow Sendromu) - Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsileri - Özel biçimlerde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar
C. Kriptojenik epilepsiler - parietal, oksipital, frontal, temporal lob epilepsileri
2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
A. İdiopatik epilepsiler - Bebeklik dönemi benign miyoklonik epilepsisi - Uyanıklıkta ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetler - Çocukluk çağı absans/Juvenil absans epilepsi - Özel şekilde ortaya çıkan nöbetler - Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler
B. Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler - Miyoklonik absansla karakterize epilepsiler - Lennox-Gastaut Sendromu - West Sendromu (İnfanıl spazm) - Miyoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler

C. Semptomatik epilepsiler a. Non-spesifik etiyolojili epilepsiler - Süpresyon burstleri ile giden erken infantil epileptik ensefalopati - Erken miyoklonik ensefalopati - Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler b. Spesifik nörolojik hastalıklara bağlı epilepsiler
3.Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar
A. Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler - Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner Sendromu) - Bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsi - Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler
B. Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı nöbetler
4.Özel durumlara bağlı epilepsiler
- Febril konvülsiyonlar - Akut toksik ya da metabolik nedenlere bağlı gelişen nöbetler - İzole nöbetler veya status epileptikus

Tablo 4. 2017 ILAE nöbet tiplerinin sınıflandırılması (14)



2.1.7. Epileptogenez

Epileptogenez, daha önceden normal olan bir beyin ağının işlevsel olarak artan nöbet duyarlılığı ve bunun sonucunda spontan ve tekrarlayan nöbetlerin ortaya çıkma olasılığının arttığı bir süreçtir. Normal bir beyin zaman içinde çeşitli moleküler, hücresel, fonksiyonel veya yapısal değişikliklere maruz kalması sonucu epileptik beyin haline dönüşmesi, spontan ve kalıcı nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecini ifade etmektedir. Epileptogenez sadece epileptik uyarım ile ilk nöbet arasındaki sessiz dönemi değil, bu sessiz dönem ile hastalık tanısından sonra da devam eden progresyon mekanizmalarını içerir.

Epileptogenezi temel olarak 3 aşamada ele alabiliriz;

1. İlk hasar evresi
2. Latent periyot
3. Kronik epilepsi fazı

Epileptogenez edinsel ve genetik mekanizmalarla oluşabilir.

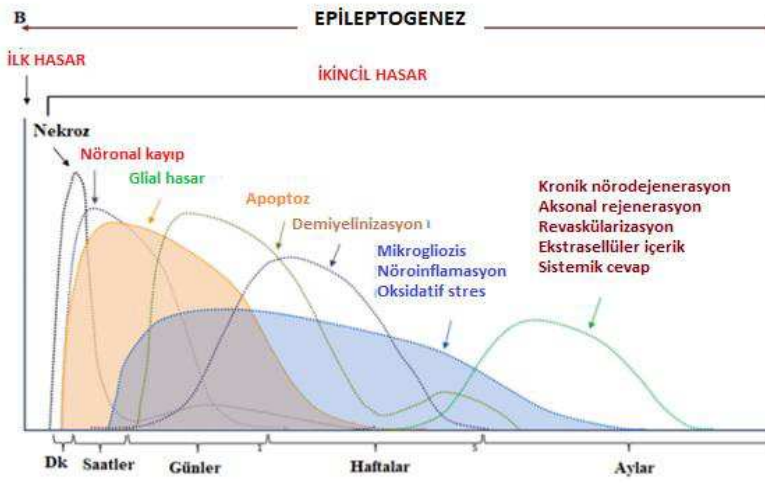
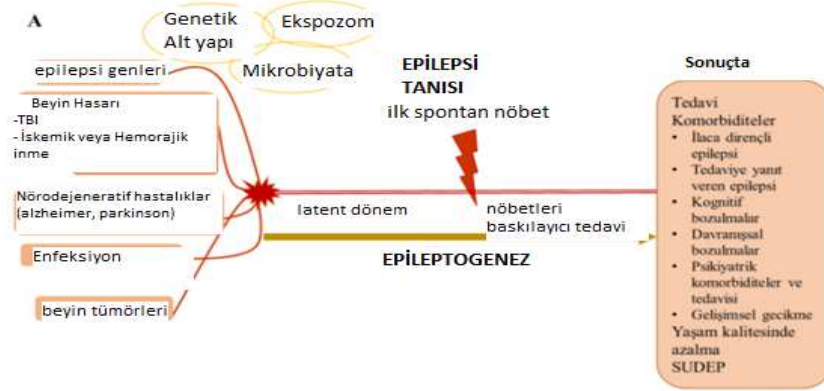
Genetik mekanizmalar: Günümüzde idiyopatik/genetik epilepsi sendromlarıyla ilişkisi olduğu gösterilmiş çok sayıda iyon kanalı gen mutasyonu bulunur. Epilepsi sendromlarının ortak özelliği ligand kapılı veya voltaj kapılı kanal genlerindeki mutasyonlara bağlı oluşmasıdır. Dolayısıyla epileptogenezin kanal patolojileri sonucu olduğu düşünülmektedir. Farklı dokularda, kanal ekspresyonundan sorumlu spesifik genler bulunmaktadır. Bu genler eksitator ve inhibitör ağlarda kompleks bir iletişime yol açmaktadır. Sinyal iletimi ise ligand kapılı kanallarla (sinaptik transmisyon), aksonal iletim ise voltaj kapılı kanallarla sağlanır (aksiyon potansiyeli). Ancak son yıllarda iyon kanallarından bağımsız olarak bazı genlerin de epilepsiye neden olabileceği, yani non-iyonik mekanizmaların varlığı da genetik çalışmalarla kesin olarak kanıtlanmıştır (19).

Edinsel epileptogenez mekanizmaları: Semptomatik epilepsilerde çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan hücresel düzeydeki hasarın epilepsiye yol açmasının; kişinin genetik özellikleri sonucu olduğu düşünülmektedir. Fokal nöbetlerin büyük kısmı temporal lob kaynaklı nöbetlerdir. Temporal lob nöbetleri olan grupta en sık

rastlanan nöropatolojik bulgu da hipokampal sklerozdur (19). Hipokampal skleroz süreci aksonal ve sinaptik reorganizasyonda değişikliklere neden olur. Ancak gelişim mekanizması net olarak bilinmemekte, gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi olmakla birlikte bu etkiler açıkça aydınlatılamamıştır.

Akut epileptogenez süreci hayvan deneyleri sonucunda elde edilen bilgilerle açıklanmaya çalışılmıştır (20). Bu amaçla uygulanan çeşitli uyarılar, iyon konsantrasyonları ve kullanılan konvülzan etkili ilaçlar amigdala, neokorteks ve hipokampusta epileptiform boşalımalar oluşturur. Mekanizmanın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu ve α Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit (AMPA)-NMDA sinaptik transmisyonundaki artışı ile oluşan kalsiyum salınımı ve GABA'erjik sinaptik inhibitör transmisyonunda azalma sonucunda eksitatör etkiye artış ile oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca nonsinaptik olarak "gap-junction coupling"i, demir aracılı glutamat salınımında veya kalsiyum osilasyonunda görülen değişimler, serbest oksijen radikallerinin yayılımı diğer olası mekanizmalardır. Tüm bunların sonucunda ilaca yanıtı epilepsi, ilaca dirençli epilepsi gelişebilir ya da epilepsi gelişmeyebilir.

Epileptogenezin zamana bağlılığı ve farklı birçok mekanizmayı içerdiği dikkate alınırsa epileptogeneze neden olan ve tetikleyen, akut ve kronik değişiklikler olarak ayırabiliriz. Akut değişiklikler transkripsiyonel olaylar, inflamatuvar kaskadların aktivasyonunu ve nöron kaybını içeren, saatleri veya haftaları bulan değişikliklerdir. Kronik değişiklikler ise haftalardan ayları bulan bir süreçte gerçekleşir ve nörojenez, aksonal ve/veya dendritik plastisite, anjiyogenezis, ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesi, mossy liflerinin oluşumu, nöronal ağın yeniden düzenlenmesi, gliosis gibi anatomik değişiklikleri içerir (21). Zamana bağlı bu değişiklikler Şekil 2'de anlatılmaktadır (22).



Şekil 2. Epileptogenez süreci.

A; "Epilepsi genleri", akut beyin hasarı veya kronik beyin hastalıkları ile başlatılır. Tüm epileptojenik süreç kişinin genetik alt yapısı, mikrobiyotaya ve non-genetik etmenler tarafından modüle edilir. Epileptogenez, epilepsi tanısı konduktan sonra da devam eder. Epilepsi birçok komorbiditesi olan ve SUDEP riski taşıyan bir hastalık olarak ortaya çıkar.

B; Epileptogenez sürecinde ikincil hasar döneminde zamana bağlı olarak görülen moleküler değişiklikler (22).

2.1.8. Tedavi

Epilepsi tedavisinde ilk basamak tanının doğru konulması ve doğru tedavinin belirlenmesidir. İlaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Tedavi başlanacağı taktirde sendrom özellikleri, nöbet şekli ve etiyolojik faktörlere uygun olarak hangi ilacın seçilmesi gerektiği belirlenir.

İyi bir AEİ'den beklenen özellikler basit lineer kinetiğe sahip olması, iyi bir biyoyararlanımının olması, yan etkisinin olmaması, proteinlere oldukça az veya hiç bağlanmaması, ilaç etkileşimlerinin olabildiğince az olması ya da hiç olmaması, ilacın metabolizmasında rol alan sistemleri etkilememesi, maliyetinin düşük olması, günde 1 veya 2 kerede kullanılabilmesidir. Teratojen etkisinin olmaması ve farklı formüllerde alınabilmesi de önemli özelliklerdendir (tablet, kapsül, şurup, vb).

AEİ seçiminde ilk adım hastanın nöbetleri ve epilepsi tipinin sınıflandırılmasıdır. İlaç seçiminde rol oynayan en önemli etkenler arasında toksik etkilerin olmaması veya en az yan etki olması, etkinlik ve ucuzluk sayılabilir. Bunların yanında ilacın kullanım kolaylığı da (örneğin günde tek doz) önemli bir faktördür. Komorbiditesi olan hastalarda kullanılan diğer ilaçlar ile etkileşim AEİ seçiminde bir diğer önemli faktördür. İleri yaş grubunda özellikle çoklu ilaç kullanımı nedeniyle ilaç etkileşimleri esas sorunu yaratırken, doğurganlık çağındaki kadınlarda teratojenite riski ön planda değerlendirilmektedir. Hastanın karaciğer veya böbrek hastalığının olması ilaç seçiminde değişikliklere yol açar ve bazen de doz ayarlamasının yapılması gerekir.

AEİ'lerin temel hedefleri; nöbet deşarjı için gerekli eşiği yükseltmek ve nöbet yayılımını engellemektir.

AEİ'lerin etki mekanizmaları:

1. Sodyum kanal blokajı
2. Kalsiyum akım inhibisyonu
3. GABA artışı
4. Glutamat blokajı
5. Karbonik anhidraz inhibisyonu
6. Hormonlara etki etme
7. Mekanizması bilinmeyenler

Günümüzde kullanılan yerleşmiş AEİ'lerin tüm hastalarda tam nöbetsizlik hali sağlayamaması ve yan etkilerin olması yeni AEİ'lerin geliştirilmesine sebep olmuştur (Tablo 5). Yeni AEİ'lerin etki mekanizmaları (GABAerjik transmisyonu artırmaları, iyon kanallarının blokajı, eksitator transmisyonun antagonize edilmesi) temel olarak daha önceki bazı ilaçların etki mekanizmaları ile büyük oranda çakışmaktadır. Bunun yanında, moleküler düzeyde oluşturdukları etkiler kesin ve net olarak bilinmemektedir. Bu ilaçlardan bazıları, düşük etkileşim potansiyeli ve metabolik dönüşüm (gabapentin, vigabatrin, levetirasetam) gibi özelliklerle eski AEİ'lerden ayrılmaktadır; bazı yeni AEİ'ler ise oldukça fazla oranda metabolize olmakta ve ilaç etkileşimlerinde de oldukça fazla rol oynamaktadır (felbamat, lamotrijin). Bazı yeni AEİ'ler etki mekanizmaları açısından sadece fokal nöbetlerin tedavisinde kullanılırken (vigabatrin, pregabalin, okskarbazepin, gabapentin gibi); bazı yeni AEİ'ler hem fokal hem de jeneralize nöbet tipleri üzerinde etkinlik göstermektedir (levetirasetam, lamotrijin, topiramat, felbamat, zonisamid).

Yeni AEİ'lerin eski AEİ'lere kıyasla en büyük dezavantajları yoğun çalışmalar sonucunda geliştirilmelerine bağlı olarak görülen çok yüksek maliyetleri olmasıdır. Bunun haricinde eski AEİ'lerin olası yan etkilerinin biliniyor olup, buna karşın yeni AEİ'lerle henüz bilinmeyen tehlikeli yan etkilerle karşılaşma olasılığı da yeni AEİ'lerin tercih edilmelerini sınırlamaktadır.

Tablo 5. Eski ve yeni AEİ'ler

ESKİ AEİ	YENİ AEİ
-Fenobarbital -Fenitoin -Karbamazepin -Valproat -Benzodiazepinler	-Lamotrijin -Vigabatrin -Okskarbazepin -Topiramat -Levetirasetam -Gabapentin -Tiagabin -Felbamat -Zonisamid -Pregabalin -Lakozamid -Rufinamid -Eslkarbazepin -Brivarasetam

AEİ yan etkileri

Akut reaksiyonlar, ilaçların etki mekanizması ve kullanılan doz ile ilişkilidir. İlaç kullanımında en fazla etki MSS üzerinde görülür. Bu yan etkilerin içinde bilişsel etkilenme sonucu oluşan kişinin iş ve sosyal yaşamında etkilenme önemli bir sorundur. Bütün AEİ'ler bilişsel fonksiyonlar üzerine etki edebilir. Yüksek dozda ilaç kullanımı, birden fazla sayıda ilaç kullanımı, AEİ serum düzeyinin yüksek olması da bu riski artırır.

İdiyosenkratik etki mekanizmalarıyla ilişkili reaksiyonlar (genetik, immünolojik veya diğer mekanizmalar), akut idiyosenkratik toksisite dozdan bağımsız gelişen etkilerdir. Bu reaksiyonların en sık görülen örneği hafif makülopapüler deri döküntüleridir. Oldukça ağır seyreden eksfoliyatif erüpsiyonlar ve Stevens-Johnson sendromu nadir görülmesine rağmen oldukça tehlikeli dermatolojik yan etkilerdendir. Tedaviye başladıktan sonra ilk haftalar ya da ilk aylar içinde görülür.

Kronik ya da gecikmiş yan etkiler, aylar ve yıllar içinde görülen yan etkilerdir. Altta yatan mekanizmalar tam olarak belirlenememiştir ve bütün sistemleri ilgilendirebilir. Yüksek doz ilaç kullanımı ve birden fazla ilacın kombinasyonu genellikle kümülatif olan bu tip yan etkileri arttırıcı yönde rol oynar. Bilinen metabolik veya biyokimyasal mekanizmaların sonucunda D vitamini katabolizmasını hızlandıran enzimi indükleyen AEİ'ler osteomalazi oluşumuna neden olmaktadır. Endokrin organlarda ve üreme organlarında örneğin menstrüel düzensizlikler, overlerde polikistik değişiklikler ve yüksek testosteron düzeyi vb. etkiler görülebilir. Kilo alımı ve kozmetik yan etkiler hastaların ilaç uyumunun azalmasına ya da ilacın bu nedenle bırakılmasına neden olabilir. Kilo alımı yan etkisi özellikle kalp hastalığı ve diabetes mellitusu olan hastalarda ciddi riskler yaratabilir.

AEİ'lerin karsinogenik etkisi bilinmemektedir. Teratojenik etki konusunda son yıllarda geniş çalışmalar yapılmıştır. Bilinen bütün AEİ'lerin teratojenik etkileri olmasına rağmen özellikle düşük doz kullanımda ve monoterapi ile teratojenite riskinin düşük olduğu bilinmektedir (23).

Çeşitli AEİ'ler etki mekanizmaları, metabolizma ve yan etkileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. AEİ'lerin etki mekanizması, metabolizma ve yan etkileri

AEİ	Etki Mekanizması	Metabolizma	Yan Etki
Fenobarbital	GABA-A reseptör aktivite artışı, glutamatta azalma, sodyum, potasyum, kalsiyum ileti azalması.	%75 hepatik, %25 renal	Karaciğer toksisitesi, kemik iliği supresyonu, Steven-Johnson Sendromu, ataksi, sedasyon, çocuk yaş grubunda hiperaktivite, nistagmus ve öğrenme güçlüğü.
Fenitoin	Sodyum kanal blokajı, sodyum, potasyum ve klor ileti inhibisyonu.	>%90 karaciğer	Aplastik anemi, karaciğer yetmezliği, nistagmus, diplopi, ataksi, hirsutizm, gingival hiperplazi, teratojenik (fetal hidantoin sendromu), K vitamini sentezini inhibe ederek yeni doğarlarda kanama eğilimi yapar.
Karbamazepin	Sodyum kanal blokajı.	>%95 karaciğer	Aplastik anemi, karaciğer toksisitesi, hiponatremi, lökopeni, trombositopeni.
Valproat (VPA)	GABA glutaminerjik etki, T tipi kalsiyum ve potasyum iletiminde etki, voltaj bağımlı sodyum kanal blokajı.	>%95 karaciğer	Karaciğer toksisitesi, trombositopeni, amonyak yüksekliği, pankreatit, tremor, saç dökülmesi, kilo alımı.
Lamotrijin (LTG)	Voltaj bağımlı sodyum kanal inhibisyonu, presinaptik eksitator aminoasit salınımında inhibisyon.	%85 karaciğer	Ataksi, insomni, baş ağrısı, diplopi, bulantı, kusma, ajitasyon.
Vigabatrin	GABA analogudur, ancak reseptör antagonisti değildir. GABA Transaminaz irreversibl inhibitörü	%70 böbrek	Kalıcı görme alanı defektleri, kilo alımı, ödem, halsizlik, yorgunluk, uyuklama, nistagmus, tremor, koordinasyon bozukluğu.
Okskarbazepin	Sodyum kanal blokajı	%45 karaciğer, %45 böbrek	Baş dönmesi, bulantı, ataksi.

			Çocuklarda yan etkiler daha azdır (17).
Topiramet (TPR)	Voltaj bağımlı sodyum kanal blokajı, GABA-A reseptörlerinin bazı alt tiplerinde GABA etkinliğini artırır, glutamat reseptörlerinden biri olan AMPA/kainat subtipini antagonize eder ve karbonik anhidraz enzimi üzerine inhibitör etkilidir.	%30-50 karaciğer, %50-70 böbrek	Ajitasyon, letarji, depresyon, görsel halüsinasyonlar, afazi, ataksi ve kilo kaybı görülebilir. Valproik asit ile birlikte kullanılması hiperamonyemiye yol açabilir (24).
Levetirasetam (LEV)	SV2A adı verilen sinaptik vezikül protein, LEV'in etkisinin oluşmasında ana hedeftir. SV2A proteini aracılığı ile LEV sinaptik salınım mekanizmalarını etkilemektedir (24).	Böbrek	Somnolans, yorgunluk, anoreksi, psikoza kadar ulaşabilen davranış değişiklikleridir.
Gabapentin	Bir GABA analogu olmasına rağmen GABA-A reseptörüne bağlanmaz. N tipi kalsiyum kanal modülasyonu.	%100 böbrek	Uyuklama, baş dönmesi, yorgunluk, nistagmus.
Tiagabin	GABA geri alımını inhibe eder.	%90 karaciğer	Konfüzyon, ataksi, uykuya meyil, nadir olarak psikoz ve raş.
Felbamat	NMDA reseptörleri üzerindeki glisin bağlanma bölgelerini bloke eder. Kalsiyum ve hızlı sodyum kanallarını inhibe eder.	%50 karaciğer, %50 böbrek	İştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, lökopeni (nadir), ishal, karaciğer yetmezliği ve aplastik anemi.
Zonisamid (ZNS)	Sodyum kanal blokajı, voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokajı.	>%90 karaciğer	Uyuşukluk, bilişsel bozukluk, raş.

Pregabalin	Voltaj bağımlı kalsiyum kanal inhibisyonu.	%95 böbrek	Kilo artışı, yorgunluk, baş dönmesi, karaciğer enzimlerinde yükselmedir.
Lakozamid	Hipersensitif nöronal membran stabilizasyonu yaparak seçici voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu artırır.	Yüksek oranda böbrekten atılır.	Baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, diplopi ve somnolans.
Rufinamid	Sodyum kanallarının inaktif halde kalma süresini uzatır. Nöronlardaki sodyum bağımlı aksiyon potansiyellerinin aşırı ateşlemesini sınırlandırır.	Karaciğer	Somnolans, baş ağrısı, iştah azalma, kusma.
Eslikarbazepin	Okskarbazepin ile aynı etki mekanizmasına sahiptir. Voltaj kapılı sodyum kanallarının inaktif durumunu stabilize ederek nöral hücrelere daha az sodyum girmesi sonucu daha az uyarılabilir hale getirir.	%90 böbrek	Yorgunluk, baş dönmesi, koordinasyon bozukluğu, ishal, bulantı, kusma, döküntü, hiponatremi, intihar düşüncesi riskinde artış.
Brivaresetam	LEV gibi SV2A'ya, LEV'den 20 kat daha fazla afinite ile bağlanarak etki ettiğine inanılmaktadır (25).	>%90 karaciğer	Uyku hali, baş dönmesi, bulantı, kusma, koordinasyon sorunları ve davranış değişiklikleri.

2.2. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ

2.2.1. Tarihçe

Epilepsi ile birlikte olan bir semptom olarak miyokloni ilk defa 1822 yılında Pritchard tarafından tarif edilmiştir (26). JME ise ilk kez ‘maladie de secousse’ adıyla 1867’de Herpin tarafından kendi oğlunda miyoklonik jerkleri (secousse) görmesi sonrası tanımlanmıştır (26). İlk detaylı tanımlama ise 1957’de Cristian ve Janz tarafından yapılmış ve ‘impulsif petit mal’ olarak isimlendirilmiştir (26). JME ismini ilk kez Lund 1975 yılında kullanmıştır (27).

ILAE tarafından 1989 yılında yapılan Uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflamasında İdiopatik jeneralize epilepsiler (İJE) sınıfında yer almıştır (28). Bu sınıflamadaki kesin tanımı şöyledir: JME, ergenlik çağlarında başlayan, tekli ya da tekrarlayan, iki taraflı, düzensiz, aritmik miyoklonik jerklerle (MJ) tanımlanır. Jerkler bazen hastalarda düşmelere neden olur. Bilinçte belirgin bir etkilenme olmaz. Kalıtsal olabilir ve cinsiyet farkı göstermez (28). Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) eşlik eder ve daha nadiren absans nöbetler de görülebilir. Nöbetler genellikle uykudan uyandıktan sonra görülür ve uykusuzluk ile nöbetlerin görülme sıklığı artar. İktal ve interiktal EEG kayıtlarında jeneralize, hızlı, sıklıkla düzensiz dalga ve çoklu diken dalgalar görülür. EEG’de görülen diken dalgalar ve MJ’ler eş zamanlılık göstermeyebilir. Hastalar sıklıkla fotosensitifler ve uygun ilaç tedavisi ile de yanıtları iyidir (28).

