



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA KOGNİSYON
VE SERUM BİYOBELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ECEM AĞDAK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. FATMA GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2024

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösterici olan ve yardımlarını esirgemeyen, eğitim sürecimde hocalık dışında ablalığını da hissettiğim adaleti ve anlayışı ile daima yanımda olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Fatma Genç'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum aynı zamanda asistanı olmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarım Doç.Dr. Aylin Yaman, Prof. Dr. Serkan Özben, Prof. Dr. Ruhsen Öcal, Doç. Dr. Eylem Özaydın Göksu, Dr. Öğr. Üyesi Şennur Delibaş Katı, Dr. Öğr. Üyesi Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Dr. Öğr. Üyesi Fikriye Tüter Yılmaz'a ve klinik nöroelektrofizyolog Uzm. Dr. Meltem Korucuk'a ve bilgilerinden faydalandığım beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili uzman abi ve ablalarım,

Tez sürecinde bilgi ve tecrübesi ile desteğini esirgemeyen Biyokimya bölümünden sayın Doç. Dr. Hamit Yaşar Elidağ'a, anlayışı, sabrı ve bilgisi ile bu süreçte desteğini esirgemeyen Psikolog Ahmet Atalay'a,

Nöroloji eğitimim boyunca çalışmaktan keyif aldığım, hep desteklerini hissettiğim şu ana kadar çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, güzel enerjisi ile desteğini hep hissettiğim elektronörofizyolog Fatma Aşık'a,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen EEG laboratuvarlarında görevli bütün hemşire çalışma arkadaşlarıma ve tıbbi sekreterlere,

Desteği ve sevgisi ile beni bu süreçte yalnız bırakmayan sevgili Gökhan Kaplan'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman her koşulda benimle olan, eğitim sürecimin her anını benimle birlikte yaşayan ve paylaşan, hayattaki en güzel şanslarım canım anneme ve babama teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ecem Ağdak

KISALTMALAR

IJE:	Idiyopatik jeneralize epilepsi
JME:	Juvenil miyoklonik epilepsi
NÖİ:	Nöbet önleyici ilaç
NFL:	Nörofilaman hafif zincir
GFAP:	Glial fibriler asidik protein
TBH:	Travmatik beyin hasarı
ILAE:	Uluslararası epilepsiye karşı lig (International league against epilepsy)
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
EEG:	Elektroensefalografi
JTKN:	Jeneralize tonik-klonik nöbet
MRS:	Manyetik rezonans spektroskopi
GABA:	γ -aminobütirik asit
18-F FDG:	18-florodeoksiglukoz
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
BDZ:	Benzodiazepin
NAA:	N-asetilaspartat
HLA:	Human lökosit antijen
EJM:	Epilepsy juvenile myoclonic
JAE:	Juvenil absans epilepsi
VEM:	Video EEG monitarizasyon
ÇAE:	Çocukluk çağı absans epilepsi
MERRF:	Mitokondriyal ensefalopati -kırmızı lifler ‘rugged red fibers’
VPA:	Sodyum valproat
LEV:	Levetiresetam
VNS:	Vagal sinir stimülasyonu
FLE:	Frontal lob epilepsi
TLE:	Temporal lob epilepsi
fMRG:	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
PGIMS:	PGI hafıza ölçeği
FAB:	Frontal değerlendirme bataryası

IQ: Zeka katsayısı (Intelligence quotient)

PI: Praksis indüksiyonu

WAİS: Wechsler yetişkinler için zeka ölçeği (Wechsler adult intelligence scale)

WMS: Wechsler bellek ölçeği

BOS: Beyin omurilik sıvısı

MS: Multiple skleroz

AH: Alzheimer hastalığı

MCI: Hafif kognitif bozukluk (Mild cognitive impairment)

Hz: Hertz

GİSD-B: Görsel işitsel sayı dizileri testi

GS: Görsel-Sözel

GY: Görsel-Yazılı

İS: İşitsel-Sözel

İY: İşitsel-Yazılı

İT: İşaretleme Testi

SMA: Pre-supplementer motor alan

IFS: Intermittent fotik stimulasyon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Nöbet tipi sınıflaması (ILAE 2017)

Tablo 2. Kognisyon durumuna göre yaş ve İQ seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Kognisyon durumuna göre hastaların cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum ve sigara kullanım oranlarının karşılaştırılması

Tablo 4. Hastalık başlangıç yaşı bakımından kognisyon durumlarının karşılaştırılması

Tablo 5. Kognisyon durumuna göre hastaların ilaç kullanım oranlarının karşılaştırılması

Tablo 6. Kognisyon durumuna göre ilaç dozlarının karşılaştırılması

Tablo 7. Kognisyon durumuna göre hastaların EEG de fotosensitif reaksiyon durumunun karşılaştırılması

Tablo 8. Kognisyon durumuna göre hastaların miyoklonik nöbet sıklığı, dalma son bir yılda geçirilen JTK nöbet sayısı karşılaştırılması

Tablo 9. Son bir yılda JTK nöbet geçiren hastalarda uykusuzluk ve ilaç atlama oranları

Tablo 10. Hastaların kognisyon durumları bakımından sözel dikkat rakam dizi test tanıma puanı, SBST USB, SBST total öğrenme, SBST anlık öğrenme ve SBST en yüksek öğrenme puanlarının karşılaştırılması

Tablo 11. Hastaların kognisyon durumları bakımından WMS yakın sayı WMS uzak sayı iz sürme ikinci kısım A süre, İz sürme ikinci kısım B süre KAS sayı puanlarının karşılaştırılması

Tablo 12. Hastaların kognisyon durumları bakımından STROOP test toplam süre, S1 süre, S2 süre, S3 süre, S4 süre ve S5 süre puanlarının karşılaştırılması

Tablo 13. Hastaların kognisyon durumları bakımından düzenli ve düzensiz işaretleme süre ve sayı puanlarının karşılaştırılması

Tablo 14. Hastaların kognisyon durumları bakımından isim meyve ve hayvan sayı karşılaştırılması

Tablo 15. Kognisyon durumuna göre hastaların saat çizme testinin karşılaştırılması

Tablo 16. Kognisyon durumuna göre hastaların görsel işitsel test yanıt oranlarının karşılaştırılması

Tablo 17. Hastaların kognisyon durumlarının NFL ve GFAP ölçümleri bakımından karşılaştırılması

Tablo 18. EEG’de fotosensitif reaksiyon olma ve olmama durumuna göre NFL ve GFAB değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 19. Yaş ve hastalık süresi (yıl) ile NFL ve GFAB arasındaki ilişki

Tablo 20. Miyoklonik nöbet sıklığına göre NFL ve GFAB değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 21. GFAB ve NFL değerlerine ait AUC değerleri



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. JME’li bir hastanın interiktal EEG örneği

Şekil 2. GFAB ve NFL’ye ait ROC eğrileri



ÖZET

Amaç: Juvenil Miyoklonik Epilepsi, idiyopatik jeneralize epilepsi kapsamında yer alır. Yapısal anormallik ve bilişsel gerileme olmaması, çoğu vakada tek tedavi ile nöbet kontrolü sağlanabilmesi nedeniyle benign bir epilepsi olarak kabul edilir, bu hastalarda yürütücü işlevler ve üst düzey bilişsel süreçlerin etkilenebileceği bilinmektedir. Çalışmamızın amacı; hastaların yaşam kaliteleri açısından rutin takiplerinde bu bilişsel değerlendirmeleri yapabilmek amacıyla yardımcı tanı yöntemleri olarak biyobelirteçlerin kullanımını araştırmak için juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda nörofilaman hafif zincir (NFL) ve glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeylerinin kognitif değerlendirmeye katkısını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılmayı kabul eden 80 Juvenil Miyoklonik Epilepsi tanılı hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara öncelikle Wechsler yetişkinler için zekâ ölçeği (WAIS) uygulanarak zekâ katsayıları (IQ) ölçülmüştür. IQ değerlendirmesi 75 ve üzerinde olan hastalara dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyonlar olmak üzere üç kognitif alanı değerlendiren 9 nörokognitif testten oluşan bir batarya uygulanarak kognisyonu sağlam ve kognisyonu bozuk şeklinde iki grup oluşturulmuştur. Kognisyonu sağlam olan gruba, norm değerler ve puantaj tablolar ile değerlendirilerek normal aralıkta kabul edilen ya da en fazla bir testte bozukluk saptanan hastalar dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm katılımcıların kan örnekleri alındıktan sonra serum örneklerinden glial fibriler asidik protein ve serum nörofilaman hafif zincir düzeyleri çalışılarak, katılımcıların demografik özellikleri, elektroensefalografide fotosensitif reaksiyon olup olmaması ve hastalıkla ilişkili diğer özellikler ile beraber tüm sonuçlar analiz edilmiştir.