2011 yılında Avignon’da, 2012 yılında Lahey’de JME üzerine yapılan toplantılarda JME tanı kriterleri tartışılmış ve bir konsensus yayınlanmıştır (29). Bu konsensusa göre JME idiopatik jeneralize epilepsilerin bir alt grubudur ve uykudan uyandıktan sonra meydana gelen ve ağırlıklı olarak bilinç kaybı olmaksızın gözlenen miyoklonik nöbet JME tanısı için olmazsa olmaz semptomdur. Bu zorunlu kriterden sonra 2 tanı grubu oluşturulmuştur.

Sınıf I tanı kriterleri aşağıdakileri kapsamaktadır:

- Uyandıktan sonra iki saate kadar meydana gelen bilinç kaybı olmaksızın miyokloni,

- Arka planda normal olan MJ'lere eşlik eden tipik iktal EEG'de jeneralize yüksek amplitüdlü diken ve yavaş dalgalar,

- Normal zekâ,

- 10-25 yaş arasında başlangıç.

Sınıf II kriterler Sınıf I'den daha kapsamlı olup aşağıdaki kriterleri içermektedir:

- Ağırlıklı olarak uyandıktan sonra meydana gelen miyokloni,

- Uyku yoksunluğu ve stres tarafından kolaylaştırılan, görsel uyaranlar ve praksiş tarafından provake edilen miyokloni ya da JTKN öncesinde miyokloni,

- Normal arka planlı interiktal EEG'de en az bir kez MJ'lerin eşlik ettiği ya da etmediği bazısı asimetrik jeneralize diken ve çoklu dikenli dalgalar

- Mental retardasyon veya kognitif bozukluk olmamalı,

- Başlangıç yaşı 6-25 yaş.

2.2.2. Epidemiyoloji

JME, tüm İJE'li olguların %20-27'sini, tüm epilepsi olgularının ise yaklaşık %5-11'ini oluşturmaktadır. Gerçek sıklığını tespit etmek zordur. Hastalar genel olarak, ancak JTKN sonrası başvuru yaptıkları için tanı sıklıkla geç konulur ve retrospektif olarak doğrulanır. Genel popülasyondaki insidansı 1/100.000 civarlarında, prevalansı 1/10.000 ile 2/10.000 arasında bildirilmiştir.

Öyküde %4-10 oranında tespit edilen febril nöbet dışında nörolojik bir öykü yoktur, muayenede saptanabilecek minör veya majör anomaliler tesadüfidir.

Genelde her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür (30,31).

JME de olguların %75'inden fazlasında başlangıç nöbetleri 12-18 yaşları arasındadır. MJ'ler 12-16 yaşları arasında ortaya çıkarken, JTKN'ler 16 yaşında pik yapar ve çoğunlukla hastaların doktora başvurma yaşı bu civardadır. Absans nöbetler eşlik ediyorsa genelde ilk başlayan nöbet tipidir ve başlangıç yaşı 5-16 yaş arasında

değişmektedir. Nadiren tüm nöbetler aynı yaşta ortaya çıkabilir ya da önce JTKN, sonra miyokloni veya absans nöbetler görülebilir (32).

2.2.3. Etiyoloji

JME’de güçlü bir genetik komponent vardır. Birçok hasta izole vakalar olarak görülmekle beraber, JME kalıtsal epilepsi sendromudur ve hastaların %50-60’ında aile öyküsü mevcuttur. JME’li ailelerde İJE grubundan diğer nöbet tipleri de oldukça sık olarak gözlenir. Hatta bazı aile fertlerinde klinik nöbet görülmeksizin EEG’lerinde 4-6 Hz. çoklu diken dalga kompleksleri görülebilmektedir (33,34).

Bu konuda yapılan birçok çalışma göz önüne alındığında, JME hastalarının ailelerinde epilepsi insidansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu kesindir, ama bu bire bir Mendelian monozigotik bir geçiş olmayıp, daha kompleks bir tablodur. JME’li hastaların ailelerinde epilepsi hikayesi; anne ve babalarda %3,3, kardeşlerinde %4,4, çocuklarında %5,1 düzeyinde bulunmuştur. Bu bulgular genetik komponenti güçlendirmekle beraber, geçiş paterni konusunda değişik görüşlerin öne sürülmesine neden olmaktadır. Kalıtım paterni kompleks olup, değişkendir. Otozomal dominant, otozomal resesif, Mendelyen geçiş gösteren ve multifaktöryel geçişin tanımlandığı aileler yayınlanmıştır (33,34).

JME için ilk genetik çalışmalar 1988 yılında Greenberg ve arkadaşları tarafından yapılmış ve EEG anomalisi olan asemptomatik kişiler de çalışmaya dahil edilerek HLA bağlantılı 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bir lokus bulunup EJM (epilepsy juvenile myoclonic) olarak adlandırılmıştır (35). Son yıllarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki, JME çeşitli mutasyonlarla ilişkili olarak görülen heterojen bir hastalık grubudur. JME için şüpheli major genetik lokuslar; EJM1, EJM2, EJM3, EJM4, EJM5, EJM6, EJM7, EJM8 ve EJM9 olarak düşünülmüş ve çok çeşitli kompleks bir kalıtıma sahip olduğu ortaya konulmuştur (36). JME’li Fransız-Kanadalı bir ailenin 14 üyesinde 5q34-q35 kromozomunda bulunan GABRA1 geninde mutasyon saptanmış ve bu ailede geçişin otozomal dominant olduğu gözlenmiştir (37). Başka bir araştırmada 2q22- q23 kromozomunda bulunan CACNB4 geninde mutasyon sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\beta 4$ subünitinin etkilenmesi ile nöbetler ve JME ortaya çıktığı bildirilmiştir (38). Başka bir araştırmada da 3q26’daki CLCN2

geni mutasyonu sonucunda klor kanallarının etkilenmesi ile JME oluştuğu bildirilmiştir (39). Böylece çeşitli kanalopatiler sonucunda JME oluşabileceği gösterilmiştir. Ayrıca JME’de EJM1 ile ilişkili maternal geçiş gösterilmiş olup; JME’li anneden çocuklara geçiş, babadan geçişe göre beş kat kadar daha fazladır (40). Ayrıca JME hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında kadınların, erkeklere göre daha fazla oranda etkilendiği saptanmıştır (41). Tüm bu sonuçlara bakılarak JME’nin kompleks genetik bir hastalık olduğunu söylenebilir.

2.2.4. Patogenezi

JME’nin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda gelişen yeni MRG teknikleri ve EEG, SPECT (Tek Foton Emülsiyon Bilgisayarlı Tomografi-Single Photon Emission Computed Tomography) ve PET (Pozitron Emülsiyon Tomografi) vb. nükleer tıp teknikleri ile bu konu üzerinde yeni bakış açıları getirilmiştir. JME jeneralize epilepsi sendromları içinde kabul görmesinin yanı sıra, bazı EEG ve klinik özellikleri ile korteksin lokal hipereksitabilitesini desteklemektedir. Korteks zerine inhibitör etkili internronal mekanizmanın bozulması ile oluşan motor sistemin hipereksitabilitesi JME’de patogenezi sorumlu tutulmaktadır (42). Genetik hayvan modellerinde diken dalga aktivitesinin oluşumunda talamokortikal yolların rol aldığı ve talamik retiküler nöronlarda bulunan genetik farklılıkların etkili olduğu gösterilmiştir (43,44).

Haki ve arkadaşları da JME hastalarında MR Spektroskopi ile her iki talamusta azalmış N-asetil aspartat (NAA) düzeyi saptamışlar ve bunun sonucunda jeneralize nöbetlerin oluşum mekanizmasında talamokortikal döngüde oluşan bozukluklarının da etkili olduğu görüşünü ne sürmüşlerdir (44).

Bernasconi ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada İJE hastalarında MR Spektroskopi ile talamik NAA düzeyinin, kontrol grubuna oranla daha düşük seviyelerde olduğunu ve talamik NAA düzeyinin epilepsi süresi arttıķça daha da düştüğünü saptamışlardır. Bu da İJE’lerdeki talamik disfonksiyonun ilerleyici özellikte olduğunu düşündürmektedir (43).

Mory ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada JME hastalarının MR Spektroskopi incelemelerinde talamusta azalmış NAA düzeylerini göstermişler. Bu bulgu da JME sendromunda epileptogenez oluşumunda talamik disfonksiyonun etkisi olabileceği ön görüşünü desteklemektedir (45).

JME’lerde rutin MRG çalışmaları normal sonuçlar verse de Meencke ve Janz 1984-1985 yılları arasında yaptıkları otopsi çalışmalarında JME’li hastaların büyük çoğunluğunda çeşitli kortikal ve subkortikal distopik nöronların ve çeşitli mikroskobik yapısal anomalilerin varlığını göstermişler ve bunu “mikrodisgenezi” olarak belirtmişlerdir (46).

Woermann İJE’li hastalarda kantitatif MRG ile yaygın serebral yapısal değişiklikleri göstermiş ve JME’li hastalarda kortikal gri madde ile subkortikal beyaz maddenin bölgesel dağılımında çeşitli anormallikler olduğunu saptamıştır. Ayrıca JME’li hastalarda kortikal gri madde hacminin kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde daha fazla olduğunu belirtmiştir (46). Yine Woermann ve arkadaşlarının JME tanılı hastalarda Voxel Based Morfometri (VBM) ile mesial frontal loblarda kortikal gri madde hacminde artma saptaması, JME hastalarında meziofrontal yapıları etkileyen yapısal serebral bir anomali varlığını düşündürmektedir (47).

Tae ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada JME’li 5 hastada temporal ve frontal girusların kortikal kalınlığını ölçmüş ve JME hastalarında kontrol grubuna oranla temporal ve frontal loblarda kortikal gri madde kalınlığının daha düşük seviyede olduğunu tespit etmişlerdir (48). Yine Tae ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da JME hastalarının frontal lob, CC ve hipokampusda kompleks yapısal anormallikler saptanırken, prefrontal korteksin gri madde hacminde azalma olduğunu görmüşlerdir. Bu bulguların JME’li hastalarında anormal bir nöral şebeke varlığına işaret ettiğini belirtmişlerdir (49).

Koepp ve arkadaşlarının PET kullanarak yaptığı bir çalışmada C-11 ile işaretli flumazenilin beyindeki dağılımına bakmışlar; İJE ve JME hastalarında tüm serebral kortekste cBZ/GABA (santral benzodiazepin / γ – aminobütirik asit reseptör kompleksi) bağlanımının arttığını göstermişlerdir. Bu artış İJE’li hastalarda mikrodisgenezinin varlığı, kortikal hipereksitabilite durumuna bağlanmıştır.

JME'lilerde özellikle frontal lobda cBZ/GABA bağlanımının diğer İJE'lerden farklı olarak daha belirgin olduğu görülmüştür (50).

2.2.5. Klinik

2.2.5.1 Başlangıç yaşı: JME başlangıcı yaşa bağlı bir sendromdur, 8-26 yaşları arasında başlayabilmekle beraber, %79'u 12-18 yaşlarında başlar (51). Hastalar genellikle JTKN'den sonra doktora başvurmaktadırlar. Ancak sorgulanırsa öyküden aylardır, belki de yıllardır MJ'leri olduğu öğrenilir.

2.2.5.2 Miyoklonik jerkler: JME hastalarında en karakteristik ve en belirgin nöbet tipi genellikle uyandıktan hemen sonra görülen MJ'ler olup, hastaların hepsinde görülür ve tanı için mutlaka gereklidir. Hastaların %3-5'inde tek başına görülebilmektedir. MJ'ler tamamen bilinç korunmuş olarak, genellikle omuzlarda ve kollarda izlenen şok benzeri, spontan, senkron, düzensiz, kısa, ani, değişen amplitüdlerde istemsiz sıçramalar şeklindedir. Bunlar kabaca simetrik olarak izlenir, tek olabildikleri gibi, düzensiz aralıklarla, değişen frekanslarla tekrarlayabilirler. Tipik olarak sabah uyandıktan sonraki ilk 20-30 dakika içinde olur. Özellikle alkol kullanımı, uykusuzluk, kullanılan ilaçların aniden kesilmesi ya da doz atlanması gibi durumlarda MJ'ler daha fazla izlenir. Daha nadiren gün içinde sporadik olarak görülebilir.

MJ'ler genellikle üst ekstremiteleri etkiler. MJ'ler simetriktir ve gündelik aktivitelerin etkilenmesi ile ellerindeki tarak, diş fırçası, bardak vb. nesnelerin düşürülmesine neden olabilir. Bazen de tüm vücudu etkileyen MJ'ler sebebiyle hastalarda düşmeler görülebilir. Paraspinal, bacak kasları ve abdominal kaslarda da MJ'ler görülebilir.

MJ'ler sıklıkla simetrik veya bilateral olmakla birlikte, bazen tek taraflı veya asimetrik de olabilir. Nadir olarak da başın veya bedenin dönmesi şeklinde fokal özellikler de görülebilir (52,53,54).

MJ'lerin amplitüdü de değişebilir. Şiddeti objektif ve subjektif olarak değişkendir. Bazen yakınlarının dahi fark edemeyeceği kadar hafif olup, sakarlık şeklinde yorumlanır ve kolaylıkla gözden kaçabilir. Özellikle sorulmadığı takdirde

şikâyet olarak söylenmez. Hafif MJ'ler dışarıdan gören biri tarafından fark edilemeyebilir, fakat hasta bunu şiddetli bir elektrik titreşimi olarak algılayabilir. Şiddeti arttığında alt ekstremiteler de etkilenebilir, dizde fleksiyon oluşması sonucu, özellikle bir yere tırmanma ya da merdiven inme gibi durumlarda aniden düşmeler görülebilir. Nadiren şiddetli MJ'ler nedeniyle travmatik düşmeler olabilir ve bunu genellikle kısa süreli bir halsizlik veya bağırma izleyebilir; ancak bu durum bilinç değişikliği ile karıştırılmamalıdır (44). MJ'ler sorgulanırken, özellikle sabahları sakarlık olup olmadığı, sabahları ellerinde titreme olup olmadığı mutlaka sorulmalıdır. MJ'ler özellikle sadece alkol alımı, uykusuzluk gibi uyaranlara bağlı ortaya çıkıyorsa, hasta tarafından herkeste olan, bu uyarıcı faktörlere normal bir cevap olarak da düşünülebilir.

Bazen peş peşe gelen MJ'ler, JTKN'nin öncü habercisi olabilir (55).

2.2.5.3 Jeneralize tonik-klonik nöbetler: JME'li hastaların %80-95'inde gözlenen JTKN'ler genellikle hastaların hastaneye başvurmaya sebep olan ilk şikâyetleridir. JTKN'ler genellikle MJ'lerin görülmesinden birkaç ay sonra başlar. JTKN'ler de MJ'ler ile aynı faktörlerle uyarılır ve genellikle günün aynı saatlerinde ortaya çıkmakla beraber, %20 oranında uykuda da olabilir. JME'de JTKN'lerin öncesinde genellikle kümeler halinde görülen MJ'ler olur ve birkaç dakika süren bu jerkler sırasında hastanın bilinci açıktır. Hasta MJ'lerin ardından kısa süre içinde JTKN geleceğini fark edip, kendini daha güvenli bir pozisyona alabilir. Ardından aniden bilinç kaybı gelişip, önce tonik ardından klonik nöbet fazı gerçekleşir (56,57). JME'de JTKN'ler genellikle yılda 1-4 defa görülür. Bazı hastalarda kümeler halinde de olabilir (53).

2.2.5.4 Absans nöbetler: JME hastalarının 1/3'ünde tipik absans nöbetleri görülür. JME hastalarında izlenen absans nöbetler, basit absans nöbetler olup, hafif bilinç etkilenmesi ile giden oldukça kısa nöbetlerdir. Hasta sadece kısa süreli bir konsantrasyon kaybından şikâyet eder, sıklıkla hasta yakınları tarafından da fark edilmez, ancak EEG kayıtları sırasında izlenebilir. Rutin EEG'de %10-18 kadarında absans nöbetler saptanırken, bu oran video EEG'de %33-38'e kadar çıkmaktadır (53). Bazen otomatizmaların eşlik ettiği ya da konuşmanın hafif şiddette bozulduğu absans nöbetleri de görülebilir. Prevalansı farklı araştırmalarda %10-40,8 arasında

bildirilmektedir (58,59). JME’de kompleks absans nöbetlerin görülmesi nadirdir. 10 yaşından önce görülen absans nöbetler daha şiddetli olabilir. Yaşla birlikte şiddet ve sıklıkları azalır (54).

JME hastalarında cinsiyet ile değişen nöbet tiplerinde farklılık gösterilememiştir (57).

Son yıllarda farklı aile öyküsü, başlangıç yaşları, hastaların nöbet tipleri, klinik gidiş ve prognozlarına göre ayrılan JME’nin bazı alt grupları tartışılmaktadır. Bunlar içinde takiplerinde JME’ye dönüşen çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), ergenlikte başlayan absans nöbetler ile giden JME ve astatik nöbetlerle giden JME sayılabilir (60).

JME’de atonik nöbet olması beklenmez (61).

JME hastalarında sirkadiyen dağılım nöbetlerin önemli bir özelliğidir. Sabah uyandıktan sonra ilk 20-30 dakika içinde görülen MJ’ler tipiktir. Ani uyandırılma ya da gün içindeki kestirmelerden uyanırken de MJ’ler görülebilir. Fakat nadiren özellikle hasta yorgun ise, günün herhangi bir saatinde de nöbetlerin gözlenebileceği akılda tutulmalıdır. JTKN de bu sirkadiyen dağılıma uyar. Ancak absans nöbetler günün herhangi bir zaman diliminde görülebilir (54, 62).

Son yıllarda JME hastalarında primer okuma epilepsisine benzer şekilde “perioral refleks miyokloniler” olarak isimlendirilen orolingofasial miyokloniler tanımlanmaktadır. Okuma epilepsisinde nöbetler yüksek ya da kısık ses ile okumayla uyarılırken, konuşma ile nöbetlerin uyarılması daha az gözlenir. JME’de ise nöbetlerde konuşma ile uyarılma daha fazla iken okuma ile uyarılma daha azdır (63).

2.2.6. Nöbet Uyarıları

Nöbetleri tetikleyen en önemli etken uyku siklusundaki bozulmadır. Sabah erken uyandırılma, uykusuzluk MJ’leri ortaya çıkaran sebeplerdendir. Özellikle ani uyandırılmalarla kendiliğinden uyanmaya göre daha sık nöbet ortaya çıkar. Ayrıca alkol kullanımı, stres, yorgunluk, heyecan, premenstruel dönem, üzüntü diğer sık gözlenen tetikleyici etkenler arasındadır.

JME hastalarının %92 kadarında nöbetlerini tetikleyen bir faktör bulunmaktadır. Bunlar sıklık sırasına göre stres, uyku deprivasyonu, belirli düşüncelere yoğunlaşmak, el aktiviteleri ve kompleks parmak hareketleri, yanıp sönen ışıklar ya da bilgisayar oyunları (sadece fotik uyaran açısından değil, oyuna konsantre olup uykusuz kalma, yorulma ve güçlü emosyonlar ile hastayı etkiler), alkol kullanımı, toplum içinde yüksek sesle konuşmak, okuma, hesap yapma ve yazı yazma, herhangi bir müzik aleti çalma, resim yapma, müzik dinleme olarak sıralanabilir.

Menstruasyon da nöbetleri tetikleyen sık nedenlerden biridir (64).

Eğitim düzeyi yüksek olan hastalar nöbeti tetikleyen etkenleri daha iyi ayırt etmekle birlikte hastaların %77'si bu durumdan kaçamadıklarını belirtmektedir (57,64,65).

Hastalarda daha az gözlenmekle beraber amitriptilin vb. psikotrop ilaçların kullanımıyla da nöbetler tetiklenebilir.

Göz kapama da nöbetleri tetikleyen etkenler arasında sayılabilir (64).

Fotosensitivite 1/3 hastada EEG'de gösterilebilirken, nöbetler klinik olarak fotik uyaranla 1/10 hastada görülmektedir.

Hastaların nöbet uyaranları konusunda bilgilendirilmeleri gereklidir.

2.2.7. Tanı

Yeni geliştirilen MRG teknikleri ile JME tanılı hastaların bir kısmında meziyofrontal kortikal yapıları etkileyen anormallikler bulunmuş olmasına rağmen JME hastalarında EEG dışında kullanılan tüm laboratuvar testleri normaldir. Dolayısıyla JME hastalarında klinik özelliklerin dışında tanı açısından yardımcı tek tanı yöntemi EEG'dir.

2.2.7.1 Fizik ve nörolojik muayene: Nörolojik muayenede herhangi bir anormal bulguya rastlanmaz. JME'li hastalarda zekâ normaldir. JME şüphesi olan hastalara nöropsikolojik değerlendirme yapılmalıdır. Böylelikle hastanın daha sonraki takibi ile karşılaştırılarak hastada Progresif Miyoklonik Epilepsi (PME) tanısı dışlanabilir. Nöropsikolojik bozulma PME lehinedir.

2.2.7.2 EEG: EEG’de uyku ve uyanıklıkta gözlenen temel zemin aktivitesi normaldir. Karakteristik EEG görüntüsü frontosantral bölgelerde daha belirgin, bilateral, senkron, simetrik çoklu diken ve dalga deşarjlarıdır (Şekil 3). Zemin aktivitesi, yüksek amplitüdlü alfa ritminden oluşmaktadır. İktal dönemde, EEG deşarjında 12-16 Hz. frekansında 5-20 arasında dikenler görülür ve amplitüdleri sentrofrontal alanlarda en yüksektir. Çoklu dikenlerin önünde veya arkasında değişik frekansta (3-4.5 Hz.) ve amplitüdde yavaş dalgalar olur. İnteriktal çoklu diken dalga deşarjlarında diken sayısı daha azdır. Dikenlerin sayısı MJ’lerin şiddeti ile ilişkilidir, eğer MJ hafif şiddette ise birkaç diken ve daha belirgin olarak yavaş dalga komponenti gözlenir. EEG’de Panayitopoulos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada uyku ve uyanıklıkta %42,4 oranında kısmen artmış teta aktivitesi ve/veya alfa ritim yavaşlamaları tespit etmişlerdir (54).

Çoklu diken dalga deşarjları JME için patognomonik değildir, JME hastaların yaklaşık %50’sinde gözlenir. Deşarjın fragmentasyonu siktir ve bu bulgu patognomoniktir. Fragmentasyon, diken dalga komplekslerinin kısa bir süre ara vermesi ya da deşarjın baskın frekansındaki ani değişiklikler ile deşarjın geçici olarak kesilmesidir (66).

İlk yapılan EEG’lerde boşalmalar hastaların yaklaşık %50’sinde saptanabilmektedir (67). Sabahları çekilen rutin EEG öğleden sonra çekilen rutin EEG’ye göre epileptiform deşarjları ortaya çıkarmada daha üstündür. EEG çekimi hasta uykusuz kaldıktan sonra yapıldığında uyku deprivasyonlu EEG ile %92’ye kadar çıkabilmektedir. JME hastalarında nöbetler uyku uyanıklık siklusuna bağlıdır ve nöbeti tetikleyici en önemli faktörün uyku deprivasyonu olduğu bilinmektedir. Uyku deprivasyonlu EEG’nin kötü tarafı ise rutin EEG çekiminden daha uzun sürmektedir ve uykusuzluğun tetiklediği nöbetleri ortaya çıkarabilmektedir (68,69).

Özellikle atipik nöbet semiyolojisi ve rutin EEG’si normal olan JME hastalarının tanısında 1 ya da 2 günlük Video EEG monitorizasyon (VEM) yapılması da önerilir. VEM’e şüpheli nöbet semiyolojisi ve nöbet odağının lokalizasyonunu tanımlamak için sıkça başvurulur. Hasta tarafından fark edilmeyen absans ve MJ’leri VEM gösterebilir. Böylece tanıda gecikme önlenir. Ayrıca JME’nin tanısı için

tekrarlanan rutin EEG veya uyku deprivasyonlu EEG'lere göre maliyeti daha düşüktür (70).

Uyku EEG'sinde; geçiş dönemlerinde örneğin uykudan uyanıklığa geçerken deşarj oranları belirgin artar, özellikle aralarda uyanmalarda ya da uyandırılma sonrası deşarjlara uyanıklık EEG'sine göre daha sık rastlanır, uyandıktan sonraki ilk 10 dakikada deşarj izlenmesi JME tanısında oldukça yardımcıdır (71). Deşarjlar gece uyanmalarında sabah uyanmalarına göre daha sık gözlenir.

Aktivasyon yöntemleri (hiperventilasyon, fotik stimülasyon, uyku deprivasyonu) anormal EEG paternlerini ortaya çıkarmak, güçlendirmek veya daha iyi tanımlamak için kullanılabilir. JME fotosensitivite ile ilişkisi en iyi kanıtlanmış epileptik sendromlardan biridir. JME hastalarında fotoparoksizmal yanıt (FPY) %30-48 oranında değişmektedir. Fotosensitivite kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla görülür. İzole göz kapama çoklu diken dalga deşarjlarını ve MJ'leri tetikleyebilir. JME'de fotosensitivite görülme sıklığı günlük hayatta, EEG laboratuvarında tespit edilenlere göre daha düşüktür. FPY varlığının prognoz ile ilişkisi saptanmamıştır (57,72). Fotosensitivite yaşla birlikte azalma göstermektedir ve erişkinlerde genetik anormallik devam etmesine rağmen bazen EEG'de saptanmamaktadır. Yoğun uyaran verildiğinde %90 fotosensitive görülebilmektedir. FPY'nin frontal alanlarda düzensiz diken dalga veya çoklu diken dalgalar şeklinde ortaya çıktığı jeneralize alfa ritmi olan JME hastalarının daha fazla oranda fotosensitif olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (73,74). Fotosensitivite yanıtının ortaya çıkmasında uyaran özellikleri çok önem taşımaktadır (75). JME'lilerde göz kapama duyarlılığı nadir bir bulgudur, prognoz ile ilgili olabileceği düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda prognoza etkisi gösterilememiştir (76).

Ayrıca JME'li hastaların 1/3'ünde fokal yavaş dalga, diken-dalga kompleksi veya fokal tek diken gibi EEG anormallikleri de saptanabilir (77,78). Bunlar asimetrik iktal boşalımalar veya fokal yavaşlamalar biçiminde olabilir ve aynı çekim içinde bile yer değiştirebilir. Fokal anomaliler en sık oksipital ve frontopariyetal bölgelerde gözlenir. Beraberinde jeneralize diken dalga ve çoklu diken dalga boşalımalarının olmasıyla fokal epilepsilerden uzaklaşılır. JME hastalarında EEG'de asimetrik

bulgular, çok sık gözlenen bir durum değildir ancak hastalara yanlış tanı konmasının en önemli nedenlerinden biri olduğundan dolayı önemlidir (30, 79).

Farklı JME hastalarına ait EEG traseleri Şekil 4’te gösterilmiştir (Şekil 4).



- a. 19 yaş kadın hastada bilateral simetrik FPY
- b. Aynı kayıta unprovake sağ frontal diken
- c. JME'li 18 yaşındaki kadın hastada göz kapama duyarlılığı.
- d. İlaça dirençli hastada uyku boyunca jeneralize çoklu diken dalga
- e. 18 yaşında erkek hastada interiktal frontal dominant 3,5 Hz. diken dalgalar
- f. JME hastasında masa oyunu ile praksis indüklemeye, EMG elektrodları bilateral deltoid ve tibialis anterior kasına yerleştirildi
- g. 25 yaşında kadın hastada konuşma ile orofasiyal refleks miyokloni, EMG elektrodları bilateral perioral bölgeye yerleştirildi.

2.2.7.3 Görüntüleme: Ek bir nörolojik problem yoksa JME tanısında görüntülemenin gerekli olmadığına, elektroklinik verilerin yeterli olduğuna inanılır (80). Ancak JME'li hastalarda yapılan incelemeler anormal nöronal şebekenin bir göstergesi olarak görüntüleme yöntemlerinin kullanılabileceğini işaret etmektedir (81,84).

Woermann ve arkadaşları mesial frontal bölgede gri maddede kalınlaşma bazen de anormal kortikal organizasyon saptamışlardır (81). Bunun sonucunda JME'de mesiofrontal kortikal yapıları etkileyen yapısal serebral bir anomali olduğu düşünülmektedir.

Ji Hun Kim ve arkadaşları Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ile yapılan bir çalışmada, kontroller ile karşılaştırıldığında JME hastalarında bilateral anterior ve süperior korona radiata, CC genu ve gövdesi, çoklu ön beyaz cevher yollarında fraksiyonel anizotropide (FA) azalma saptamışlar (82).

JME hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir başka MRG çalışmasında JME hastalarında bilateral anterior CC'de artmış bir ortalama difüzyon saptanmış ve bu sonucun beyaz cevherin mikroyapısal bağlantı değişikliğini yansıttığı düşünülmüştür (83).

S. Anastasopoulou ve arkadaşları JME hastalarında CC genu, turunkus ve istmusun daha ince olduğunu saptamışlar. Bu çalışma ile JME hastalarındaki interhemisferik iletimde bozulmanın bir belirtisi olarak kallozal anormallik olduğu belirtilmiştir. JME hastalarında görülen kallozal morfolojik değişikliklerin tek başına JTKN'li epilepsi sendromlarından JME'nin farklılaştığı yönünde bir belirteç olabilir (84).

2.2.8. Ayırıcı Tanı

JME tanısı sıklıkla atlanmaktadır. Bunun en önemli nedeni klinisyenlerin sendromu bilmemesidir. Tanıda ayları veya yılları bulan bir gecikme olabilir (85). Literatürde JME tanısında 3,5-14,5 yıllık gecikmeler bildirilmiştir. Tanıdaki gecikme hasta morbiditesini artırır ve dahası yanlış tedavi ile nöbet sıklığı artabilir (86). Genellikle hastalar sorulmadığı takdirde MJ'lerden ve absans nöbetlerinden şikâyet belirtmezler. Bazen tek taraflı veya asimetrik MJ'lerin varlığı, bazen absans nöbetlerin kompleks parsiyel nöbet olarak düşünülmesi, özellikle asimetrik EEG bulguları varsa yanlışlıkla fokal epilepsilere yönlendirebilir. Bazen de nöbetlerin tipik sirkadiyen ritminin bulunmaması JME tanısı ile uyumsuz olarak yorumlanabilir. Hipnogojik miyokloniler, gençlerde siktir ve normaldir. Adölesan döneminde başlayan bazı PME'ler (Lafora hast., Unverricht-Lundborg hast.) başlangıçta JME olarak değerlendirilebilir. Daha sonra entellektüel yıkım olması, miyoklonik sendromun şiddeti, EEG'de temel aktivitenin yavaşlaması ve karakteristik paroksizmal EEG tanıyı koydurur.

JME'de ana nöbet tipi genellikle sabahları görülen MJ'ler olup, hastaların tümünde görülür. MJ'lerin sirkadiyen ritim ile ilişkili olması, nöbetleri tetikleyen sebepler ve EEG bulguları ile JME kolaylıkla tanınabilir. MJ'leri sorgularken özellikle jerkleri fark edemeyen hastalarda sabahları ellerindekileri düşürmeleri, sabahları olan beceriksizlikler sorgulanarak ipucu elde edilebilir (53).

En büyük problem Juvenil Absans Epilepsi (JAE) ile ayırımdadır. JAE de aynı yaşlarda başla ve sık olmayan absans nöbetler vardır. Hastaların çoğunda JTKN'ler, bir kısmında da miyokloniler bulunur. Bu sendromların ara formlarının olması, sendromların iç içe geçmesi nedeniyle bazen hastaları sınıflamak güç olmaktadır. JME'de ana nöbet tipi MJ'ler olup, sabahları daha sık gözlenmektedir. Ayrıca bütün hastalarda görülür; hastaların yaklaşık 1/3'ünde ise hafif şiddette ve kısa süreli tipik absans nöbetleri görülür. JAE'de absanslar ana nöbet tipini oluşturur, bütün hastalarda bulunur ve oldukça şiddetlidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ise, orta şiddetli MJ'ler görülmekte olup günün herhangi bir saatinde olabilmektedir (53,87).

Pür fotosensitif miyoklonik epilepsilerde miyokloniler; TV, video vb. görsel uyaranlara cevap olarak ortaya çıkar. Okuma epilepsisinde görülen MJ'ler baş bölgesine sınırlıdır ve sesli okuma ile uyarılır.

Miyoklonik absans epilepsi, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi, absanlarla beraber perioral miyokloni gibi absans epilepsilerde de miyokloniler olmakla beraber, bunlarda absans komponenti daha belirgin gözlenir. Bu sendromlarda miyokloniler 3 Hz'lik ritmik diken dalga deşarjı ile beraberdir. Ayrıca bilinçte etkilenme izlenir.

JME'nin sendrom olarak tanındığı ilk yıllarda ayırıcı tanısında esas olarak PME dikkate alınmıştır (88). PME'ler (Lafora Hastalığı, Unverricht-Lundborg Hastalığı) semptomatik jeneralize epilepsilerdir ve adölesan dönemde başlar. Başlangıçtaki miyokloniler tanıyı karıştırabilir (45,49). Bu hastalarda nöbetler belirgin bir özellik olsa da ataksi, demans ve progresif nörolojik bozulma meydana gelir. Entellektüel yıkım, aile öyküsü, EEG'de görülen karakteristik paroksizmal EEG değişiklikleri, zemin aktivitesi bozukluğu, VPA tedavisine iyi cevap vermemesi, seyrin progresif olması ve kötü prognozları ile JME'den ayrılır (53,57).

Çocukluk çağı absans epilepsi (ÇAE), orta yaş çocukluk çağında meydana gelen absans nöbetleri ile karakterizedir. Bu nöbetler kümeler halinde gelir. Nöbet esnasında EEG'de klasik 3 Hz. diken dalga aktivitesi gözlenir. Yaş ilerledikçe ya nöbetlerin sıklığı azalır ya da nöbetler kaybolur. ÇAE'lerin JME'ye dönüştüğü düşünülse de bu hastalarda JME'nin erken yaşta başlayan absans nöbetleri olabileceği unutulmamalıdır (53,57).

JAE, ÇAE'den ayrı bir sendromdur. Pubertede başlar ve nöbetler sporadiktir. ÇAE'deki gibi kümeleşme göstermez, sekonder JTKN'lere dönüşmez. JAE erişkin yaşta da devam edebilir.

Sadece JTKN'lerle giden epilepsi, çocukluk çağından erişkin yaşa kadar geniş bir yaş grubunda gözlenir. JME'den esas olarak miyoklonik nöbetlerin olmayışı ile ayrılır. Bunun yanında iki sendrom arasında başlangıç yaşı, nöbetlerin uykusuzluk sonrası ve alkol alımı ile artışı, tedavinin kesilmesinden sonra nöbetlerin sıklaşması gibi benzer özellikleri vardır (86).

Miyoklonik absans epilepside (perioral miyoklonili absans, göz kapağı miyoklonili absans) JME'den farklı olarak miyokloniler yüz kaslarını da etkiler, daha sık nöbet gözlenir ve ilaç tedavisine yanıt daha kötüdür. MJ'ler 3 Hz. diken dalga boşalımı ile birlikte olur ve bilinç kaybı eşlik eder (53).

Uyanma sırasında olan JTKN'ler ile karakterli İJE'ler uyku ve uyanıklık siklusu ile görülen ilişki nedeniyle, JME ile karışabilir. JME'de JTKN öncesinde MJ'lerin gözlenmesi ile ayırt edilebilir.

Normal fizyolojik durum olan uykuya geçiş sırasında görülen hipnogojik miyoklonusun da ayırt edilmesi gerekir. Bu durum nöbet gibi algılanarak ilaca karşı nöbet devam ediyor izlenimi verebilir. Bazen de sabah kalktıktan sonra olan jerkler normal sanılmakta ve hasta tarafından nöbet olarak belirtilmemektedir (57).

Ayrıca aktif hareket sırasında ortaya çıkan aksiyon miyoklonusu, sürekli ve ritmik olan palatal miyoklonus ve üremik-anoksik ensefalopatilerde ortaya çıkabilen miyoklonilerden de ayırt edilmelidir (89).

Her hasta sendrom sınıflamasına göre değerlendirilmeli ve düzenli takip edilmelidir. Yıllar önce epilepsi tanısı almış hastalarda bile klinik ve EEG özellikleri ile JME tanı olasılığı gözden geçirilmelidir (90). Ayrıca JME yaşlılarda sık görülmediği halde, tedaviye dirençli olan bütün hastalarda akla getirilmelidir (91).

2.2.9. Bilişsel Fonksiyonlar

İJE'lerde mental ve motor işlevlerin etkilenmediği kabul edilirken, özellikle JME'de bilişsel etkilenme olduğu son yıllarda vurgulanmaktadır. Özellikle frontal işlev bozuklukları ve görsel mekânsal işlevlerde etkilenme olabilmektedir (92,93).

Nöbetlerin başlangıç yaşı, aile öyküsü ve absans nöbetlerin eklenmesi bilişsel etkilenmeyi olumsuz yönde etkilemektedir (94).

JME'li hastalarda kişilik ve sosyal uyum sorunları diğer idiyopatik epilepsilere oranla daha sık gözlenmektedir (95).

JME'li hastalarda kişilik profilinin duygusal olarak inişli çıkışlı, disinhibe ve daha immatür olduğu gözlenmiştir (92,95).

Yapılan alışmalar JME’li hastalarda farklı nöropsikolojik işlev bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar ve farklı kişilik özellikleri olduğunu göstermektedir (96).

JME’li hastalarda aile ilişkilerinde bozulma ve toplumsal uyum problemleri olduğu da gösterilmiştir (97).

JME’li hastalar, psikomotor hız, soyut akıl yürütme ve kavram oluşumu gerektiren testlerde frontal lob epilepsisi olan hastalara göre daha kötü performans göstermektedirler (98).

Benlik kontrolünde ve organizasyonda bozulma şeklindeki kişilik özellikleri frontal lob işlev bozukluğu olan hastalarla benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla bilişsel işlevlerin bozukluğu da yine JME’de frontal lob alanlarının daha fazla etkilendiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu etkilenmenin diken dalga boşalımları, sıklığı, süreleri ile ilişkisi tam olarak aydınlatılmamıştır (53).

2.2.10. Tedavi

Tedavinin ilk basamağını hastanın hastalığı ile ilgili bilgilendirilmesi oluşurmaktadır. Böylece hastanın nöbetlerini tetikleyen etkenlerden kaçınması hedeflenmektedir. Uykusuz kalınmaması, ilaç dozlarının atlanmaması gibi faktörler nöbetlerin kontrol altına alınmasını kolaylaştırmaktadır. Hastanın yaşı, sosyal ve ekonomik durumuna göre her hastaya bütün bunların ayrıntılı olarak anlatılması gerekmektedir. Özellikle ergenlik döneminde davranış tedavileri ile nöbetler daha kolay kontrol altına alınabilmektedir (99).

Uyku deprivasyonu ve erken uyanmanın nöbetleri tetiklediği göz önüne alınarak öncelikle, hastanın uyku ve uyanıklık siklusunun düzenli olması önerilmelidir. Hastalara uykuyu kaçırabilecek kahve, çay vb. içecekleri geceleri tketilmemeleri önerilmelidir. Eğer hasta fotosensitif ise görsel uyaranlardan kaçınılmalıdır.

Hastanın JME tanısı almasından sonra tekrarlama riskinin çok yüksek olmasından dolayı tedaviye erken başlanması önerilmektedir. JME’de ilk tercih AEİ VPA’dır, nöbetlerin hastaların %80’inde kontrol altına alınmasını sağlar. VPA monoterapisi absans nöbetlerin %75’ini, JTKN’lerin %70’i ve MJ’lerin %75’ini

kontrol altına alır. VPA'nın dozu JME'nin şiddetine göre ayarlanabilir. Hafif nöbetlerde düşük doz VPA yeterli olmaktadır (100). Randomize kontrollü bir çalışmada 1000 – 2000 mg/gün VPA dozları arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir (101). Genelde uygun görülen en düşük doz ile başlayıp, hastanın nöbetleri sonlanana kadar doz artımı yapılarak, her hasta için en uygun olan dozu bulmaktır. Ancak saç dökülmesi, kilo artışı, polikistik over sendromu, teratojenite vb. yan etkileri olması nedeni ile gençlerde ve kadın hastalarda kullanımı kısıtlanabilir (54).

Diğer etkili ilaçlar klonazepam ve barbituratlardır. (102,103,104,105,106). Klonazepam sadece MJ'lerin hâkim olduğu orta şiddetli JME hastalarında tek başına kullanılabilir, fakat genellikle ek tedavide tercih edilir. Klonazepam anti-miyoklonik etkili ilaçlardan biri olmasına rağmen JTKN'leri baskılamadığı, hatta arttırabildiği bilinmektedir (54).

Yeni nesil AEİ'lerden LTG, LEV, TPR ve ZNS etkili bulunmuştur (107,108). LTG özellikle absans ve JTKN'lere olan belirgin etkinliği nedeniyle İJE'lerde çok faydalı bir ilaçtır, ancak hastaların %50'sinde MJ'leri artırabileceğinden dolayı LTG monoterapisi JME hastalarında önerilmemektedir. Ancak tedaviye dirençli hastalarda VPA ile LTG kombinasyonu oldukça etkili olup, LTG 25-50 mg gibi düşük dozlarda VPA'ya eklenebilir (54). Ayrıca LTG teratojenite açısından daha güvenilir olması ve polikistik over sendromuna neden olmaması gibi nedenlerle, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda giderek daha çok tercih edilmektedir (109,110). TPR bir diğer geniş spektrumlu AEİ'dir ve özellikle JTKN'lerde etkilidir, ancak zayıf anti-absans ve antimiyoklonik etkisi bulunur ve JME hastalarında tek başına kullanımı çok fazla tercih edilmez (54).

Yeni nesil AEİ'lerden JME'de kullanılabilecek en iyi seçenek LEV'dir ve etkinliği hızlı, yüksek, bunun yanında ilaç yan etkisi yok denecek kadar azdır. Çift kör plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda LEV tedavisi ile JME, JTKN'li epilepside ve JAE plasebo grubuna göre oldukça yüksek nöbetsizlik oranları elde edilmiştir (111). LEV 12 yaş ve üzerindeki JME hastalarında MJ'ler için ek tedavide onaylanmıştır. Hala JME hastalarında en etkili ilaç VPA olmasına rağmen LEV'in en azından kadın hastalarda VPA'nın yerini alma olasılığı en yüksek olan ilaç olarak görülmektedir (87).

Absans nöbetler için tedaviye etosüksimid eklenmesi tartışmalı bir konudur (53).

Karbamazepin ve fenitoin miyoklonileri artırabilir, ancak JTKN'lerin iyi kontrol edilemediği durumlarda VPA, LTG ve TPR'ye ek olarak verilebilir (103).

Okskarbazepin, vigabatrin, gabapentin, tiagabine de nöbetleri artırabilir (100,102). Bu ilaçlar ile miyoklonik status görülebileceği bilinmelidir (53). Tiagabin ve vigabatrin ile ayrıca absans status da görüldüğü bildirilmiştir.

Tedaviye dirençli JME hastalarında cerrahi tedavi seçeneği olarak vagal sinir uyarımı ve kallozotomi nadiren uygulanabilir. Derin beyin stimülasyonu da JME'li hastaların yönetiminde uygulanabilecek deneysel bir yöntemdir (112).

2.2.11. Prognoz

JME hastalarında görülen nöbetler genellikle yaşam boyu devam etmekle birlikte 4. dekattan sonra azalma görülebilmektedir. Olgularda sadece hafif MJ'ler izlenebileceği gibi düşmeler ve JTKN'ler de gözlenebilir. JTKN özellikle tedavi edilmeyen olgularda görülmektedir. İlaçlar ile %90 vakada nöbetler kontrol altına alınmaktadır (113,114). AEİ'lere dirençli JME hastalarında %10-15 oranında görülmektedir (115). Psikiyatrik sorunları olan ve her üç nöbet tipinin de birlikte olduğu JME'lilerde ilaçlara direnç daha sık gözlenmektedir (116). Ayrıca tedaviye dirençli JME hastalarında EEG'de asimetric bulgular ve atipik absans benzeri nadir karşılaşılan nöbet özellikleri görüldüğü belirtilmiştir (53,87,117).

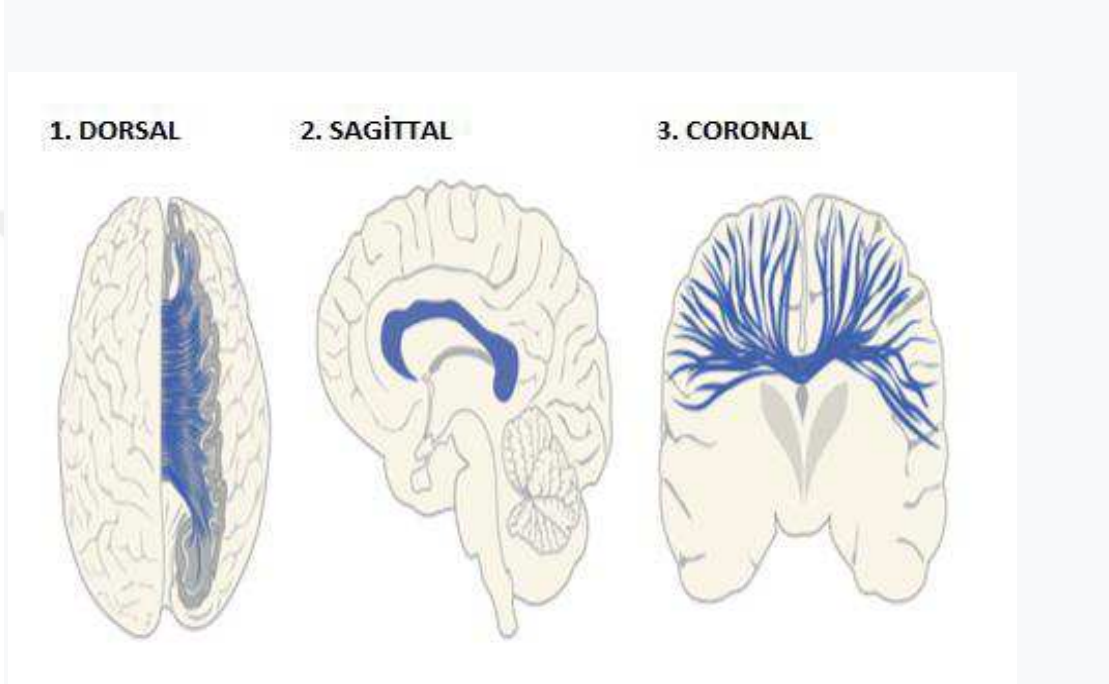
JME'de tedavi başarısı %80- 90 oranlarındadır. JME hastalarının tedavisi hayat boyu olmalıdır, tedavinin kesilmesi ile relaps görülme oranı çok yüksektir. Yıllarca tam nöbet kontrolünden sonra bile tedavi kesilmesine gidilse, neredeyse hastaların tümünde (%92-95) nöbetler tekrarlar (118). Ancak 4. dekattan sonra nöbetler azaldığından dolayı doz azaltılabilir.