Bulgular: NFL ve GFAP değerleri; kognisyonu bozuk olan grupta sağlam olana göre serum düzeyi daha yüksek saptanmış olsa da NFL ve GFAP değerleri; kognisyon durumu bozuk ve normal olan hastaların arasında istatistiksel olarak fark göstermemiştir. (Sırasıyla $p=0,7>0,05$ ve $p=0,353>0,05$). Yapılan roc analizinde kognisyon durumunu ayırt etmede GFAB ve NFL kullanılacak birer belirteç olarak saptanmamıştır çünkü her ikisinin de AUC değeri 0,5'ten küçüktür ve istatistiksel

olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,353>0,05$ ve $p=0,700>0,05$). Hastaların kullandıkları Valproik asit (mg) dozajı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. ($p=0,031<0,05$). Kognisyonu bozuk olan hastaların kullandıkları ilaç miktarı kognisyonu normal olan hastaların kullandıkları ilaç miktarından yüksek saptanmıştır. Kognisyonu normal olan hastaların IQ seviyeleri ile kognisyonu bozuk olan hastaların IQ seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. ($p<0,0001$). Kognisyonu bozuk olan hastaların IQ seviyesi kognisyonu normal olan hastaların IQ seviyesinden düşük saptanmıştır. Kognisyon durumu bozuk olan hastaların ortaokul mezunlarının oranı (%27,5) ile kognisyon durumu normal olan hastaların ortaokul mezunu oranları (%5) arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Kognisyon durumu bozuk olan hastaların üniversite mezunlarının oranı (%22,5) ile kognisyon durumu normal olan hastaların üniversite mezunu oranları (%70) arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Kognisyon durumuna göre eğitim durumu oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. ($p<0,0001$).

Sonuç: Çalışmamızda serum NFL ve GFAP düzeylerinin kognisyon durumunu belirlemede bir biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik anlamlı sonuçlar alamadık. Kognitif bir belirteç olarak kullanılmaya yönelik daha fazla katılımcı ile daha kapsamlı çalışmalar yapılması aydınlatıcı bilgiler sunabilir. Çalışmamızda düşük eğitim düzeyi, düşük IQ ve yüksek doz valproik asit kullanımı JME hastalarında kognitif bozuklukla ilişkilendirilmiştir. JME hastalarında bilişsel özelliklerin serum biyobelirteçler ile ilişkilendirildiği daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: juvenil miyoklonik epilepsi, nörofilaman hafif zincir, glial fibriler asidik protein, nörokognitif değerlendirme

SUMMARY

Aim: Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) is classified under idiopathic generalized epilepsies. It is considered a benign form of epilepsy as it generally shows no structural abnormalities or marked cognitive decline and seizures can often be controlled with a single antiepileptic drug. However, it is known that executive functions and higher-level cognitive processes may be affected in these patients. The aim of our study was to evaluate the contribution of neurofilament light chain (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) serum levels in aiding the cognitive assessment of JME patients in routine follow-ups as potential biomarkers.

Materials and Methods: Eighty patients diagnosed with Juvenile Myoclonic Epilepsy who agreed to participate were included in the study. First, the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) was administered to measure IQ levels. Patients with an IQ of 75 and above were then evaluated using a battery of nine neurocognitive tests assessing three cognitive domains: attention, memory, and executive functions. Based on the results, patients were divided into two groups: those with intact cognition (normal scores or at most one impaired test) and those with impaired cognition (more than one impaired test). After collecting blood samples from all participants, GFAP and NfL levels were measured from the serum. The results, along with demographic data, photosensitivity on EEG, and other disease-related characteristics, were analyzed.

Results: Although GFAP and NfL values were higher in the cognitively impaired group compared to the intact group, no statistically significant differences were found (GFAP $p=0.353>0.05$; NfL $p=0.7>0.05$). ROC analysis indicated that neither GFAP nor NfL could serve as distinguishable biomarkers for cognitive status (both had AUC values below 0.5 and were not statistically significant, $p>0.05$). There was a significant difference in valproic acid dosage between the two groups ($p=0.031<0.05$); cognitively impaired patients used higher doses. A statistically significant difference in IQ levels between the cognitively intact and impaired groups was also observed ($p<0.0001$), with the impaired group having lower IQ scores.

Additionally, there was a notable difference in educational level: cognitively impaired patients had a higher rate of middle school graduates (27.5% vs. 5%) and a lower rate of university graduates (22.5% vs. 70%). Educational attainment differed significantly between the cognitive status groups ($p < 0.0001$).