2.3. KORPUS KALLOZUM

Latince "sert cisim" anlamına gelir. Düz bir komissural lif demetinden oluşan kalın ve geniş bir sinir yoludur. Yalnızca plasentalı memelilerde bulunur. CC

serebrumun tam ortasında her iki lateral ventrikülün üzerinde interhemisferik sulkusta yer alır (şekil 4). 10 cm uzunluğundadır ve 200-300 milyon aksonal projeksiyondan oluşur. CC Yaklaşık 190 milyon akson ile en büyük ön beyin komissürüdür (119).

CC önemli kortikal hemisferleri birbirine bağlayan komissural yoldur. Lateral ventriküllerin çatısında, diensefalon üzerinde ve serebral korteksin altında bulunur (Şekil 5).



Şekil 5. Korpus Kallozum genel organizasyonu:

1-3: Mavi renkle gösterilen insan CC'sinin yapısı ve konumu.

1: CC'nin dorsal görünümü.

2: CC'nin sagittal görünümü. Bu görüş, tüm rostro-kaudal formasyon açıkça görülebildiği için klinik tanı sırasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

3: CC'nin koronal görünümü.

Her iki yarım küreden gelen kortikal nöronların aksonları orta hatta buluşur ve belirli bir hedefe ulaşmak için karşı yarım küreye geçer. Bu projeksiyonların çoğu beyindeki homotopik bölgeleri birbirine bağlar ve daha azı heterotopik bölgeleri bağlar.

Kallozal fiberler insan embriyosunda ilk kez gestasyonun 11-12. haftalarında görünür ve 13. hafta civarlarında rudimenter kallozal tabaka oluşur. İki parça halinde orta hatta birleşen CC halini alırlar. Bu birleşme teorisinin CC'deki major veya minör asimetrixlerin oluşma mekanizmasını açıkladığı düşünülmektedir. Bu primitif CC, korteksin büyümesi ve yeni lif bağlantılarının oluşmasıyla önden arkaya doğru genişlemeye başlar. Kallozal segmentlerin oluşum sırası yapılan çalışmalarda genu, gövde, isthmus, splenium ve rostrum olarak bildirilmiştir. Frontal neokorteksin büyümeye devam etmesiyle splenium arkaya doğru itilir ve en sonunda hippocampal kommissürün üstünü örter. Gebe kaldıktan yaklaşık 20 hafta sonra gelişimi tamamlanır. Ancak yapısal değişiklikler ergenliğe kadar devam eder (120). CC miyelinizasyonu postnatal 6. Ayda spleniumda, 8. Ayda ise genuda görülür. Bu CC miyelinizasyonun posteriordan anteriora doğru olduğunu göstermektedir (121).

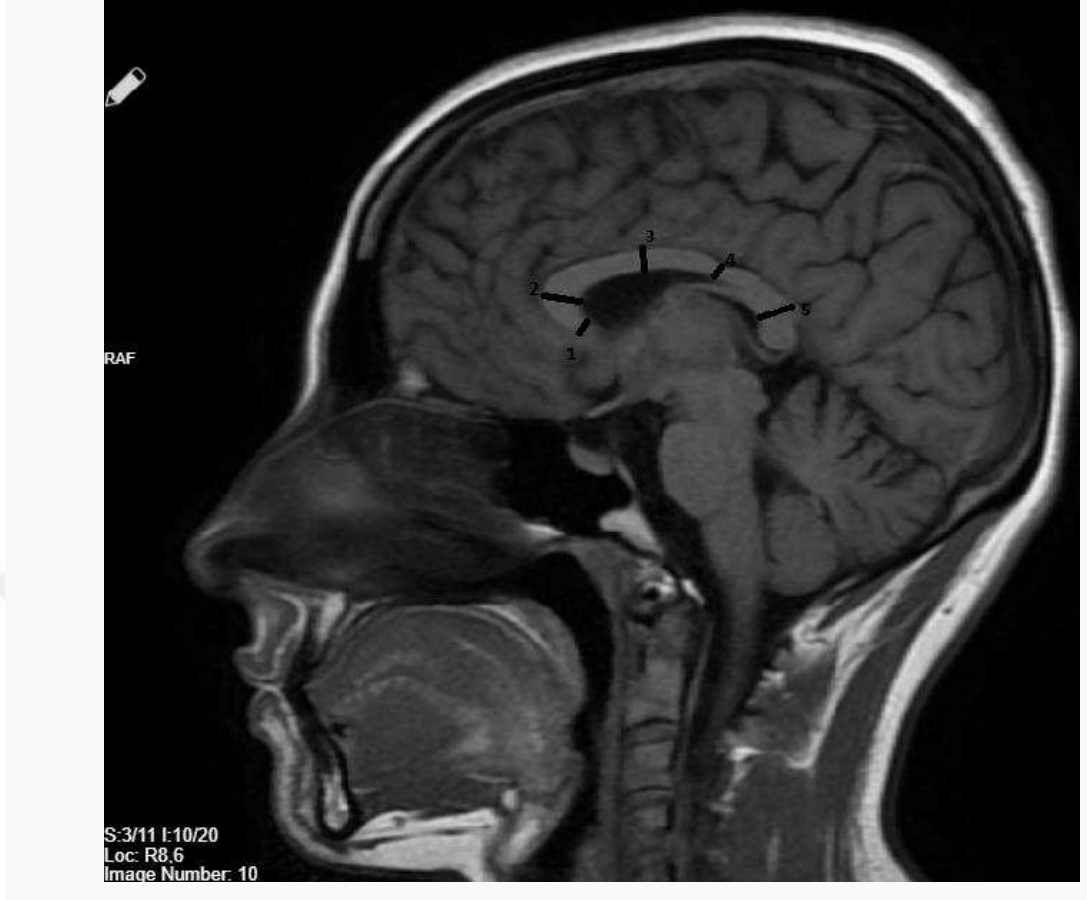
CC bilateral duyuşal ve görsel bilgilerin entegrasyonu, dil ve el kullanımı, duyuşu, davranış, bilişte uzmanlaşma, hafıza ve karmaşık bütünleştirici işlevlerde görevlidir (122).

CC değişiklikleri kısmi CC agenezisi, otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, kortikal görme bozuklukları ve epilepsi dahil olmak üzere birçok nörogelişimsel bozuklukta görülür (123). Ancak günümüzde CC'deki yapısal kusurların bir bireyin yaşamı ve davranışlarını nasıl etkilediğini henüz tam olarak bilmiyoruz. Genetik yapı, kompensatuvar mekanizmalar ve aynı mutasyonlarda bile görülen klinik farklılıklar vb. etkenler bunu anlamamızı zorlaştırmaktadır.

2.3.1. Korpus Kallozum Anatomisi

CC beyin ve sinir cerrahisi tarafından intraventriküler lezyonlar ve kallozotomi (CC'nin bir kısmının veya tamamının kesilerek ayrılması) gibi epilepsi prosedürlerinde çok sık kullanılan anatomik bir yapıdır (124,125).

CC anatomik olarak dört parça olarak tanımlanabilir; önde rostrum ve genu, ortada turunkus, arkada isthmus ve splenium (şekil 6).



Şekil 6. MR ‘da sagittal kesit. T1 MR sekansında CC görüntüsü.

1: rostrum, 2: genu, 3: turuncus, 4: isthmus, 5: splenium.

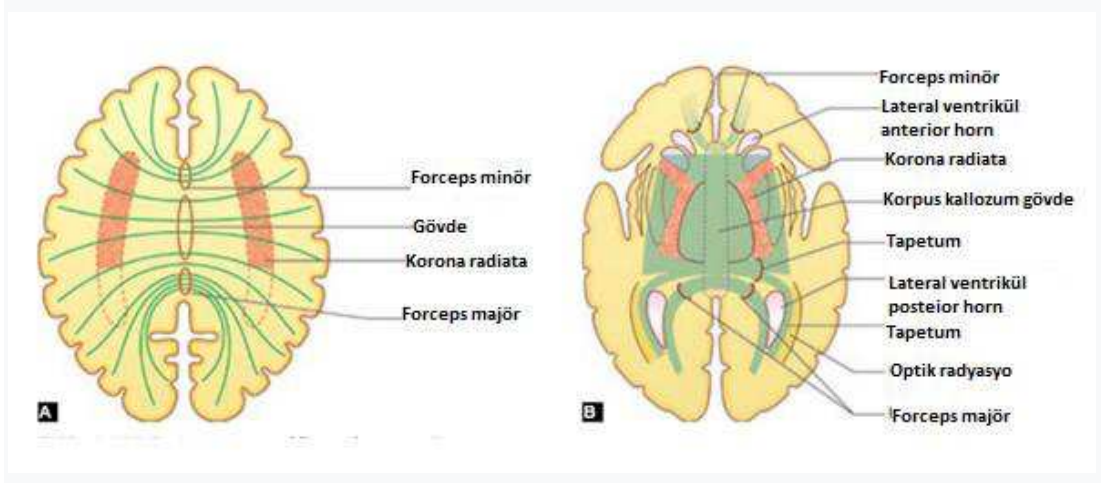
Rostrum, arka tarafa doğru uzanır ve lamina terminalisin üst ucu ile devam eder ve CC’nin ön ucunun ince bölümünü oluşturur. Gagaya benzeyen yaprak şeklinde bir görünümü vardır. Her iki orbitofrontal korteks ile komşudur. Paraolfaktör ve paraterminal girusların süperiorunda ve anterior kommissürün ön kısmında yerleşmiştir. Rostrumu oluşturan lifler her iki frontal lobun orbital yüzlerini birbirine bağlar.

Genu, septum pellucidumun önünde aşağıya doğru bükülür, dirseklenme gösterir, CC’nin kavisli ön ucunu oluşturur ve en anteriorunu oluşturan kısımdır. Genu anterolateralde, frontal hornlar ile komşudur ve aynı zamanda frontal hornların medial duvarını oluşturur. Genu lateral ve süperiorda prefrontal korteksle komşudur, anteriorda septum pellucidumu sınırlar. Genuyu oluşturan lifler frontal lobun çeşitli bölümleri arasında bağlantı sağlar. Dış yana, sonra da ön tarafa doğru uzanan genu lifleri frontal lobun içine girerek forceps minörü (forceps frontalis) oluşturur. Bu lifler

genundan geçerek karşı hemisferin prefrontal korteksine gider. Forceps minör, genunun her iki antero-lateralinden başlar ve infero-lateraline doğru seyrederek. Anterior bakış açısından bir çift boynuza benzer.

Turunkus arkaya doğru kemer yaparak uzanır ve CC'nin en büyük bölümüdür. Süperiorda singulat girus ile antero-inferiorda her iki kaudat nükleus ile komşudur. Trunkustan geçen lifler laterale doğru seyrederek yan taraflarda ışın tarzında radiatio korporis kalloziyi oluşturur. Bu lifler assosiasyon ve projeksiyon lifleri ile kesişerek serebral kortekse geçerler. Liflerin bazıları lateral ventrikülün posterior hornunun tavanını ve dış yan duvarını, inferior hornunun ise dış yan duvarını oluşturur. Bu lifler tapetum olarak isimlendirilir.

Splenium adı verilen arka bölüm CC'nin en kalın ve şişkin kısmıdır. Spleniumdan geçen lifler arka tarafa doğru uzanır ve iki beyin hemisferi arasında yoğun bağlantılar sağlar. Bu lifler iç tarafa doğru bir seyir göstererek her iki oksipital lobun içine girerler. Görüntüsünden dolayı buna da forceps majör (forceps occipitalis) denir (126,127). (Şekil 7). Forceps majör aynı forceps minör gibi bir çift boynuza benzer. Her iki oksipital ve posterior parietal lobların bağlantısından sorumludur. Splenium infero-lateralde posterior hippokampal kommisür ile komşudur (128,129). Spleniumun her iki yanında spleniumun ventral liflerinden oluşan ve ventriküllerin oksipital hornlarını bir halı gibi kaplayan tapetum bulunur (130). Tapetumun seyri lateralden inferiora doğrudur.



Şekil 7. A-B: Korpus kallozum lifleri

CC'nin ön ve üst kısmında singulat girus, daha yukarıda singulat sulkus bulunur. Ayrıca insula ile komşuluğu bulunur. Arka kısımda ise singulat girusun istmus kısmı yer alır. Alt kısımda vejetatif merkezler, lateral ventriküller ve septum pellucidum bulunur. Çevresini hipotalamus, hipokampus, forniks, girus singuli, mamillar cisimcikler ve amigdaladan oluşan limbik sistem sarmaktadır. CC ve limbik sistem arasında indirekt bir ilişki olduğu tahmin edilmektedir (131,132).

CC'nin fissura longitudinalis cerebralisten görülen üst yüzü indisium griseum olarak adlandırılan ince bir gri cevher tabakası ile örtülüdür (127). Bu maddenin embriyolojik olarak hippokampusun devamı olduğu düşünülmektedir (133,134). Indisium griseum iki çift beyaz madde kabartısıyla komşu olarak seyreder. Bu yapılar lateral ve medial longitudinal stria şeklinde tanımlanmıştır. Fonksiyonları ve diğer özellikleri ile ilgili çok kesin bir bilgi olmasa da bu strialar da limbik sistemin bir parçası olarak kabul edilmektedir (135).

CC'nin lokalizasyonu incelenince önemli bilgiler içerdiği görülmektedir. CC'yi oluşturan yapılar morfolojik farklılık göstermelerinin yanı sıra fonksiyon açısından da kendi içinde özelleşmişlerdir. CC'nin ön bölgesini oluşturan genu ve rostrum bilişsel iletim yolları ve beden görüntüsü ile ilişkilidir. Turunkus ipsilateral motor yollar ve karmaşık dokunma bilgileri taşıyan yolların birleştiği bölgedir. Splenium ise hemisferler arası görsel, sözel ve işitsel bilgi akışının sağlandığı kısımdır (136).

2.3.2. Korpus Kallozum Gelişimi

Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar ışığında CC'nin gelişimini homojen bir biçimde tamamlamadığı görülmektedir. CC lifleri önce rostrum, sonrasında turunkus ve son olarak da splenium şeklinde gelişme göstermektedir. Turunkus gebeliğin yaklaşık 16. haftasında, splenium ise yaklaşık 20. haftasında oluşmaya başlar. CC'nin gelişimi doğumdan sonra da devam eder. CC hacminin %42'sinin doğumdan sonraki ilk 12 ayda geliştiği ve tam gelişmesinin ise yılları bulabildiği belirtilmektedir (137).

Miyelin kılıfın aksonları kaplamasıyla beraber miyelinizasyon süreci başlamaktadır. Miyelinizasyon süreci sinir iletiminin artmasına ve aksonların şekillenmesine yardımcı olur. CC aksonlarının miyelinizasyonu arkadan öne doğru

ilerler ve bu durum CC'nin primer gelişimi olarak kabul edilir (138). Miyelinizasyon oldukça yavaş gerçekleşen bir süreç olup gebeliğin ikinci trimesterinde başlayıp ergenlik döneminde tamamlanır (139).

Yapılan çalışmalarda CC'nin yapısının ve boyutlarının yaş ile değişimi saptanmaya çalışılmıştır. Barkovich ve arkadaşları yeni doğanlarda CC'nin düz, ince ve basık olup, üçüncü ayda ise CC'de önemli bir kalınlaşmanın görüldüğünü belirtmişlerdir (140). Kier ve arkadaşları ise oluşan bu kalınlaşmanın öncelikle spleniumda, ardından da trunkus ve rostrumda gerçekleştiğini belirtmişlerdir (141). Rakic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda CC'nin doğum ile iki yaş arasındaki boyutları arasında iki kat farklılık görüldüğünü belirtmişlerdir (142). Pujol ve arkadaşları CC'nin gelişiminin çocukluktan başlayıp ergenlik döneminin sonuna kadar sürebileceğini belirtmişlerdir. CC'nin boyutlarını alması ve şekillenmesi 30-40 yaşlarına kadar sürebilmektedir (143). Yaşlanma ile kallozal alanda azalmalar olabilir ve bunun sonucunda hemisferler arasında bilgi iletim hızında yavaşlama görülebilir (144). CC'nin bölümlerinin yaş ile ilişkisini belirlemeye yönelik araştırmalar da bulunmaktadır. CC'nin arka kısmında yaş ile orantılı olarak bir azalmanın olabileceği tespit edilmiştir. Bunun tersine genu, rostrum ve ön yarısında ise tam tersi yaş ile orantılı bir artışın olabileceği belirtilmiştir (145,146,147,148).

2.3.3. Korpus Kallozum Morfolojisi

CC'nin morfolojisini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörlerin arasında; aksonların iskemik, dejeneratif ya da travmatik nedenlerle kaybolması, miyelinizasyon sürecinde meydana gelen bozukluklar, gelişimsel anomaliler, cinsiyet, yaş, alkolizm, şizofreni gibi çeşitli hastalıklar, sağ ya da sol el kullanımı bulunur (149,150,151,152,153,154).

CC tamamen oluşuktan sonra serebral korteks ya da beyaz cevherin hasarı sonucu atrofi veya hipoplazi oluşur (155).

De Lacoste ve arkadaşları tarafından yapılan CC morfolojisi ile cinsiyet arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada kadın ve erkeklerde CC'nin morfometrik ölçümlerini yaparak; kadınlarda splenium kısmının daha büyük olduğunu belirtmişlerdir (152).

Kadın ve erkeklerdeki CC'nin alan, görünüm ve uzunluğunu saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda aralarında anlamlı farklılıklar olduğunu gösteren çalışmalar olmasının yanında aralarında farklılığın olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (152,156,157,158,159,160). Günümüzde de kadın ve erkeklerde CC'nin morfometrik ölçümleri ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Witelson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genu, isthmus ve total CC alanlarının erkeklerde daha büyük olduğu sonucuna varılmıştır (160). Gupta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada erkeklerde CC uzunluğunun daha büyük olduğu belirtilmiş; bu durumun erkeklerin beyin büyüklüğüyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (161). Yapılan tüm çalışmalar sonucunda; CC'nin alan, genu, anterior- posterior çaplarında erkekler lehine anlamlı bir farklılığın olduğu ortaya konmuştur. Turunkus ve splenium ölçümleri incelendiğinde ise her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.

2.3.4. Korpus Kallozum Beslenmesi

CC'nin büyük kısmının beslenmesi internal karotid arter, özellikle de anterior serebral arterin dalı olan perikallozal arter tarafından sağlanmaktadır. Splenium kanlanması ise vertebrobaziler sistemden olduğundan istisnadır. Splenium kanlanması posterior serebral arterin terminal ve koroidal dalları ile sağlanmaktadır. Venöz drenaj kallozal venler, kallozal singular venler ve sonuçta internal serebral venler aracılığı ile olmaktadır (162).

2.3.5. Korpus Kallozum Fonksiyonu

CC'nin esas fonksiyonu beyinde sağ ve sol hemisferlerde bulunan benzer alanlar arasında interhemisferik bağlantılar kurarak koordinasyonu ve bilgi alışverişini sağlamaktır. İnterhemisferik bağlantıların CC tarafından nasıl sağlandığı merak konusu olmuş ve yapılan çalışmalar sonucunda iki teori ortaya atılmıştır. Bunlar CC'nin ya iki hemisfer arasında tamamlayıcı ya da karşı hemisferi inhibe ederek hemisferler arası bağlantıyı sağladığı şeklindedir.

İnhibisyon teorisi CC'nin her iki hemisferin eş bölgeleriyle devamlı inhibitör bir ilişki içinde olduğunu ve bu ilişki sayesinde bir bölgede artan aktivitenin karşı eş bölgede aktivite azalmasına sebep olarak fonksiyonun kontrollü olmasını sağlar şeklindedir.

Eksitasyon teorisi ise; CC'nin her iki hemisfer arasındaki bilgi alışverişi integrasyonunu sağladığı yönündedir. Buna kanıt olarak zorlayıcı görevler yapabilen bireylerin CC boyutlarının daha büyük, disleksik bireylerde aktive edici bağlantı eksikliğine bağlı olarak CC boyutlarının daha küçük olduğudur (163).

CC'nin sadece tamamlayıcı ya da inhibitör etki mekanizmalarına sahip olduğu düşünülmemelidir. Çünkü beyinde genel olarak görev düzenlemeleri hem tamamlayıcı hem de inhibitör etki üzerinden yapılmaktadır. 1995 yılında Banich ve arkadaşları farklı türdeki bilgilerin CC'nin farklı bölümleri tarafından iletiliğini belirtmişlerdir (164). CC beyindeki birçok bölge ile iletişim halindedir. Ayrıca liflerin miyelinizasyon derecelerinin de bölümler arasında farklı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda CC'nin her bir bölümünün birbirinden bağımsız olarak davrandığı ortaya konmuştur (165).

CC her iki hemisfer kortekslerinin bağlantısını geliştirir ve bu sırada plastisitenin devreye girmesini sağlar. Bu işlevi ile hayatın ilk üç yılında önemli bir rol oynamakta ve serebral hemisferlerin organizasyonunu sağlamaktadır (166). CC'un bellek fonksiyonu, çocuklarda kısa bellek sorunu ile hiperaktivitenin sık görülmesi CC hipogenezisine bağlı olabilmektedir (166,167). İnterhemisferik duyuşal bağlantıların sağlanması ve geliştirilmesinde, ipsilateral motor sistemin inhibisyonu, bimanuel motor koordinasyon ile motor sistemin sağlıklı çalışması ve dikkat süresinin düzenlenmesinde rol oynar (165,166,167,168). Füzyonun gerçekleşmesi, bakış görüş netliği sağlanması ve ipsilateral görsel yarı alan fonksiyonu da vardır. (166,169).

CC'nin epileptik nöbetlerin jeneralizasyonunda katkı sağladığı düşünülmektedir. Erickson CC'nin nöbet jeneralizasyonunda etkili olduğunu ortaya çıkaran araştırmacılardan ilkidir (170). J. Musgrave ve arkadaşları tarafından kallozotomi uygulanan kedilerde im. penisilin enjeksiyonu sonrasında total kallozotomi uygulanan grupta epileptik deşarjların bilateral senkronizasyonun bozulduğu gözlenmiş ve nöbet jeneralizasyonunda CC'nin ana yol olabileceği

belirtilmiştir (171). Özellikle dirençli nöbetleri olan hastalarda kallozotomi sonrasında gözlenen nöbet sıklığındaki belirgin azalma CC'nin nöbetler üzerindeki eksitatör etkisini desteklemektedir (172). Bunun yanında bu görüşün karşıtı olarak CC'nin genel kanının aksine nöbet yayılım mekanizması üzerine paradoksal etkisi olup eksitatör etkinin yanında inhibitör etkisinin de olabileceği ileri sürülmüştür. Kopeloff ve arkadaşları tarafından maymunlarda yapılan başka bir çalışmada CC ikiye bölünmesi sonrasında fokal nöbetlerde ve status epileptikus sıklığında artma gözlenmiştir (173). CC parsiyel ya da total agenezisi olan hastalarda da nöbet gözlenmesinin tesadüf olmayacağı, nöbet oluşum mekanizması üzerinde inhibitör etkisinin ortadan kalkması sonucu oluştuğu görüşünü desteklemektedir (174).

2.3.6. Korpus Kallozum ve Epilepsi

İnsanlarda CC'nin fonksiyonuyla ilgili yapılan ilk araştırmalar epilepsinin tedavisi amacıyla her iki CC'yi cerrahi olarak ayrılmış yarı beyin vakalarında yapılmıştır (175,176). Korpus kallozumun kısmi ya da tam yokluğunda mevcut tabloya ağır mental retardasyon ve dirençli epilepsi nöbetleri eşlik etmektedir (177,178).

Epilepsi hastalarında anormal kallozal görüntüleme bulguları da görülebilir. Atkinson ve arkadaşları MRG yardımı ile epilepsi hastalarında CC değişikliklerini kontrol grubu ile karşılaştırarak incelemişler ve sonuç olarak CC'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede küçük olduğunu göstermişlerdir. CC alanının epileptik odağın lokalizasyonu, nöbetlerin tipi, hastalığın süresi ya da etiyolojisi ile ilişkisi bulunmamıştır (179).

S. Andrea ve arkadaşlarının yaptığı epilepsi ve kortikal gelişimsel malformasyonu olan 32 hasta ve cinsiyet uyumlu 32 sağlıklı kişide DTI ile beyaz cevher mikro yapısını inceledikleri bir çalışmada hasta grubunda CC'nin tüm segmentlerinde FA da azalma olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ile kortikal malformasyonlara sekonder epilepsisi olan hastalarda, makroskopik MRG ile görülebilen lezyonların ötesine uzanan yaygın beyaz madde değişikliklerinin de olduğu sonucuna varılmıştır (180).

CC ve diğer interhemisferik bağlantılar (diensefalon gibi) ile tek taraflı nöbet aktivitesinin karşı hemisfere aktarıldığı düşünülmektedir. Bunun yanında CC'nin epilepsideki rolü paradoxal olabilir. CC'nin nöbetlerin jeneralizasyonundaki rolünün yanında nöbet mekanizması üzerine inhibitör etkisi de olabileceği düşünülmektedir. Ancak inhibitör etkide CC'nin doğrudan etkisi olup olmadığı henüz netleşmemiştir (181,182).

Susan S. Spencer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kallozotomi sonrası iktal, interiktal EEG paternleri ve nöbet tipi açısından değişimler incelenmiş. Toplam 28 hasta ile yapılan çalışmada kallozotomi sonrası hastaların 10'unda bilateral senkron nöbet başlangıcının bozulduğu, 12'sinde de cerrahi sonrası yeni fokal odak olduğu gözlenmiş. Kallozotomi sonrası hastaların jeneralize nöbetlerinde belirgin azalma gözlenirken, bilateral senkron interiktal EEG deşarjlarının tamamen ortadan kalkmadığı, iktal EEG bulgularının ise nöbet lateralizasyonuna göre değişiklik gösterdiği gözlenmiştir. Bilateral senkron interiktal ve iktal deşarjların oluşumunda CC dışında beyinde birçok yapı (beyin sapı, diensefalon vb.) bu mekanizmaya katkıda bulunabilse de CC sekonder jeneralize nöbetleri olan hastalarda belirgin bilateral senkron nöbet başlangıcının oluşmasında etkili olan tek yol olabilir şeklinde yorumlanmıştır (183).

Yasusi Limura ve arkadaşlarının yayınladıkları bir makalede her iki omuz ve üst ekstremitede miyoklonileri olan 23 yaşındaki bir hastada anterior kallozotomi sonrası hastanın miyoklonilerinin sayısında belirgin azalma olmuş ve miyokloniler cerrahi sonrasında sol yüz yarısı ve sol üst ekstremitede gözlenmiştir. Cerrahiden sonra miyokloni sıklığında azalma, başlangıçta bilateral olan miyoklonilerin unilateral olarak gözlenmesi CC'nin miyoklonilerin senkronizasyonunu indüklediği şeklinde yorumlanmıştır (184).

U.C. Wieshmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oligodendrogliom mevcut olan hastalarda MRG kullanılarak lezyon haritalandırılması yapılmış ve JTKN'nin en büyük lezyon yükünün CC genu bölgesi ile bağlantılı frontal loblarda lezyonu olan hastalarda olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık parsiyel nöbetleri olan hastalarda orbitofrontal ve frontal bölgelerde lezyonlar daha yoğun gözlenirken CC

genu ile ilişkileri olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada CC'nin genusunun jeneralizasyonda ana yol olduğu gösterilmiştir (185).

Kallosotomi, tedaviye dirençli epilepsi hastalarının palyatif tedavisinde kullanılan cerrahi bir tekniktir (186,187). Kallosotominin özellikle tonik/atonik nöbetler, Lennox-Gastaut Sendromu, West Sendromu vb. çocukluk çağı ensefalopatileri, tedaviye dirençli epilepsi hastaları, birden fazla birbirinden bağımsız odakları bulunan epilepsi hastalarında palyatif tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (188,189). Kallosotominin iki serebral hemisfer arası bağlantıyı keserek JTKN'lerin şiddeti ve sıklığını azalttığı bilinmektedir. Kallosotomi kullanılarak epileptik nöbetlerin yayılımında CC'nin önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır.

Epilepsili hastaları ve sağlıklı kişilerdeki CC hacminin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmı epilepsili hastalarda hacimsel artışın olduğunu, bir kısmı hacimsel azalmanın olduğunu, bir kısmı da değişiklik olmadığını savunmaktadır (190,191,192).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma JME tanılı hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde MRG kullanılarak CC'nin morfometrik ölçümlerini saptamak, farklılıkların prognoza etkisini incelemek amacıyla planlandı. Bununla birlikte hastaların CC ölçümlerinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğu hipotezini test etmek de amaçlandı. CC ölçümleri için standart MRG kullanıldı.

3.1. GEREÇ

Bu çalışmaya S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nde takipli ve JME tanılı, 20 yaş ve üzeri 40 hasta ve kontrol grubuna da yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı 20 kişi alındı. CC gelişimini tam olarak tamamlanmadığından 20 yaşın altında olan kişiler, antiepileptik ilaç dışında ilaç kullanan, mental retardasyon veya ek hastalığı olan, alkol ya da madde kullanan, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Gönüllülerden onam belgeleri alındı.

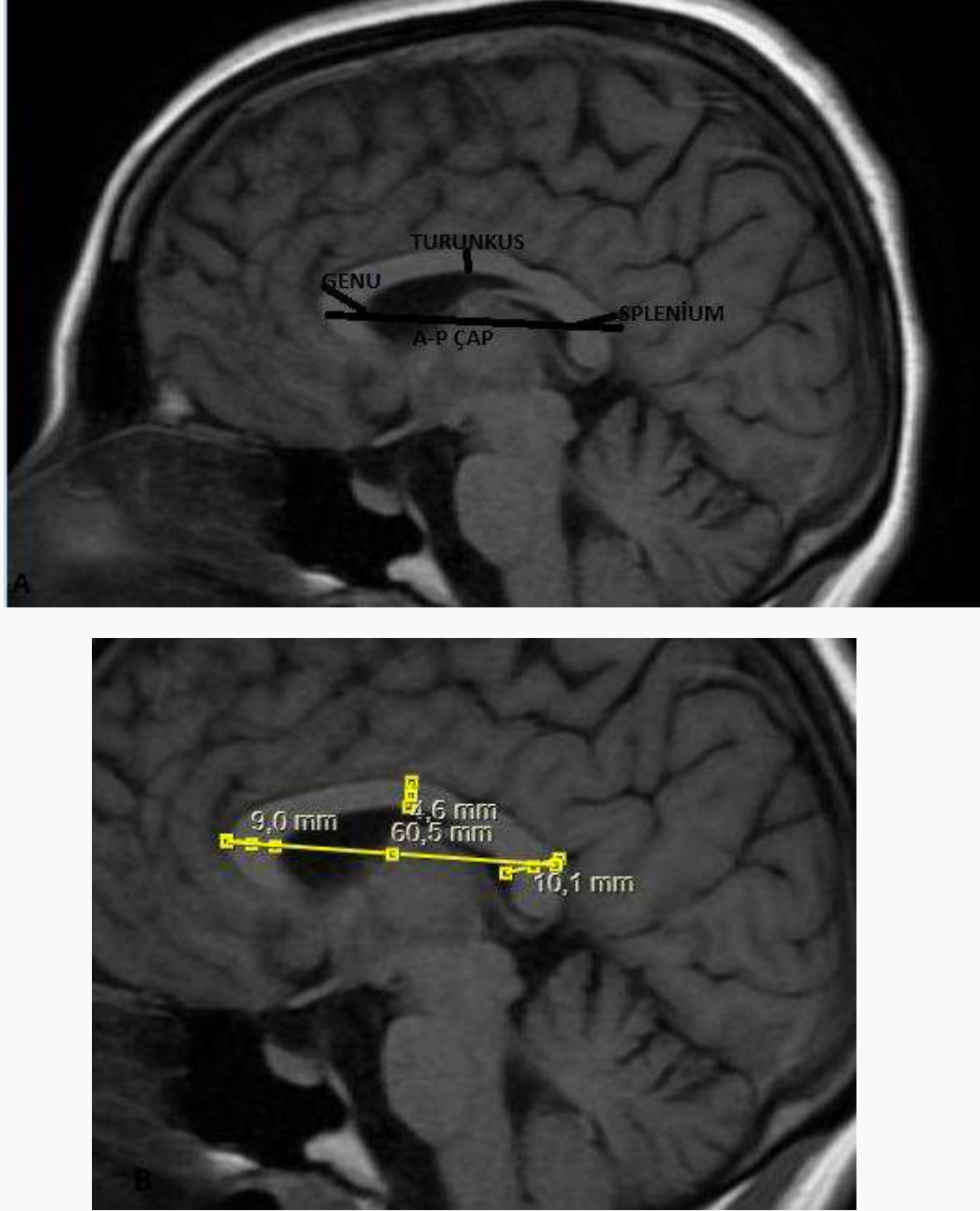
Bu hastaların; yaş, cinsiyet, epilepsi başlangıç yaşı, hastalık süresi, nöbet tipleri, nöbet sıklığı, kullandığı AEİ'ler ve EEG bulguları sorgulandı. Kontrol grubunda ise demografik veriler kaydedildi.

Hem 40 kişilik hasta grubuna hem de 20 kişilik kontrol grubunda T1 ağırlıklı orta sagittal kesitli MRG görüntülerinde CC'nin genu, turunkus, splenium ve Anterior-Posterior (A-P) çapları ölçüldü.

3.2. YÖNTEM

S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniğinde takipli JME tanılı hastaların herhangi bir zamanda istenmiş olan MRG görüntüleri üzerinden retrospektif olarak veriler toplanmıştır. Kontrol grubunda ise herhangi bir nörolojik hastalık tanısı olmayıp çeşitli nedenlerle (baş ağrısı vb.) istenen MRG görüntüleri kullanılmıştır. CC gelişimi tam olarak tamamlanmadığından 20 yaşından küçükler çalışmaya dahil edilmedi. Ölçümler için orta sagittal düzlemde

CC'nin en iyi görüntülendiği T1 ağırlıklı MRG kesitleri seçildi ve CC'nin en yüksek uzunluğu (A- P çapı) ölçüldü (Şekil 8). CC 3 bölüme ayrılarak uzun aksına dik bir çizgi çizilerek üzerinde CC yüksekliği ölçüldü. İnter kommissüral hattın geçen çizgi üzerinde CC genu, turunkus ve spleniumunun en geniş kısmı, Anterior-Posterior çapları manüel çizim yapılarak ölçüldü (Şekil 8). Bu çizimler ve sonrasında ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapıldı.



Şekil 8. A. Korpus Kallozumun Çap Ölçümleri. B. Çalışma hastalarımızdan birine ait örnek ölçüm

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) aracılığıyla değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann Whitney U testi, 3 grup ve üzerinde karşılaştırma analizi için Kruskal-wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılan verilerde ise karşılaştırma analiziiçin bağımsız ikili gruplarda T-Testi, 3 ve üzerindeki gruplarda Anova testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenlere yönelik yapılan karşılaştırmaların analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları ve anlamlılıklar Spearman korelasyon testi ile hesaplandı. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

.Çalışmamız, S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi polikliniğinde takip edilen JME tanılı hastalar arasından randomize olarak seçilen 40 kişilik hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan 20 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde yapılmıştır.

Olgular hasta (n=40) ve kontrol (n=20) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir.

Hasta grubundaki katılımcıların yaşları 21 ile 47 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 33,1 olup; 28'i kadın ve 12'si erkekti.

Kontrol grubunda ise deneklerin yaşları 20 ile 50 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 34,1 olup; 13'ü kadın, 7'si erkekti.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol gruplarında gözlenen yaş dağılımı Tablo 7'de cinsiyet dağılımı da Şekil 9'da sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımlarının karşılaştırılması

	Örnek sayısı	Yaş ortalaması	Standart sapma	P değeri
Hasta	40	33,1	7,6	0,648
Kontrol	20	34,1	8,7	



Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

Hasta grubunda (n=40) hastalık süresi; minimum 3 yıl, maximum 40 yıl olup, ortalama 18,2 yıl olarak tespit edildi.

Hasta grubunda ilk nöbet yaşı; minimum 2 yaş, maximum 30 yaş olup, ortalama 14,7 yaş olarak tespit edildi.

Hasta grubunda (n=40) 23 hastada (%57,5) JTKN, miyokloni ve absans nöbetleri birlikte gözlenirken, 17 hastada (%42,5) JTKN ve miyoklonileri olup, absans nöbetleri gözlenmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaş (yıl)	33,1±7,6	34,1±8,7	0,648
Cinsiyet (K/E) (n)	28/12	13/7	0,922
Nöbet tipi (n) (miyokloni/JTKN/absans)	40/40/23		
Hastalık süresi (yıl) (ortalama (min-max))	18,2 (3-40)		
İlk nöbet yaşı (yıl) (ortalama (min-max))	14,7 (2-30)		

Hasta grubunda nöbet sıklığı değerlendirilirken hastalar nöbet tiplerine göre (JTKN, miyokloni, absans) haftada 2’den fazla nöbet, haftada 1 ve daha az nöbet, ayda

1 ve daha az nöbet geçirme ve takiplerinde nöbetsiz olma durumlarına göre gruplandırıldı.

Miyoklonileri olan 40 hastadan 22'si (%55) nöbetsiz takip edilirken, 7 hastada (%17,5) ayda 1 ve daha az, 5 hastada (%12,5) haftada 1 ve daha az, 6 hastada (%15) haftada 2'den fazla sıklıkta nöbetleri mevcuttu.

JTKN'leri olan 40 hastadan 30'u (%75) nöbetsiz takip edilirken, 7 hastada (%17,5) ayda 1 ve daha az, 3 hastada (%7,5) haftada 1 ve daha az sıklıkta nöbetleri mevcuttu.

Absans nöbetleri olan 23 hastadan 14'ü (%60,9) nöbetsiz takip edilirken, 7 hastada (%30,4) ayda 1 ve daha az, 1 hastada (%4,3) haftada 1 ve daha az sıklıkta, 1 hastada (%4,3) haftada 2'den fazla sıklıkta nöbetleri mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda gözlenen nöbet sıklıkları

	JTKN (n=40)	Miyokloni (n=40)	Absans (n=23)
Nöbetsiz	30(%75)	22 (%55)	14(%60,9)
Ayda 1 ve daha az nöbet	7(%17,5)	7 (%17,5)	7(%30,4)
Haftada 1 ve daha az nöbet	3(%7,5)	5 (%12,5)	1(%4,3)
Haftada 2'den fazla nöbet	-	6 (%15)	1(%4,3)

Hasta grubunda (n=40) antiepileptik tedavi olarak 20 hasta (%50) LEV kullanıyordu. LEV dozu minimum 500 mg, maximum 2000 mg olup ortalama 1000 mg'dı. 24 hasta (%60) VPA kullanıyordu. VPA dozu minimum 250 mg, maximum 1500 mg olup ortalama 1000 mg'dı. 3 hasta (%7,5) LTG kullanıyordu. LTG dozu minimum 25 mg, maximum 200 mg olup ortalama 150 mg'dı (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda antiepileptik tedavi ve dozları

	n	Ortanca doz	Min-max
Levetirasetam	20	1000 mg	500-2000 mg
Valproik asit	24	1000 mg	250-1500 mg
Lamotrijin	3	150 mg	25-200 mg

Hasta grubunda EEG bulguları normal, zemin ritim bozukluğu, jeneralize bozukluk ve fokal bozukluk olarak gruplandırıldı. EEG’de; 21 hastada (%52,5) normal, 12 hastada (%30) jeneralize bozukluk, 6 hastada (%15) fokal bozukluk ve 1 hastada (%2,5) zemin ritim bozukluğu gözlemlendi (Tablo 11).

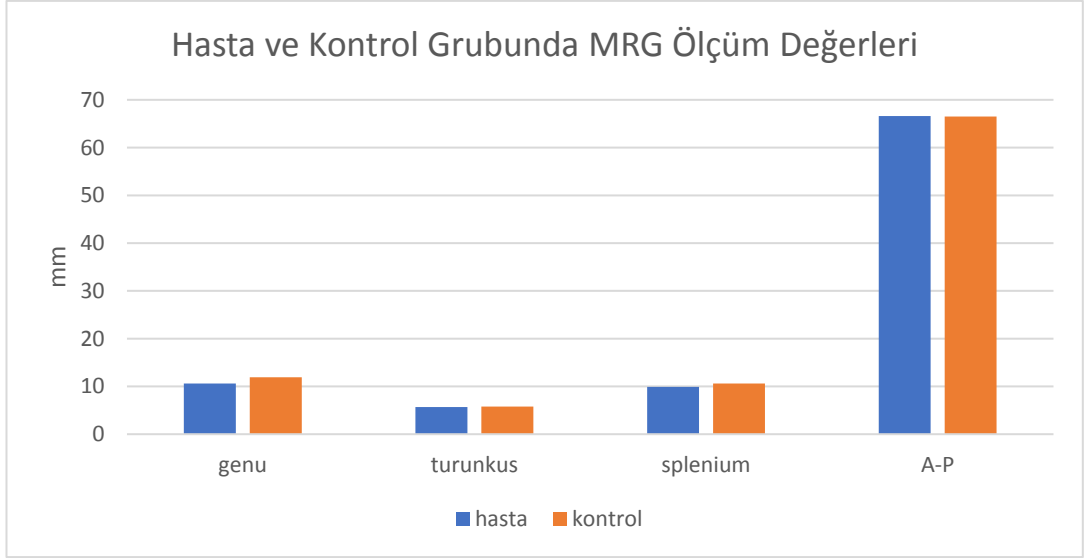
Tablo 11. Hasta grubunda EEG bulguları

	n	%
Normal	21	%52,5
Jeneralize bozukluk	12	%30
Fokal bozukluk	6	%15
Zemin ritim bozukluğu	1	%2,5

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında MRG ile CC ölçümleri karşılaştırıldı ve genu ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunda MRG ölçümleri arasındaki fark Tablo 12’de belirtilmiştir (Şekil 10).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu MRG ölçümleri ortalama değerleri±standart sapma ve P değerleri

	Genu	Turunkus	Splenium	A-P
Hasta	10,6±1,4 mm	5,7±1,8 mm	9,9±1,5 mm	66,6±5,1 mm
Kontrol	11,9±1,6 mm	5,8±0,8 mm	10,6±1,2 mm	66,5±4,5 mm
p	0,002	0,74	0,09	0,84

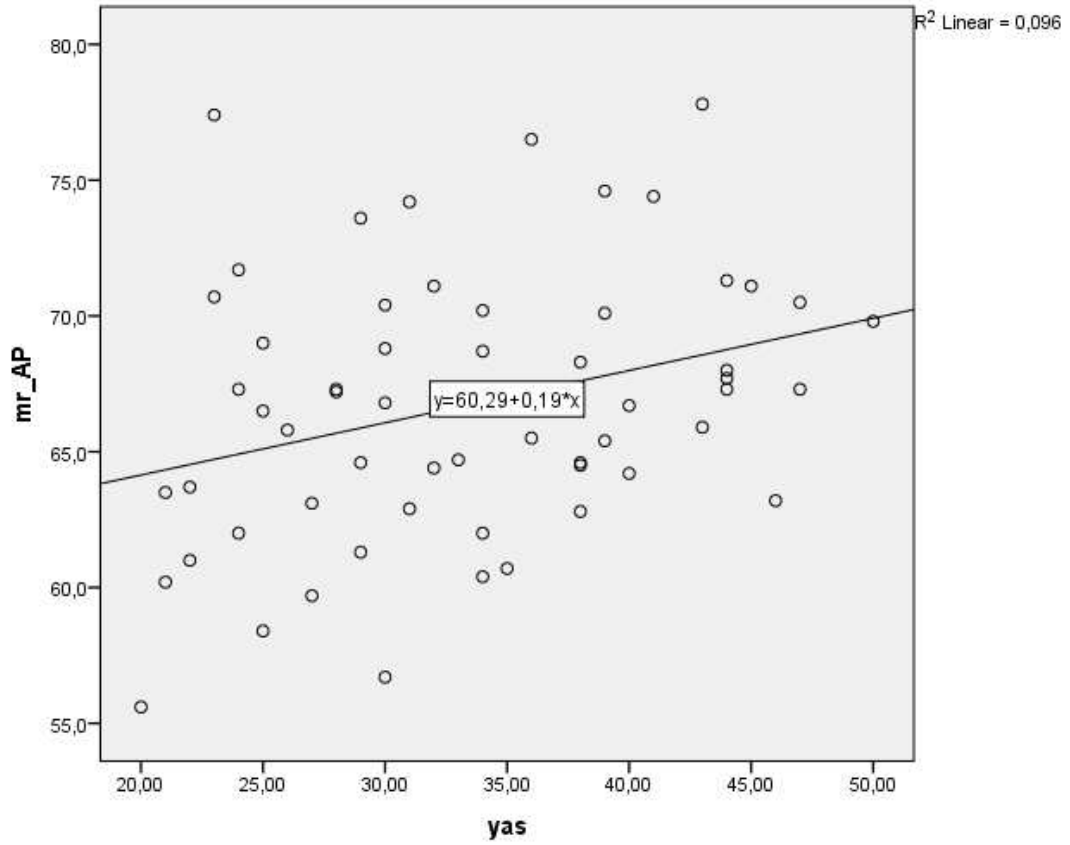


Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunda MRG ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda yaş ile MRG’de CC ölçümleri arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. Yaş ile CC A-P ölçümlerinde artma olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 13) (Şekil 10).

Tablo 13. Yaş ve MRG’de A-P ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde ($r = 0,310$) bir ilişki gözlenmiştir.

	p	r (kolerasyon katsayısı)
Yaş-Genu	0,78	0,037
Yaş-Turunkus	0,4	-0,108
Yaş-Splenium	0,84	0,026
Yaş-A-P	0,016	0,310

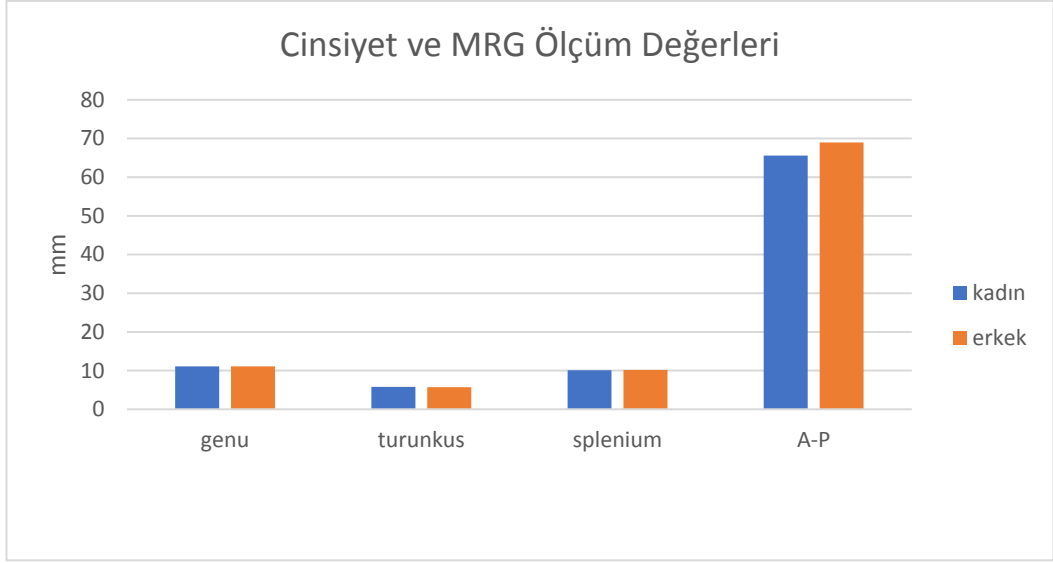


Şekil 11. Yaş ve MRG de A-P ölçümleri arasındaki kolerasyon değerlendirilmesi.