Conclusion: Our study did not yield significant findings to support the use of serum NfL and GFAP levels as biomarkers for determining cognitive status in JME patients. However, factors such as lower educational level, lower IQ, and higher doses of valproic acid were associated with cognitive impairment. Further research with larger sample sizes and more comprehensive designs is needed to elucidate the potential relationship between cognitive characteristics and serum biomarkers in JME patients.

Keywords: Juvenile Myoclonic Epilepsy, Neurofilament Light Chain (NfL), Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Neurocognitive Assessment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.2. JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ	
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.2.3. Patofizyoloji ve Genetik	8
2.2.4. Klinik	11
2.2.5. Nöbetleri Tetikleyen Faktörler	12
2.2.6. Tanı	13
2.2.7. Ayırıcı Tanı	16
2.2.8. Tedavi.....	18
2.2.9. Prognoz.....	21
2.3. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİDE KOGNİTİF	
İŞLEVLER.....	23
2.3.1 Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Nörokognitif testler	28
2.4. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ VE BİYOBELİRTEÇLER	30
2.4.1.Nörofilaman Hafif Zincir	30
2.4.2 Glial Fibriler Asidik Protein.....	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. ÇALIŞMANIN TİPİ	32
3.2. ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI	32
3.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	33
3.3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	33
3.3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri	34
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	34
3.4.1. Nöropsikolojik Testler.....	35
3.4.2. Serum Biyobelirteçlerinin çalışılması.....	44
3.4.3. EEG Çekimi.....	44
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI	44
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Katılımcıların Demografik, IQ Seviyesi ve Hastalıkla İlişkili Özellikleri.....	44
4.2. Katılımcıların Nörokognitif Testlerinin Özelliklerinin Kognisyon Durumları ile Karşılaştırılması.....	53
4.3. Serum Biyobelirteç Düzeyleri.....	60
4.4. Serum Biyobelirteç Düzey Değerlerinin Juvenil Miyoklonik Epilepsi Hastalığında Kognitif Bozukluk Varlığını Ayırt Edici Performansının Değerlendirilmesi.....	63

5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ.....	73
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EKLER.....	89
9.ÖZGEÇMİŞ.....	110



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlk defa 1985 yılında Janz tarafından tanımlanan ve idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) sendromu olarak sınıflandırılan Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME); tüm epilepsilerin %5-10'unu oluşturmakta olup myoklonik jerkler, jeneralize tonik klonik nöbetler ve daha az sıklıkla da absans nöbetler ile karakterizedir. JME ortalama 12-18 yaş arasında başlangıç gösterir. Herhangi bir belirgin bilişsel gerileme veya yapısal anormallik ile ilişkili olmadığı ve vakaların %85-90' ında tek bir nöbet önleyici ilaç (NÖİ) ile nöbetsizlik sağlanabildiği için iyi huylu bir epilepsi olarak kabul edilir. Sıklıkla epilepsiye ikincil olarak ortaya çıkan kognitif bozukluklar içinde en sık bildirilenler; hafıza bozukluğu, zihinsel yavaşlama ve dikkat eksikliğidir. Epilepsi hastalarında nöropsikolojik performans yapısal beyin hasarından etkilenen bölgeye, epilepsi tipine, süre, sıklık, nöbetlerin şiddeti ve başlama yaşına, toplam nöbet sayısına, nöbet odağının lokalizasyonu ve lateralizasyonuna, kullanılan nöbet önleyici ilaçlarla tedavinin etkinliğine, laboratuvar bulgularının özellikleri ve konjenital ve edinilmiş hastalıklara bağlı olarak değişir.

Duyarlı nöropsikolojik testleri kullanan çeşitli araştırmalar ile JME'li hastalarda frontal lob disfonksiyonu gösterilmiştir (1–5). Ayrıca, hassas görüntüleme tekniklerine dayalı ve otopsi çalışmaları, JME'de öncelikle frontotalamik devreyi içeren çok bölgeli serebral disfonksiyona dair kanıt sağlamıştır. İdiyopatik epilepsi hastalarında subklinik bilişsel işlev bozukluk genellikle göz ardı edilir ancak bireyin akademik, mesleki ve sosyal yaşamı üzerine olumsuz etkiye sahip olabileceği de söylenmektedir(6–8).

Nörofilaman hafif zincir (NfL); hem serebrospinal sıvı hem de kanda ölçülebilen, aksonal dejenerasyon