Çalışmamıza alınan tüm katılımcılarda cinsiyet ile MRG’de CC ölçümleri arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. Erkek cinsiyette A-P ölçümlerinin daha büyük olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 14) (şekil 11).

Tablo 14. Kadın ve erkek cinsiyette MRG ölçümleri ortalama değerleri±standart sapma ve p değerleri

	Genu	Turunkus	Splenium	A-P
Erkek (n=19)	11,1±1,7 mm	5,7±1,0 mm	10,2±1,0 mm	69,0±4,1 mm
Kadın (n=41)	11,1±1,6 mm	5,8±0,9 mm	10,1±1,6 mm	65,6±4,9 mm
p	0,97	0,82	0,76	0,01



Şekil 12. Kadın-erkek cinsiyette MRG ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda hastalık süresi ve CC bölümlerinin MRG ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastalık süresi ile MRG ölçümleri incelendiğinde kolerasyon katsayısı ve p değerleri

	p	r (kolerasyon katsayısı)
Hastalık süresi-Genu	0,96	0,007
Hastalık süresi-Turunkus	0,65	0,072
Hastalık süresi-Splenium	0,80	0,040
Hastalık süresi-A-P	0,07	0,283

Hasta grubunda başlangıç yaşı ve CC bölümlerinin MRG ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubunda nöbet başlangıç yaşına göre MRG ölçümleri incelendiğinde elde edilen kolerasyon katsayısı ve p değerleri

	p	r (kolerasyon katsayısı)
Başlangıç yaşı-Genu	0,28	-0,173
Başlangıç yaşı-Turunkus	0,22	-0,197
Başlangıç yaşı-Splenium	0,80	-0,041
Başlangıç yaşı-A-P	0,47	-0,117

Hasta grubunda nöbet tipleri (JTKN/miyokloni/absans) ve CC bölümlerinin MRG ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Nöbet tiplerine göre MRG ölçümleri ortalama değerleri $\pm$ standart sapma ve p değerleri

	JTK+miyokloni+absans	JTK+miyokloni	p
Genu	10,7 $\pm$ 1,4 mm	10,5 $\pm$ 1,5 mm	0,76
Turunkus	5,8 $\pm$ 1,1 mm	5,6 $\pm$ 1,0 mm	0,67
Splenium	9,6 $\pm$ 1,2 mm	10,3 $\pm$ 1,8 mm	0,15
A-P	65,6 $\pm$ 4,6 mm	67,9 $\pm$ 5,6 mm	0,18

Hasta grubunda miyoklonisi olan hastaların (n=40) nöbet sıklığı (nöbetsiz/ayda 1 ve daha az/haftada 1 ve daha az/haftada 2'den fazla) ile CC bölümlerinin MRG ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 18)

Tablo 18. Miyokloni sıklığına göre MRG ölçümleri sayısal değerleri ve p değerleri

	Miyoklini sıklığı	MRG Ölçüm değerleri	p
Genu	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az Haftada 2'den fazla	10,6 11,1 10,8 10,3	0,75
Turunkus	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az Haftada 2'den fazla	5,6 6,4 6,1 5,1	0,13
Splenium	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az Haftada 2'den fazla	10,2 9,5 9,8 9,9	0,86
A-P	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az Haftada 2'den fazla	66,7 64,2 66,0 70,0	0,29

Hasta grubunda JTKN geçiren (n=40) hastaların nöbet sıklığı (nöbetsiz/ayda 1 ve daha az/haftada 1 ve daha az/haftada 2'den fazla) ile CC bölümlerinin MRG

ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. JTK nöbet sıklığına göre MRG ölçümlerinin sayısal değerleri ve p değerleri

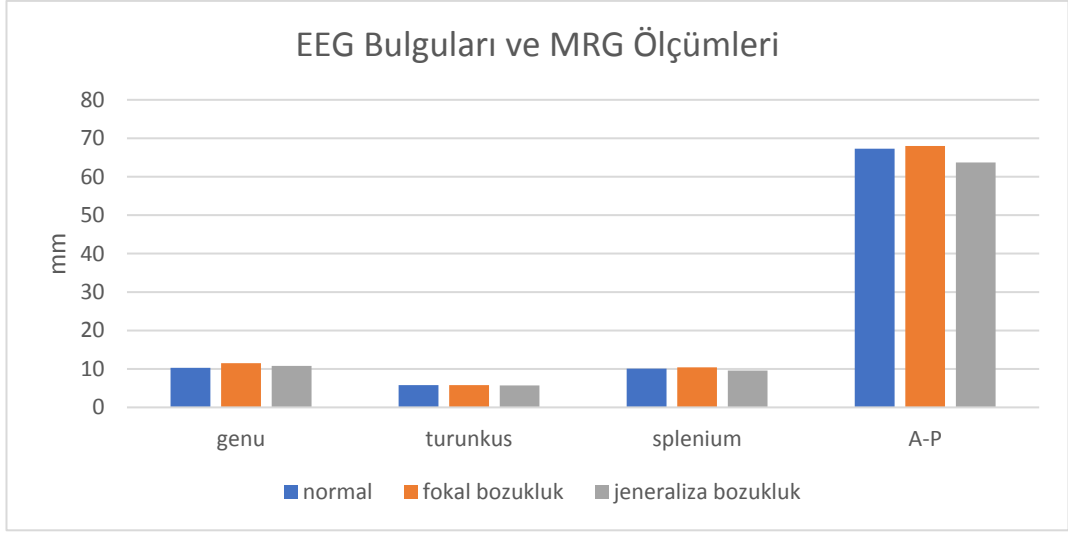
	JTKN sıklığı	MRG Ölçüm değerleri	p
Genu	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az	10,7 10,9 10,3	0,56
Turunkus	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az	5,7 6,0 5,4	0,76
Splenium	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az	10,1 9,5 9,6	0,51
A-P	Nöbetsiz Ayda 1 ve daha az Haftada 1 ve daha az	66,6 65,6 68,8	0,61

Hasta grubunda absans nöbet geçiren ($n=23$) hastaların nöbet sıklığı (nöbetsiz/ayda 1 ve daha az/haftada 1 ve daha az/haftada 2'den fazla) ile CC bölümlerinin MRG ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda hastalar EEG bulgularına (normal/jeneralize bozukluk/fokal bozukluk) göre gruplara ayrılmış ve gruplar arası CC bölümlerinin MRG ölçümleri karşılaştırılmıştır. Zemin ritim bozukluğu olan 1 hasta olduğundan incelemeye dahil edilmemiştir. Yapılan değerlendirmede gruplar arasında MRG ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20) (Şekil 12).

Tablo 20. EEG bulguları ve MRG ölçümleri ortalama değeri±standart sapma ve p değerleri

	Normal	Fokal bozukluk	Jeneralize bozukluk	p
Genu	10,3±1,4 mm	11,5±1,2 mm	10,8±1,5 mm	0,086
Turunkus	5,8±1,0 mm	5,8±1,3 mm	5,7±0,9 mm	0,96
Splenium	10,1±1,6 mm	10,4±1,8 mm	9,6±1,1 mm	0,27
A-P	67,3±4,4 mm	68,0±4,8 mm	63,7±5,3 mm	0,79



Şekil 13. Hasta grubunda EEG bulguları ile MRG ölçümlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Her iki hemisfer arasında en büyük bağlantı olarak kabul edilen CC farklı gruplarda boyutsal açılardan çeşitlilik gösterebilir ve bu durum araştırmacılar için halen çekici bir konudur.

CC'nin morfolojisini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (193). Bunların başında miyelinizasyondaki bozukluklar, gelişimsel anomaliler, genetik yapı ve aksonların iskemik, dejeneratif veya travmatik nedenlerle kaybı vardır. Diğer nedenler arasında ise yaş, cinsiyet, sağ ya da sol elini kullanma gibi demografik farklılıklar, alkolizm ve şizofreni gibi hastalıklar da sayılabilir.

Literatürde, CC'deki yaşa ve cinsiyete bağlı morfometrik değişikliklerle ilgili olarak hem kadavralardan alınmış anatomik kesitlerin hem de orta hat sagittal MRG kesitlerinin değerlendirilmesi yöntemiyle yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır (194,195,196,197). Kadın ve erkek bireylerin CC'lerinin alan, görünüm ve uzunlukları ile ilgili ölçümlerde anlamlı farklılıklar gösteren çalışmaların yanında, hiçbir farklılığın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (152,156,157,158,159,160). Halen literatürde kadın ve erkeklerde CC'nin morfometrik ölçüm değerleri ile ilgili olarak tam bir fikir birliği yoktur.

CC'nin kadın ve erkekler arasındaki morfometrik ölçüm değerleri arasındaki farkları göstermek amacıyla ilk çalışmalar De Lacoste ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada kadınlarda splenium erkeklere oranla daha büyük bulunmuştur (145).

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Eser ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 20-50 yaş arası 160 kadın, 105 erkek olmak üzere toplam 265 sağlıklı bireyde CC morfometrik ölçümleri incelenmiş ve erkek cinsiyette CC genu ve A-P ölçümleri daha büyük bulunmuştur (198).

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Arda ve arkadaşları tarafından Ekim 2016 – Ocak 2018 yılları arasındaki 0-89 yaş arası 204 erkek, 232 kadın olmak üzere toplam 436 hastanın CC morfometrik ölçümleri incelenmiş ve CC genu ölçümlerinin yaşla negatif kolerasyon, CC splenium ve A-P ölçümlerinin yaşla pozitif

kolerasyon gösterdiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada CC splenium ve A-P ölçümlerinin erkeklerde daha büyük olduğu belirtilmiştir (199).

Polonya’da W.Guz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2010-2014 yılları arasında başvuran 529 kadın, 579 erkek olmak üzere toplam 1108 hasta 0-10 yaş ve 11-70 yaş gruplarına ayrılarak CC morfometrik ölçüm değerleri incelenmiş ve bu çalışmada CC A-P ölçümlerinin 0-10 yaşta hızla arttığı, 11-15 yaşları arasında plato çizdiği, 41-50 yaş arasında maximum değere ulaştığı ve 50 yaşından itibaren azalmaya başladığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada kadın ve erkek cinsiyet arasında 0-10 yaşta CC A-P ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamış, 11-70 yaş arasında erkeklerde A-P daha büyük değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (200).

Witelson ve arkadaşları CC’nin isthmus, genu ve total CC alanlarının erkeklerde kadınlara göre daha büyük olduğunu bulmuşlardır (201).

Gupta ve arkadaşları CC’nin uzunluğunu erkeklerde daha büyük bulmuşlar ve bu sonucun da erkeklerin beyin büyüklüğü ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Gupta ve arkadaşları CC splenium kısmında ise kadın ve erkekler arasında herhangi bir fark tespit etmemişlerdir (202).

J.Suganthy ve arkadaşları tarafından 18-60 yaş arası toplam 100 hasta ile yapılan bir çalışmada CC bölümleri (A-P, genu, turunkus, splenium) MRG sagittal kesitlerde orta hatta morfometrik olarak ölçülmüş ve CC A-P ölçümlerinin yaşla birlikte arttığı belirtilmiştir (203).

Bizim çalışmamızda da CC A-P ölçümleri rutin MRG’de sagittal orta hat kesitlerde morfometrik olarak ölçülmüş olup, diğer çalışmalarla benzer şekilde yaşla birlikte A-P ölçümlerinin arttığı tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyette CC A-P’nin daha büyük olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç daha önce yapılmış çalışmalar ile benzer olarak erkeklerde CC’nin daha uzun olduğunu desteklemektedir (14,202,203).

Literatürdeki farklılıklar; yaş dağılımından, CC gerçek ölçümlerinden, rölatif olarak hasta sayısı azlığından, MRG rezolüsyonundaki kısıtlılıktan kaynaklanıyor olabilir. Dahası genetik ve ırksal faktörler, dominant kullanılan el ve çevresel

faktörler CC boyut ve şeklini etkileyebilir (153,204,205,206). Tüm bunların etkisiyle de yapılan çalışmalar sonucunda henüz kesin bir kanıya varılamamıştır.

CC'nin yapısı ve bölümlerine ait nöroanatomik analizler nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkların temelinde de önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda CC yapısal ve morfolojik değişikliklerinin şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişilik bozuklukları, otizm vb. durumlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (207,208,209).

G. Filho ve arkadaşları tarafından yapılan Küme B kişilik bozukluğu olan 16 JME hastası, herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan 38 JME hastası ve demografik olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrolün MRG ile toplam ve bölgesel kallozal alanların değerlendirildiği çalışmada Küme B kişilik bozukluğu olan JME grubunda diğer gruplara göre CC'nin arka bölgesinde önemli azalmalar olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunun JME'li hastalarda CC'nin kişilik bozukluğunda olası katılımını desteklediği belirtilmiştir (210).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre JME hastalarında CC genu ölçümlerinin daha küçük olduğu bulunmuştur. Aslında çalışmamızda gerek hasta gerekse kontrol grubunda bilinen kişilik bozukluğu ya da uyum bozukluğu olan katılımcı yoktu. Dahası bu durum kişilik bozukluğundan öte JME'nin kendi karakteristik bulgusu olabilir.

Son yıllardaki çalışmalara bakıldığında bazı nörolojik hastalıklarda CC'de çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğu görülmektedir (211,212,213,214,215). Epilepsi, demans, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda CC'nin rolü merak konusu olmuş ve görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşması ile bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır.

Margherita Di Paola ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede Alzheimer hastalığı ve CC bölümlerini inceleyen 52 çalışma gözden geçirilmiş. Miyelin yıkımının genu bölgesinde, wallerien dejenerasyonun posterior bölgelerde daha fazla olduğu gözlenmiştir. Farklı yöntemlerle (VBM, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve DTI) farklı sonuçlar elde edilebileceği ancak hastalığın klinik öncesi ve erken döneminde CC genu bölümünde inceme, hacminde azalma olduğu belirtilmiştir. Tüm

bu sonuçların da hastalığın altta yatan mekanizmaları anlamada katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (211).

Ian O. Bledsoe ve arkadaşları tarafından 75 Parkinson hastalığı tanısı olan ve 24 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında CC mikroyapısal beyaz cevher anormallikleri tespit edilmiş ve bu durumun interhemisferik ve kallosal-kortikal projeksiyonlar arasında bilgi transferini bozarak Parkinson hastalığının kognitif bozukluğuna katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (212).

Epilepsi hastalarında kortikal ve subkortikal yapılarda hacimsel değişimler olduğu bilinmektedir (216,217). Bu değişimler yalnızca gri maddede değil beyaz maddede de etki oluşturmaktadır (218). Bu yapısal değişimlerin hastalığın nedeni mi yoksa hastalık süresinin bir sonucu mu olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir (219). Epilepsi hastaları ile yapılan çalışmalarda CC ölçümlerine yönelik çelişkili sonuçlar da görülmektedir. Epilepsi hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında CC ölçümlerinde artma ya da azalma olduğunu, hatta değişme olmadığını gösteren birbirinden farklı çalışma bulunmaktadır (190,191,192,213). Bu farklılık nöbet tipi, hastalık süresi, nöbet sıklığı, yaş, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlara göre alt gruplar oluşturulmamasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmalardaki metodolojik farklılıklar da bu çelişkinin kaynağı olabilir.

Epilepsi serebral yapılarda birçok bölgeyi etkilemektedir. Temporal ve frontal bölgelerde oluşan etkisine ilişkin oldukça fazla çalışma olmasına karşın CC etkilenmesine ait yayınlar oldukça azdır. Son yıllardaki çalışmalar CC atrofi ve serebral nöronal fonksiyon kaybı arasında ilişki olduğunu göstermektedir (214).

Hacettepe Üniversitesi'nde A. Fırat ve arkadaşları tarafından hipokampal sklerozlu meziyal temroral lob epilepsisi olan 103 hasta ile 33 sağlıklı kontrolün CC ölçümlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada CC A-P ve genu ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha küçük bulunmuştur. Bu çalışmada CC ölçümleri arasında yaş, hastalık süresi ve dominant el kullanımı ile ilişki bulunmamıştır. Ayrıca CC A-P ölçümleri erkek cinsiyette daha büyük bulunmuştur. Beyaz cevher yapısındaki değişikliklerin fokal epilepsilerde etiyolojik faktörler, nöbetin kendisi, kullanılan tedavi yan etkilerine ve hastalık seyrinde gözlenebilen temporal, pariyetal ve frontal loblarda atrofiye sekonder olabileceği belirtilmiştir (215).

Bizim çalışmamızda da A. Fırat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde erkek cinsiyette CC A-P ölçümleri büyük bulunmuş, hastalık süresi ile CC ölçümleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak yaş ile birlikte CC A-P ölçümlerinin arttığı gözlenmiştir.

A.Karamian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada genetik epilepsisi olan 22 hastanın yeni doğan dönemindeki MRG görüntüleri ve 22 sağlıklı yeni doğanın MRG görüntüleri ile CC ölçümleri retrospektif olarak incelenmiş. Bu çalışmada CC genusunun genetik epilepsisi olan hastalarda daha küçük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda genetik epilepsili hastalarda yeni doğan döneminde anormal korpus kallozum mikroyapısını içeren yapısal beyaz cevher anormallikleri olduğu ancak bunun nedenlerini ve fonksiyonel etkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (220).

Bizim çalışmamızda da kalıtsal bir epilepsi sendromu olduğu bilinen ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı JME hastalarında CC genu ölçümlerinin daha küçük olduğu gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. A. Karamian ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tespit edilen genetik epilepsilerde CC genu ölçümlerinin daha küçük olduğu sonucu ile benzeşmesi genetik komponenti olan epilepsilerde ortak özellik gibi görülmektedir (220).

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Fettah Eren ve arkadaşları tarafından yapılan 40 sağlıklı kontrol ve monoterapi alan 50 primer epilepsi hastasının CC ölçümleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada epilepsi hastalarında CC A-P ölçümleri kontrol grubuna göre daha küçük bulunmuştur. Epilepsisi olan kadın hastalarda genu ölçümleri ve hastalık süresi daha uzun olanlarda splenium ölçümleri daha küçük bulunmuştur. AEİ kullanımı ile CC morfometrik ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda da çalışmaların daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılmasına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (191,221).

Bizim çalışmamızda CC ölçümleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Jaoo Schwann Liang ve arkadaşları tarafından bilateral senkron simetrik 3 Hz. yaygın diken dalga deşarjı olan, sağ elini kullanan 18 absans epilepsi tanılı hasta ve 10 sağlıklı kontrolde DTI ile yapılan bir çalışmada CC genusunda FA'da azalma tespit

edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hasta grubunda CC toplam lif sayısı etkilenmezken liflerin dağılımında asimetri tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda absans nöbetleri sırasında kortekste anormal epileptik aktivitenin, nöbet deşarj bölgelerini birbirine bağlayan beyaz cevher yollarındaki mikroyapısal değişikliklerle ilişkili olduğunu ve aksonal kayıptan kaynaklanabileceğini, ayrıca lif dağılımındaki asimetrinin de bölgesel bağlantıların zarar görmesinden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (222).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda absans nöbeti olan ve olmayan hastaların CC morfolometrik ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç hastaların nöbet çeşitlerinin morfolometrik ölçümlere etki etmediği şeklinde yorumlanabilir.

CC'un zekâ ve hafıza üzerine etkisi ve epilepsinin CC alanı üzerine etkisi de merak konusu olmuştur. Atkinson Jr. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 48 epilepsi hastası ve 20 sağlıklı kontrolde midsagittal CC alanı ölçülmüştür. Bu çalışmada epilepsi hastalarında ortalama CC alanı daha küçük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada hastalara nöropsikolojik testler de uygulanarak zekâ ve hafıza puanları değerlendirilmiş, CC alanının performans IQ'su ve tam IQ ile pozitif korelasyon gösterdiği, hafıza ve dil baskınlığı ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. CC alanı ile epileptik odağın yeri, nöbet tipleri, başlangıç yaşı, epilepsi süresi veya etiyoloji arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda toplam CC alanının IQ ile korelasyonu, düşük IQ'lu epilepsi hastalarında aksonal kaybı yansıtabileceği belirtilmiştir (223).

Fokal epilepsilerde antiepileptik tedaviye yanıtı etkileyen faktörler net olarak bilinmemektedir. Jeneralize epilepsiler dışında fokal epilepsilerde de epileptojenik odak dışında beyaz cevherde yaygın değişiklikler olduğu ileri sürülmüş ve beyaz cevher yapısındaki değişikliklerin tedaviye yanıtta etkisi olabileceği görüşü son yıllarda çalışma konusu olmuştur. Hyung Chan Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada etiyolojisi bilinmeyen, yeni tanı alan fokal epilepsili 53 hasta ve 55 sağlıklı kontrolün DTI kullanarak CC hacmi karşılaştırılmıştır. Epilepsi hastalarında CC hacmi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada antiepileptik ilaca yanıt veren hastalarda yanıt alınamayan hastalara göre de CC hacmi daha küçük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda etiyolojisi bilinmeyen fokal epilepsi hastalarında CC

hacimlerinin antiepileptik ilaçlara yanıtları öngörmeye yeni bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (224).

JME İJE sendromu olarak sınıflandırılmıştır. Güçlü bir genetik temel, yaşa özgü nöbet başlangıcı, spesifik nöbet tipleri ile karakterizedir. Daha önce yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, JME hastalarında striato-talamo-kortikal ağda ve talamo-motor ağda yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir (225). Ancak, beyaz cevher anormallikleri konusuna ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Bu da JME'deki mikroyapısal beyaz madde değişikliklerini büyük ölçüde bilinmez kılmaktadır.

Ji Hyun Kim ve arkadaşları tarafından yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 25 JME'li hasta ve 30 kişilik kontrol grubunda DTI ve nöropsikolojik değerlendirme ile yapılan bir çalışmada nöropsikolojik değerlendirmede, JME'li hastaların çoğunda frontal fonksiyon testinde kontrol deneklerinden daha düşük performansa sahip olduğu ve DTI'da kontrollerle karşılaştırıldığında, JME'li hastaların bilateral anterior ve superior korona radiata, korpus kallozumun genu ve gövdesi, çoklu ön beyaz cevher yollarında FA'da önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda frontal lobda ve frontal korteksleri birbirine bağlayan CC'de mikroyapısal beyaz cevher bütünlüğünün yaygın olarak bozulmasına ilişkin bulguların, JME'deki talamofrontal ağ anormalliğinin patofizyolojik hipotezini daha da destekleyebileceği ve bu beyaz cevher anormalliklerinin JME'de frontal bilişsel işlev bozukluklarını ve hastalık ilerlemesini gösterebileceği belirtilmiştir (82).

Jinnan Gong ve arkadaşları tarafından JME'li 26 hasta ve 25 sağlıklı kontrol ile difüzyon MRG ve yapısal MRG verilerinin incelendiği bir çalışmada JME hastalarında bilateral frontal loba bağlı anterior korpus kallozumda artmış bir ortalama difüzyon gösterildi. Çalışma sonucunda bu bulguların JME'deki frontal bilişsel ve motor işlev bozukluğu ile ilişkili olabilecek beyaz cevher mikroyapısal bağlantıdaki değişiklikleri yansıttığı belirtildi (83).

S. Anastasopoulou ve arkadaşları tarafından yapılan 22 JME hastası, 15 tek başına JTKN'li epilepsi hastası ve 42 sağlıklı kontrolde kallozal morfolojiyi inceledikleri bir çalışmada JME hastalarında CC genu, ön orta turunkus ve isthmus kontrol grubuna göre daha ince gözlemlendi. Tek başına JTKN'li epilepsi hastaları ve kontrol grubu arasında ve JME hastaları ile tek başına JTKN'li epilepsi hastaları

arasında ölçümler açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışma sonucunda JME hastalarında görülen kallozal anormalliklerin prefrontal, motor, parietal ve temporal korteksler arasındaki interhemisferik iletişimde bozulma sonucu oluştuğu, ayrıca bu kallozal morfolojik farklılıkların tek başına JTKN'li epilepsi sendromları arasında JME'nin farklılaştığı fikrini desteklediği belirtilmiştir (84).

Bizim çalışmamızda da JME hastalarında sağlıklı kontrollere göre CC genu ölçümleri daha küçük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak nöbet başlangıç yaşı, hastalık süresi, nöbet tipi, nöbet sıklığı, EEG bozukluğunun karakteristiği gibi değişkenlerle incelendiğinde CC morfolojik ölçümleri arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Harpreet K. Grewal ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir makalede 15 yaş sağ eli, günlük miyokloni nöbetleri olan, absans nöbeti olmayan, LEV 1000 mg/gün kullanan JME tanılı bir hastada CC parsiyel agenezisi tespit edilmiş ve bunun üzerine hem JME hem de CC parsiyel agenezisinin bilinen genetik temeli ve ayrıca CC'nin primer jeneralize epilepsideki rolü tartışılmıştır (226). Hem JME hem de parsiyel CC agenezisi, kromozom 15q14 üzerindeki gen lokusları ile ilişkilidir (227). CC agenezisinin nöbetlerle ilişkilendirilmesi, CC'nin anti-epileptojenik bir rolü olduğunu düşündürür. Öte yandan, korpus kallozotomi dirençli İJE'yi tedavi etmek için kullanılır. Bu da CC'nin epileptojenik bir rol oynayabileceğini gösterir. Bir hastada bu iki durumun ortaya çıkması, bunların tamamen tesadüf olup olmadığı veya her ikisi için ortak bir temel olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. CC agenezisi ile JME gibi primer epilepsi sendromları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Tae ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada JME hastalarında CC atrofisi olduğu bildirilmiş ancak JME ile CC atrofisi arasındaki ilişki tam bilinmediğinden bu durumun tesadüfi olabileceği belirtilmiştir (228). Bu makalede incelenen hasta genetik test yapılmasına onay vermediğinden gen lokusu hakkında fikir edinilememiş ancak oluşumlarında genetik faktörlerin etkili olduğu her iki durumun birlikte gözlenmesinin tesadüfi olmayacağı, ortak genetik bir faktörün etkili olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da JME hastalarında CC genu ölçümleri kontrol grubuna göre küçük bulunmuş ve hastalık süresi, nöbet sıklığı, nöbet tipi, EEG bulgusunun karakteristiği gibi faktörlerle ilişkisi saptanmamıştır. Bu durum JME hastalarında CC

etkileniminde edinsel faktörlerden çok genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan farklı çalışmalarda JME hastalarında çeşitli CC yapısal değişiklikleri olduğu belirtilmiş ancak aradaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır (228,229).

Çalışmamızın sonucunda JME hastalarında saptanan CC genu ölçümlerindeki azalma nöbetler sırasında epileptik aktivite yayılımının beyaz cevherde oluşturduğu yapısal değişikliklerin bir belirteci olabilir. Nöbet oluşum mekanizması ve nöbetin doğrudan etkisi aksonal kayıp ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca JME hastalarında CC genu bölgesi epileptik aktivitenin interhemisferik yayılımında kritik bir bağlantı görevi görüyor şeklinde yorumlanabilir. Anormal nöronal şebekenin varlığını işaret eden bir bulgu da olabilir. Bu hipotezlerin desteklenmesi için daha ileri görüntüleme teknikleri ile daha geniş hasta popülasyonunda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastalık süresi ile CC morfometrik ölçümleri arasında ilişki saptanmamış olmasına rağmen beyaz cevher bütünlüğünde gözlenen değişimlerin nöbetlere yatkınlık oluşturup oluşturmadığını veya kronik epilepsinin beyaz cevhere zarar verip vermediğini doğrulamak halen mevcut tetkiklerle zordur. Bu konuda kaydedilen gelişmeler tedavi seçeneği açısından yol gösterici olabilir.

Çalışmamız MRG ölçümlerinin subjektif olması göz önüne alınarak ileride yapılacak çalışmalarda farklı objektif inceleme yöntemleri kullanılarak, daha geniş olgu popülasyonu, genetik testler ve nöropsikolojik testlerle desteklenerek geliştirebilir. Araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular hastalığın seyrini öngörme, özellikle dirençli nöbetleri olan hastalarda uygun tedavi seçeneğini belirleme, hastalığın genetik alt yapısına ilişkin verilerle görülebilecek ek patolojiler hakkında fikir edinilmesine ve belki de semptomların oluşmadığı dönemde tanı konulabilmesine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, her iki serebral hemisferden gelen lifleri birleştiren ve taşıyan, kavrama, öğrenme, algılama ve istemli motor koordinasyon gibi fonksiyonların bütünlüğünü sağlayan CC bölümlerinin morfometrik ölçüm değerlerini, İJE sendromlarından biri olan, genetik faktörlerin ön plana çıktığı JME hastaları ve sağlıklı popülasyonda inceleyerek farklılıklarını araştırdık.

Sonuçlarımız;

1. CC genu, turunkus, splenium ve A-P ölçümleri sırasıyla erkeklerde; $11,1 \pm 1,7$ mm, $5,7 \pm 1,0$ mm, $10,2 \pm 1,0$ mm, $69,0 \pm 4,1$ mm, kadınlarda $11,1 \pm 1,6$ mm, $5,8 \pm 0,9$ mm, $10,1 \pm 1,6$ mm, $65,6 \pm 4,9$ mm olarak ölçülmüştür. CC A-P çapı kadınlarda daha incedir ($p=0,01$).
2. CC morfometrik ölçüm değerleri yaşa bağlı olarak incelendiğinde yaş ile CC genu, turunkus, splenium ölçümleri arasında fark gözlenmezken, yaş ile CC A-P çapında artma olmuştur ($p=0,016$).
3. CC genu, splenium, turunkus, A-P ölçümleri sırasıyla hasta grubunda; $10,6 \pm 1,4$ mm, $5,7 \pm 1,8$ mm, $9,9 \pm 1,5$ mm, $66,6 \pm 5,1$ mm, kontrol grubunda; $11,9 \pm 1,6$ mm, $5,8 \pm 0,8$ mm, $10,6 \pm 1,2$ mm, $66,5 \pm 4,5$ mm olarak ölçülmüştür. CC genu çapı hasta grubunda daha incedir ($p=0,002$).
4. Çalışmamızda CC bölümlerinin morfolojik ölçüm değerleri ile hastalık süresi, başlangıç yaşı, nöbet tipi, nöbet sıklığı, EEG bulguları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Emre M., Yeni N, Bora I., Epilepsinin Tarihçesi, Epidemiyolojisi ve Prognozu, Nöroloji Temel Kitab. 1. Baskı, 2013:1035-1037.
2. Aktin E., Epilepsinin tarihçesi, Nöropsikiyatri Arşivi, 1965; 6(2): 57-65.
3. Elçioğlu Ö., Geçmişte, Günümüzde Epilepsi (sara). Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Bursa, 1987.
4. Jackson JH., Taylor J., Lectures of the diagnosis of epilepsy , vol 1. New York:Basic Boks,1951:276-307.
5. Wolf P. Tennyson, Poe, Eliot and Collins. J., Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Neurosci., 2000; 9(3) 286-293.
6. Walter G. Bradley,Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden., Neurology in clinical practice., The Epilepsies, 2000; 71: 1745.
7. Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R., Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. Epilepsia, 2010, 51(5), 883- 890.
8. Sander JW., The epidemiology of epilepsy revisited, Curr Opin Neurol, 2003; 16: 165-170.
9. O.Charles Cockerell, Simon D. Shorvon, Epilepsy Current Concepts Epidemiology, London-1996.
10. Bittencourt PRM, Adamolekun B, Bharucha N, et al, Epilepsy in the tropics, Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology, Epilepsia 1996; 37: 1121-1127.
11. Mark Mumenthaler, Heinrich Mattle with Ethan Taub, Other Episodic Disorders of Neurologic Function, and Sleep Disorders, Neurology Epilepsy 4th edition, Germany, 2004:495
12. Mbuba, C. K., Ngugi, A. K., Newton, C. R., Carter, J. A., The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies, Epilepsia, 2008, 49(9), 1491-1503. doi:10.1111/j.1528- 1167.2008.01693.
13. Galanopoulou, A. S., Buckmaster, P. S., Staley, K. J., Moshe, S. L., Perucca, E., Engel, J., Jr., The International League Against Epilepsy Working Group On Recommendations For Preclinical Epilepsy Drug, Identification of new epilepsy treatments: issues in preclinical methodology. Epilepsia, 2012, 53(3), 571-582. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03391.x.
14. Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Zuberi, S. M., Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia, 2017, 58(4), 531-542. doi:10.1111/epi.13671.

15. Baykan, B.G.C., Gökyiğit A., *Epilepsi* (Vol. 2), 2008, Istanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
16. Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., De Jonghe, P., De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy, *Am J Hum Genet*, 2001, , 68(6), 1327-1332. doi:10.1086/320609.
17. Shank RP., Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE., An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action, *Epilepsia*, 2000;41 Suppl 1:S3-9.
18. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes, *Epilepsia*, 1989; 30: 389-399.
19. Bambal G ve ark, Mechanisms of the Occurrence of Epilepsy, *Konuralp Tıp Dergisi*, 2011;3(3):42-45.
20. Epps SA, Tabb KD, Lin SJ, Kahn AB, Javors MA, Boss-Williams KA, Weiss JM, Weinshenker D., Seizure susceptibility and epileptogenesis in a rat model of epilepsy and depression co-morbidity, *Neuropsychopharmacology*, 2012 Dec., 37 (13):2756-63.
21. Lukawski, K., Andres-Mach, M., Czuczwar, M., Luszczki, J. J., Kruszynski, K., & Czuczwar, S. J., Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(2), 284-293. doi:10.1016/j.pharep.2017.07.012
22. Pitkanen, A., Nodde-Ekane, X.E., Lapinlampi, N., Puhakka, N., Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity, *Neurobiology of Disease*. 2018, doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.007
23. Züleyha ERİŞGİN, Pregnancy and Epilepsy, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2016; 18(1): 35-41
24. Maguire MJ1, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG., Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review, *Epilepsia*, 2010;51(12):2423-31
25. Rogawski MA., Bazil CW., New molecular targets for antiepileptic drugs: alpha(2)delta, SV2A, and K(v)7/KCNQ/M potassium channels, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, July 2008, 8 (4): 345–352
26. Anderson J., Hamandi K., Understanding juvenile myoclonic epilepsy: Contributions from neuroimaging, *Epilepsy Research*, 2011;94,127-137
27. Genton P., Gelisse P., The history of juvenile myoclonic epilepsy, *Epilepsy & Behavior*, 2013; 28:2-7.

28. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes, *Epilepsia*, 1989;30:389-399.
29. Kasteleijn-Nolst Trenité DG., Schmitz B., Janz D., Delgado-Escueta AV., Thomas P., Hirsch E., Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends, *Epilepsy Behav*, 2013;28(1): 87-90.
30. Thomas P., Gelisse P., Wolf P., J. Roger, Bureau M., Dravet Ch., Tassinari CA., Juvenil Myoclonic Epilepsy In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* Volume 3rd edition, edn. 2002: pp:335-355.
31. Jallon P., Latour P., Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies, *Epilepsia*, 2005, 46 Suppl 9:10-14.
32. Janz Dieter, Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenile Myoclonic Epilepsy) *Acta Neurol Scand* 72:449-459, 1985.
33. Özkara Ç., Juvenil Myoklonik Epilepsi, *Epilepsi*, 2004: 312-330.
34. Sander JW., The epidemiology of epilepsy revisited, *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-170.
35. Greenberg DA., Delgado-Escueta AV., Widelitz H., Sparkes RS., Treiman L., Maldonado HM., Park MS., Terasaki PI., Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6, *Am J Med Genet* 1988, 31(1):185-192.
36. Kniffin CL., Epilepsy, Myoclonic Juvenile; EJM, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 2011.
37. AVD-Ee., Myoclonic Epilepsies, *Advances in Neurology*. Volume 95, Philadelphia, London, Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
38. Wheless J., DFC, Amy L. McGregor, Philip L. Pearl, Yu-Tze Ng., Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME). In: *Epilepsy in children and adolescents*. edn. 2012.
39. Saint-Martin C., Gauvain G., Teodorescu G, Gourfinkel-An I, Fedirko E, Weber YG, Maljevic S., Ernst JP., Garcia-Olivares J., Fahlke C. et al, Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy, *Hum Mutat* 2009, 30(3):397-405.
40. John M. Pellock, Blaise F. D. Bourgeois, W. Edwin Dodson, Douglas R. Nordli, Raman Sankar, Idiopathic Generalized Epilepsy of Adolescence, in *Pediatric epilepsy : diagnosis and therapy*. New York, Demos Medical Pub. 2008: 359,360-356.
41. Hirose S., A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy Res.*, 2006, 70 Suppl 1:S206-217.

42. Zifkin B., Andermann E., Andermann F., Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy, *Curr Opin Neurol*, 2005, 18(2):147-153.
43. Bernasconi A., Bernasconi N., Natsume J., Antel SB., Andermann F., Arnold DL., Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy, *Brain* 2003, 126(Pt 11):2447-2454.
44. Haki C., Gumustas OG., Bora I., Gumustas AU., Parlak M., Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy, *Seizure* 2007, 16(4):287-295.
45. Mory SB., Li LM., Guerreiro CA., Cendes F., Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study, *Epilepsia*, 2003, 44(11):1402-1405.
46. Woermann FG., Sisodiya SM., Free SL., Duncan JS., Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes, *Brain* 1998, 121 (Pt 9):1661-1667.
47. Woermann FG., Free SL., Koepp MJ., Sisodiya SM., Duncan JS., Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI, *Brain* 1999, 122 (Pt 11):2101-2108.
48. Tae WS., Kim SH., Joo EY., Han SJ., Kim IY., Kim SI., Lee JM., Hong SB., Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy, *J Neurol* 2008, 255(4):561-566.
49. Tae WS., Hong SB., Joo EY., Han SJ., Cho JW., Seo DW., Lee JM., Kim IY., Byun HS., Kim SI., Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry, *Korean J Radiol* 2006, 7(3):162-172.
50. Koepp MJ., Richardson MP., Brooks DJ., Cunningham VJ., Duncan JS., Central benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an [11C] flumazenil positron emission tomography study, *Epilepsia* 1997, 38(10):1089-1097.
51. Janz Dieter, Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenile Myoclonic Epilepsy) *Acta Neurol Scand* 72:449-459, 1985.
52. Thomas GP., Gelisse P., Wolf P., J. Roger., Bureau M., Dravet Ch., Tassinari CA., Juvenil Myoclonic Epilepsy In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, Volume 3rd edition, 2002: pp:335-355.
53. Genton P., Thomas P., Dorothee G A., Trenite KN., Medina MT., Puig JS., Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy, *Epilepsy and Behavior*, 2013;28,8-14.
54. CP P., Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: *The epilepsies; seizures, syndromes and management*, First edition edn., Bladon Medical Publishing, Oxford; 2005: 308 – 320.

55. Serratosa JM WE., Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: The treatment of epilepsy, Third edition edn, 2001: 491 – 450.
56. Serratosa JM., Juvenile Myoclonic Epilepsy. In Wyllie E (Ed.) The treatment of epilepsy, 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001;491-507.
57. Thomas P., Genton P, Gelisse P, Medina M, Serafini A., Juvenile myoclonic epilepsy, Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 5th ed. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2012; 305 – 328.
58. Ataldı D., Sözüer D., Atay T., Bayba S., Arpacı B., Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy, Seizure 7,1998, 63-66.
59. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Waheed G., Absences in Juvenile Myoclonic Epilepsy; A Clinical and Video-Electroencephalographic Study, Ann Neurol, 1989, 25:391-397.
60. Martinez-Juarez IE., Alonso ME., Medina MT., Duron RM., Bailey JN., LopezRuiz M., RamosRamirez R., Leon L., Pineda G., Castroviejo IP. et al, Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up, Brain 2006, 129(Pt 5):1269-1280.
61. Serdaroğlu G., Tekgül H., Çocukluk çağı ve adolesan dönemi İdyopatik Epilepsileri, Çocuk Nörolojisi 2. Baskı, Türk Çocuk Nöroloji Derneği, 2010;8:297-308.
62. Janz D., The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset, Epilepsia 1997, 38(1):4-11.
63. Yacubian EM., Wolf P., Orofacial reflex myocloni. Definition, relation to epilepsy syndromes, nosological and prognosis significance. A focused review, Seizure: European Journal of Epilepsy, 2015;30:1-5
64. Da Silva Sousa P., Lin K., Garzon E., Sakamoto AC., Yacubian EM., Selfperception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy, Seizure 2005, 14(5):340-346.
65. Racicot F., Obaid S., Bouthillier A., Guillon-Létourneau L., Clément JF., Nguyen DK, Praxisinduced reflex seizures mainly precipitated by writing due to a parietal focal cortical dysplasia, Epilepsy & Behavior, 2016;6:52-54.
66. Panayiotopoulos CP., Obeid T., Tahan AR., Juvenile Myoclonic Epilepsy; A 5 Year Prospective study, Epilepsia 35(2):285-296, 1994.
67. Aliberti V., Grünwald RA., Panayiotopoulos CP., Chroni E., Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoklonic epilepsy, Epilepsia, 1994;35(2):297-301.
68. Park K., Lee SK., Chu K., Lee JJ., Kim DW., Nam H., The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy, Seizure 2009; 18: 94-99.

69. Sousa NA., Sousa Pda S., Garzon E., Sakamoto AC., Braga NI., Yacubian EM., EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy, *Arq Neuropsiquiatr*, 2005;63:383-8.
70. Park KI., Lee SK., Chu K., Lee JJ., Kim DW., Nam H., The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy, *Seizure* 2009, 18(2):94-99.
71. Fittipladi F., Cuna A., Fusco L., Ruggieri S., Manfredi M., EEG discharges on awakening: a marker of idiopathic generalized epilepsy, *Neurology* 2001, 56(1):123-6.
72. Bauer PR., Gorgels K., Spetgens W., van Klink NEC., Leijten FSS., Sander JW., The topographical distribution of epileptic spikes in juvenile myoclonic epilepsy with and without photosensitivity, *Clinical Neurophysiology*, 2017;128:176-182.
73. Dooze H., Waltz ST., Photosensitivity: genetics and clinical significance, *Neuropediatrics*, 1993;24:249-255.
74. Dooze H., Castiglione E., Waltz S., Parental generalized EEG alpha activity predisposes to spike wave discharges in offspring, *Hum. Genet*, 1995;96:695-704.
75. Appleton R., Beirne M., Acomb B., Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy, *Seizure* 2000;9:108-111.
76. Tekin Güveli B., Baykan B., Dörtcan N., Bebek N., Gürses C., Gökyiğit A., Eye closure sensitivity in juvenile myoclonic epilepsy and its effect on prognosis *Seizure* 2013; 22: 867-871.
77. Celesia GG., Owen JH., Davis H., Visuel evoked responses. Evoked Potential Testing:Clinical Applications, Orlando, 1985, 1-54.
78. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, *Epilepsia* 1989, 30(4):389-399.
79. Dhanuka AK., Jain BK., Daljit S., Maheshwari D., Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study, *Seizure* 2001, 10(5):374-378.
80. Genton P., Gelisse P., Thomas P., Dravet C., Do carbamazepine and phenytoin aggravate Juvenile myoclonic epilepsy, *Neurology*,2000, 55(8):1106-9.
81. Woenuannn FG., Free SL., Koepp MJ., Sisodiye SM., Duncan Js., Abnomial cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demostreatecl with voxel-based analsis of MRI, *Brain* 1999, 122(Pt 11):2101-8.
82. Ji Hyun Kim, Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy, *Epilepsia*, 2012, 53(8):1371–1378.

83. Jinnan Gong, Microstructural alterations of white matter in juvenile myoclonic epilepsy, *Epilepsr Research*, 2017, 135:1-8.
84. Stavroula Anastasopoulou, Generalized epilepsy syndromes and callosal thickness: Differential effects between patients with juvenile myoclonic epilepsy and those with generalized tonic-clonic seizures alone, *Epilepsy Research*, 2017, 129:74-78.
85. Gunatilake SB., Seneviratne SL., Juvenile myoclonic epilepsy: a study in Sri Lanka, *Seizure* 2000, 9: 221-223.
86. Dreifuss FE., Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy, *Epilepsia* 1989; 30: 1-7.
87. Panayiotopoulos CP., Juvenile Myoclonic Epilepsy, A Clinical Guide to Epileptic syndromes and their Treatmen, 2nd ed. London, Springer Science & Business Media, 2010;13:394-401.
88. Wolf P., Roger J., Bureau M., Dravet C. et al, Juvenile myoklonic epilepsy, *Epileptic Syndromes in Infans, Childhood and Adolescence* (2nd ed), Vol. 2, Cornwall, Jhon libbey & Co., 1992: 313-327.
89. Sara Zarko Bahar, İstemsiz Hareketler, in: *Nöroloji*. Volume 2.Baskı, İstanbul; 2001: 23-29.
90. Grünewald RA., Panayiotopoulos CP., Juvenile Myoclonic Epilepsy, *Arch Neurol* 1993; 50. 594- 598.
91. Serratos JM., Delgado-Escueta AV., Juvenile Myoclonic Epilepsy. In Blame Wvlhe (ed). *The treathment of epilepsy: Principle and Practices*. Philadelphia: Lea & Febrger 1993.
92. Devinsky O., Gershengorn J., Brown E., Perrine K., Vazquez B., Luciano D., Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy, *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10(4):243- 246.
93. Wandschneider B., Thompson PJ., Vollmar C., Koepp MJ., Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: A comprehensive review of neuropsychological and imaging data, *Epilepsia* 2012;53(12):2091-2098.
94. Zhoub SY., Tong L., Song F., Hong XJ., Sun HF., Chang H., Selective medial temporal volume reduction in the hippocampus of patients with idiopathic generalized tonic-clonic seizures, *Epilepsy Research*, 2015;110, 39-48.
95. Hommet C., Sauerwein HC., Toffol B., Lassonde M., Idiopathic epileptic syndromes and cognition, *Neuroscience and bibehavioral reviews*, 2006;30:85-96.
96. Walsh J., Thomas RH., Church C., Rees MI., Marson AG., Baker GA., Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy, *Epilepsy & Behavior*, 2014;35:72-77.

97. Moschetta S., Valente KD., Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy, *Epilepsia*, 2013;54(5):866-870.
98. Somayajula S., Vooturi S., Jayalakshmi S., Psychiatric disorders among 165 patients with juvenile myoclonic epilepsy in India and association with clinical and sociodemographic variables, *Epilepsy&Behavior*, 2015;53:37-42.
99. Kim SY., Hwang YH., Lee HW., Suh CK., Kwon SH., Park SP., Cognitive impairment in juvenile myoclonic epilepsy, *J Clin Neurol*, 2007;3(2):86-92.
100. Karlovassitou-Koniari A., Alexiou D., Angelopoulos P., Armentsoudis P., Dimitrakoudi E., Delithanasis I., Hamlatzis P., Baloyannis S., Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy, *J Neurol* 2002, 249(4):396-399.
101. Sundqvist A., Nilsson BY., Tomson T., Valproate monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: dose-related effects on electroencephalographic and other neurophysiologic tests, *Ther Drug Monit*, 1999, 21(1):91-96.
102. Gericke CA., Picard F., de Saint-Martin A., Strumia S., Marescaux C., Hirsch E., Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video -EEG-controlled, open study *Epileptic Disord* 1, 1999, 31:159-65.
103. Murphy K., Delanty N., Primary Generalized Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2, 2000, 6:527-542.
104. Salas Puig X., Calleja S., Jimenez L., Gonzalez Delgado M., Juvenile myoclonic epilepsy *Rev Neurol*, 2001, 32(10):957-961.
105. French JA., The role of new antiepileptic drugs, *Am J Manag Care* 7, 2001, S209-14.
106. Wheless JW., Use of topiramate in children generalized seizure disorders. *J Child Neurol* 15(Suppl 1), 2000, S7-13.
107. Verrotti A., D'Adamo E., Parisi P., Francesco C., Paolo C., Levetiracetam in childhood epilepsy, *Paediatr Drugs*, 2010;12:177-186.
108. Ficker DM., Panayiotopoulos, C. P. Benbadis, S.R., Beran, R.G., Berg, A.T., Engel Jr., J., Galanopoulou, A.S., Kaplan, P.W., Koutroumanidis, M., Moshe, S.L., Nordli, Jr., D.R., Serratosa, J.M., Sisodiya, S.M., Tatum, W.O., Valeta T., Wilner A. (Eds.), *Topiramate. Atlas of Epilepsies*, 1th ed. London, Springer and Medical Science, 2010;1857-1860 .
109. Holtkamp M., Douglas R., Nordli, John M., Pellock, Raman Sankar, James W., Wheless (Eds.), *Genetic Generalized Epilepsies With Adolescent Onset, Pellock's Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*, 4th ed. New York, Springer Publishing Company, 2017;21:337-347.

110. Biraben A., Allain H., Scarabin JM., Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine, *Neurology*, 2000;55:1758.
111. Rosenfeld WE., Benbadis S., Edrich P., Tassinari CA., Hirsch E., Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies, *Epilepsy Res.* 2009;85(1):72-80.
112. Mantoan L., Walker M., Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy, *Curr Treat Options Neurol*, 2011;13:355-370 .
113. Penry JK., Dean JC., Riela AR., Juvenile myoclonic epilepsy: longterm response to therapy, *Epilepsia*, 1989;30 (54):19-23.
114. Gelisse P., Genton P., Thomas P., Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy, *JNNP*, 2001; 70:240-243.
115. Stéphane A., Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2007;3(6) 729-734.
116. Jayalakshmi S., Vooturi S., Bana AK., Sailaja S, Somayajula S., Mohandas S., Factors associated with lack of response to valproic acid monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy, *Seizure*, 2014;23:527-532.
117. Fernando-Dongas M., Radtke R., Vanlandingham K., Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy, *Seizure*, 2000; 9: 385-388.
118. Stéphane A., Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2007;3(6) 729-734.
119. Rakic P., Yakovlev PI., Development of the corpus callosum and cavum septi in man, *J. Comp Neurol*, 1968, 132:45–72.
120. Edwards TJ., Sherr EH., Barkovich AJ., Richards LJ., Clinical, genetic and imaging findings identify new cases for corpus callosum development syndromes, *Brain* 2014;137:1579–613.
121. Raybaud C., The corpus callosum, the other great forebrain commissures and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation, *Neuroradiology*, 2010 Jun;52(6):447–77.
122. Van der Knaap L., van der Ham IJM., How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review, *Behav Brain Res* 2011;223:211–21.
123. Aboitiz F. and Montiel J., One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003, 36:409-420.
124. Traynelis VC., Dunker RO., Interhemispheric approach with callosal resection for distal anterior cerebral artery aneurysms, Technical note, *J Neurosurg*, 1992; 77: 481- 483.

125. Gonçalves FAJ., Farias JP., Carvolho MH., Melancia J. ve ark., Corpus callosotomy: some aspects of its microsurgical anatomy, *Stereotact Funct Neurosurg*, 1995; 65: 90-96.
126. Snell RS., *Clinical neuroanatomy for medical students*, George Washington Univer. Washington-USA, Türkçe 4. Baskı, Lippincott-Wilkins, Nobel İstanbul, 2000; 259-62.
127. Çimen A. *Anatomi*. 5. Baskı, Bursa, 1995; 603
128. Gloor P., Salanova V., Olivier A., Quesney LF., The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway, *Brain J. Neurol.* 1993 Oct;116 (Pt 5):1249– 73.
129. Postans M., Parker GD., Lundell H., Ptito M., Hamandi K., Gray W. et al., Uncovering a Role for the Dorsal Hippocampal Commissure in Recognition Memory *Cereb Cortex N Y N* 2019 Jul 29; 1991.
130. Vandewalle G., Beuls E., Vanormelingen L., Vandersteen M., Accessory intraventricular prominence of the occipital horn of the lateral ventricle, *J Neurosurg*, 2003 Jul;99(1):151–5.
131. Apak S., Korpus kallozum: beyindeki gizemli bölge, *Journal of Current Pediatrics*, 2009; 7: 142- 6.
132. Njikokitjien CH., Remaekers G., Njikokitjien CH., *Pediatric Behavioural Neurology*, Amsterdam: Suyi Publication, 1991.
133. Laplante F., Mnie-Filali O., Sullivan RM., A neuroanatomical and neurochemical study of the indusium griseum and anterior hippocampal continuation: comparison with dentate gyrus. *J Chem Neuroanat*, 2013 May;50–51:39–47.
134. Tubbs RS., Prekupec M., Loukas M., Hattab EM., Cohen-Gadol AA., The indusium griseum: anatomic study with potential application to callosotomy, *Neurosurgery*, 2013 Aug;73(2):312– 5; discussion 316.
135. Pavlovic S., Stefanovic N., Malobabic S., Babic Z., Kostić A., Pavlovic M., Longitudinal striae of the human fornix: shape, relations and variations, *Surg Radiol Anat.*, 2009 Aug;31(7):501–6.
136. Gazzaniga MS., Cerebral specialization and interhemispheric communication. Does the corpus callosum enable the human condition?, *Brain*, 2000; 123: 1293-326.
137. Tomasch J., Mac Millan A., The number of lifts in the corpus callosum in the white Mouse, *J Comb Neurol*, 1957; 100:165-8.
138. Georgy BA., Hesselink JR., Jernigan TL., MR Imaging of the corpus callosum, *AJR Am Roentgenol*, 1993; 160(5):949-55.
139. Hellige JB., *Hemispheric asymmetry: What's right and what's left*, Harvard University Press, Cambridge, MA, 1993.

140. Barkovich AJ., Kjos BO., Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging, *American Journal of the Neuroradiology*, 1988; 9:487-491.
141. Kier EL., Truwit CL., The normal and abnormal genu of the corpus callosum: an evolutionary, embryologic, anatomic and MR analysis, *American Journal of the Neuroradiology*, 1996; 17:1631-1641.
142. Rakic P., Yakovlev PI., Development of the corpus callosum and cavum septi in man, *Journal of Comparative neurology*, 1968; 26:100-104.
143. Pujol J., Vendrell P., Junque C., Marti-Vilalta JL., Capdevila A., When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood, *Ann Neurol*, 1992; 34(1):71-5.
144. Zaidel E., Aboitiz F., Clarke J., Sexual dimorphism in interhemispheric relations: anatomical/behavioral convergence, *Biol.Res*, 1995; 28(1):27-43.
145. Beigon A., Eberling JL., Richardson BC., Roos MS. ve ark., Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: A magnetic resonance imaging study, *Neurobiol. Aging*, 1994; 15(4):393- 397.
146. Parashos IA., Wilkinson WE., Coffey CE., Magnetic resonance imaging of the corpus callosum: predictors of size in normal adults, *Journal of Neuro psychiatry and Clinical Neurosciences*, 1993; 7:35-41.
147. Salat D., Ward A., Kaye JA., Janowski JS., Sex differences in the corpus callosum with aging, *Neurobiology of Aging*, 1997; 18(2):191-197
148. Weis S., Kimbacher M., Venger E., Neuhold, Morphometric analysis of the corpus callosum using MR: correlation of measurements with aging in healthy individuals, *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993; 14(3):637-45.
149. Hampel H., Teipel SJ., Alexander GE., Horwitz B., Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in alzheimer disease, *Arch Neurol*, 1998; 55:193-198.
150. Hommer D., Moneman R., Rawlings R., Ragan P., Decreased corpus callosum size among alcoholic women, *Arch Neurol*, 1996; 53:359-363.
151. Meguro K., Constans JM., Courtheoux P., Theron J., Atrophy of the corpus callosum correlates with white matter lesions in patients with cerebral ischaemia, *Neuroradiology*, 2000; 42:413- 419.
152. De Lacoste-Utamsing MC., Holloway RL., Sexual dimorphism in the human corpus callosum, *Science*, 1982; 216:1431-1432.

153. Witelson SF., The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers, *Science*, 1985; 229:665-668.
154. Woodruff PW., McManus IC., David AS., Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995; 58:457-461.
155. Jenkins JR., Whittemore AR., Bradley WG., MR imaging of callosal and corticocallosal dysgenesis. *AJNR*, 1989; 10:339-44.
156. Allen LS., Richey MF., Chai YM., Gorski RA., Sex differences in the corpus callosum of the living human being, *J Neurosci*, 1991; 11: 933-42.
157. Holloway RL., Anderson PJ., Defendini R., Harper C., Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples. Relative size of the corpus callosum, *Amer J. of Phys Anthropol*, 1993; 92: 481-498.
158. Bishop KM., Wahlsten D., Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality?, *Neurosci Biobehav Rev*, 1997; 21:581-601.
159. Luders E., Rex DE., Narr KL., Relationships between sulcal asymmetries and corpus callosum size: gender and handedness effects, *Cereb Cortex*, 2003; 13:1084-1093.
160. Witelson SF., Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study, *Brain*, 1989; 112: 799-835.
161. Gupta T., Singh B., Kapoor K., Gupta M., Age and sex related variations in corpus callosal morphology, *Nepal Med Coll J.*, 2008; 10(4): 215-221.
162. Fitsiori A., Nguyen D., Karentzos A., Delavelle J., Vargas MI., The corpus callosum: white matter or terra incognita, *Br J Radiol.*, 2011 Jan;84(997):5-18.
163. Lynn K., Warren S., Adolphs R, et al., Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity, *NATURE Reviews/Neuroscience*, 2007; 8(4): 287-99.
164. Banich MT., InDavidson RJ., Hugdahl K., Interhemispheric processing: theoretical considerations and empirical approaches, ed. *Brain Asymmetry*, MIT Press, Cambridge, MA, 1995; pp.427– 450.
165. Bloom JS., Hynd GW., The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition, *Neuropsychol Rev.*, 2005; 15(2):59-71.
166. Apak S., Korpuz kallozum: beyindeki gizemli bölge, *Journal of Current Pediatrics*, 2009; 7: 142- 6.
167. Levine M., Attentional variation and disfunction, In: Levine-Carey-Crocker, ed. *Developmental Behavioral Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 1992; p.468-76.

168. Stephan KM., Binkofski F., Halsband U., Dohle C., The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination. A combined lesion and activation study, *Brain*, 1999; 122:351-8.
169. Forget J., Lippe S., Lassonde M., Perceptual priming does not transfer interhemispherically in the acausal brain, *Exp Brain Res.*, 2009; 192: 443-54.
170. Erickson TC., Spread of the epileptic discharge, *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 41: 429– 52.
171. J. Musgrave, P. Gloor, The role of the corpus callosum in bilateral interhemispheric synchrony of spike and wave discharge in feline generalized penicillin epilepsy, *Epilepsia*, 1980 Aug;21(4):369-78.
172. Taner Tanriverdi, André Olivier, Nicole Poulin, Frederick Andermann, François Dubeau, Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients, *J. Neurosurg.* 2009 Feb;110(2):332-42.
173. Kopeloff N., Kennard MA., Pacella BA., *et al.*, Section of corpus callosum in experimental epilepsy in the monkey, *Arch Neurol Psychiatry* 1950; 63: 719– 29.
174. Muna Abdul Ghani Zghair, Corpus callosum disorders and associated malformations in paediatric epilepsy: MRI analytic study, *J Pak Med Assoc* 2021 Dec;71(Suppl 8)(12):S190.
175. Sperry RW., Schmitt FO., Worden FG., *The Neurosciences*, ed. Cambridge, Massachusetts MIT Press, 1974; 5-19.
176. Gazzaniga MS., Forty-five years of split-brain research and still going strong, *Nature Rev. Neurosci*, 2005; 6(8) : 653–59.
177. Çetin M., Turgut T., Korpus kallozum agenezisi, *SDÜ Tıp Fakültesi*, 1998; 5:47-49.
178. Atlas SWA, Zimmerman RA., Bilaniuk LT., Rorke L., Corpus callosum and limbic system: neuroanatomic MR evaluation of developmental anomalies, *Neuroradiology*, 1986; 160:355-362.
179. Atkinson DS., Abou-Khalil B., Charles PD., Welch L., Midsagittal corpus callosum area intelligence and language dominance in epilepsy, *J. Neuroimaging* 1996; 4: 235- 9.
180. Celi S. Andrade, Claudia C. Leite, Maria CG. Otaduy, Katarina P. Lyra, Kette DR. Valente, Clarissa L. Yasuda, Guilherme C. Beltramini, Christian Beaulieu, Donald K. Brüt, Diffusion abnormalities of the corpus callosum in patients with malformations of cortical development and epilepsy, *Epilepsy Res* 2014 Nov;108(9):1533-42.
181. Spencer SS., Spencer DD., Sass K., *et al.*, Anterior, total, and twostage corpus callosum section: differential and incremental seizure responses, *Epilepsia* 1993; 34: 561-7.
182. Wada JA., Callosal bisection and transcallosal secondary antiepileptogenesis. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 1): 2-6.

183. Susan S. Spencer, Amiram Katz, John Ebersole, Edward Novotny and Richard Mattson, Ictal EEG Changes with Corpus Callosum Section, *Epilepsia*, 34(3):568-573, 1993
184. Yasushi Imura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Hajime Arai, Stepwise Synchronization Through the Corpus Callosum Is One Cause of Myoclonic Jerks, *World Neurosurg* 2012 Feb;77(2): 399.E5-8.
185. Wieshman U.C., Milinis K., Paniker J., Das K., Jenkinson M.D., Brodbelt A. et al., The role of the corpus callosum in seizure spread: MRI lesion mapping in oligodendrogliomas, *Epilepsy Res.* 2015; 109: 126-133.
186. Chang EF., Rowland NC., Barbaro NM., Corpus callosotomy: indications and techniques. In: Quinones-Hinojosa A, ed. *Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*, 6th ed., Vol. 1. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:1295-1299.
187. Sinha S., Siddiqui KA., Definition of intractable epilepsy, *Neurosciences (Riyadh)*, 2011; 16:3-9.
188. Smyth MD., Vellimana AK., Asano E., Sood S., Corpus callosotomy: open and endoscopic surgical techniques, *Epilepsia*, 2017;58:73-79.
189. Wong T-T., Kwan S-Y., Chang K-P., et al., Corpus callosotomy in children, *Childs Nerv Syst.* 2006;22: 999-1011
190. Conlon P., Trimble MR., A study of the corpus callosum in epilepsy using magnetic resonance imaging, *Epilepsy Res.*, 1988; 2:122-6.
191. Pulsipher DT., Seidenberg M., Morton JJ., Geary E., MRI volume loss of subcortical structures in unilateral temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav*, 2007; 11:442-9.
192. O'Kusky J., Strauss E., Kosaka B., Wada J., The corpus callosum is larger with righthemisphere cerebral speech dominance, *Ann Neurol*, 1988; 24:379-83.
193. Erdoğan N., Ülger H., Tuna İ., Okur A., Erişkinlerde korpus kallozum morfometrisine yönelik yeni bir indeks: Kallozal/supratentoryalsuprakallozal alan oranı, *Diagn. Interv. Radiol.* 2005, 11:179-181.
194. Bleier R., Houston L., Byne W., Can the corpus callosum predict gender, age, handedness, or cognitive differences?, *Trends Neurosci* 1986; 9: 391-4.
195. B. Demeter S., Ringo JL., Doty RW., Sexual Dimorphism of the Human Corpus Callosum, *Soc. Neurosci, Abstr.* 1985;11: 868
196. Nasrallah HA., The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder, *Comprehensive Psychiatry*, 1985; 26: 273-82.

197. Holloway RL., de Lacoste MC., Sexual dimorphism in the corpus callosum : An extension and replication study, *Human Neurobiol*, 1986; 5: 87-91.
198. Olcay Eser, Morphometric Measurement of Corpus Callosum, *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011, Cilt: 21, Sayı: 1, 14-17
199. Kemal Niyazi Arda, Sinan Akay, The Relationship between Corpus Callosum Morphometric Measurements and Age/Gender Characteristics: A Comprehensive MR Imaging Study, *Journal of Clinical Imaging Science* 2019, 9(33).
200. W. Guz et al., Analysis of corpus callosum size depending on age and sex.
201. Witelson SF., Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study, *Brain* 1989, 112: 799-835.
202. T. Gupta, B. Singh, K. Kapoor, M. Gupta, S. Kochhar, Age and sex related variations in Corpus Callosal morphology, *Nepal Med Coll J*. 2008, 10(4): 215-221.
203. J. Suganthi, Gender- and age-related differences in the morphology of the corpus callosum, 2003 Sep;16(5):396-403.
204. Nasrallah HA., Andreasen NC., Coffman JA., Olson Sc., Dunn VD., Ehrhardt JC., Chapman SM., A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia, *Biol Psychi* 1986; 21: 274-82.
205. Berrebi AS., Fiteh RH., Ralphe DI., at al., Corpus callosum region-specific effects of sex, early experience and age, *Brain Res* 1988; 486: 216-24.
206. Juraska JM., Kopcik JR., Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum, *Brain Res* 1988; 450: 1-8.
207. Jack E. Downhill Jr., Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder, *Schizophrenia Research* 2000,42:193–208.
208. Thomas W. Frazier and Antonio Y. Hardan, A Meta-Analysis of the Corpus Callosum in Autism, *Biopsch* 2009, 935-941.
209. M. Di Paola, The structure of the corpus callosum in obsessive compulsive disorder, *European Psychiatry*.
210. Gerardo Maria de Araújo Filho, The integrity of corpus callosum and cluster B personality disorders: A quantitative MRI study in juvenile myoclonic epilepsy, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010, 34:516–521.
211. Margherita Di Paola, In Vivo Structural Neuroanatomy of Corpus Callosum in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Using Different MRI Techniques: A Review, *Journal of Alzheimer's Disease* 2010, 20:67–95.

212. Ian O. Bledsoe, White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease, Published Ahead of Print on November 14, 2018 as 10.
213. Pulsipher DT., Seidenberg M., Morton JJ., Geary E., Parrish J., Hermann B., MRI volume loss of subcortical structures in unilateral temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.* 2007;11(3):442–9.
214. O'Dwyer R., Wehner T., LaPresto E., Ping L., Tkach J., Noachtar S., et al., Differences in corpus callosum volume and diffusivity between temporal and frontal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):376–82.
215. A. Firat, Evaluation of corpus callosum morphometry in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, *Surg Radiol Anat.* 2014 Ocak;36(1):47-54.
216. Wehner T., Lapresto E., Tkach J., Liu P., The value of interictal diffusion-weighted imaging in lateralizing temporal lobe epilepsy, *Neurology* 2007;68(2):122–7.
217. Chan CH., Briellmann RS., Pell GS., Scheffer IE., Abbott DF., Jackson GD., Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy, *Epilepsia* 2006;47(2):399–405.
218. Duncan J., The current status of neuroimaging for epilepsy, *Curr Opin Neurol.* 2009;22(2):179–84.
219. Jefferys JG., Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy: cause or consequence, *Brain* 1999;122:1007–8.
220. Amanda G. Sandoval Karamian, Neonatal genetic epilepsies display convergent white matter microstructural abnormalities, *Epilepsia*, 2020;00:1–6.
221. Fettah Eren, Morphometric Measurements of Corpus Callosum and Blood Parameters in Epilepsy Patients Treated with Monotherapy, *Epilepsi* 2020;26(3):179-185.
222. Jao-Shwann Liang , Shiou-Ping Lee , Benjamin Pulli , John W. Chen , Sheng-Chuan Kao , Yuk-Ming Tsang , Kevin Li-Chun Hsieh, Microstructural Changes in Absence Seizure Children: A Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study, *Pediatrics and Neonatology* 2016, 57: 318-325.
223. Denis S.. Atkinson Jr., Midsagittal Corpus Callosum Area, Intelligence and Language In Epilepsy, *Journal of Neuroimaging* 1996, 6:235-239.
224. Hyung Chan Kim, Can we predict drug response by volumes of the corpus callosum in newly diagnosed focal epilepsy?, *Brain and Behavior* 2017 ;7(8):e00751.
225. Jiang S., Luo C., Liu Z., Hou C., Wang P., Dong L., Zhong C., Lai Y., Xia Y., Yao D., Altered local spontaneous brain activity in juvenile myoclonic epilepsy: A preliminary resting-state fMRI study, *Neural Plast.* 2016; 2016:3547203. doi: 10.1155/2016/3547203.

226. Harpreet K. Grewal , Ameer Almullahassani , Jai Grewal , Jeremy D. Slater, Partial agenesis of the corpus callosum in a patient with juvenile myoclonic epilepsy, *Epileptic Disord* 2007; 9 (4): 461-4.
227. Mercado A., Mount DB., Gamba G., Electroneutral cationchloride cotransporters in the central nervous system, *Neurochem Res* 2004; 29: 17-25.
228. Tae WS., Hong SB., Joo EY., et al., Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry, *Korean J. Radiol.* 2006; 7: 162-72.
229. Gelisse P., Genton P., Raybaud C., et al., Structural brain lesions do not influence the prognosis of juvenile myoclonic epilepsy, *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 188-91.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ümmühanı Eğilmez

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2009-2015)

III- Ünvanı: Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2017-halen)

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği (2017)

Aksaray 112 5 Nolu Acil Sağlık İstasyonu (2015)

V - Bilimsel Etkinlikleri

VI - Diğer Bilgiler

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



**T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul –E-20

390-no’lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği’nden “Juvenil Miyoklonik Epilepsi Hastalarında Korpus Kallozum Morfometrik Ölçümleri ve Hastalık Seyrinde Prognostik Değeri” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı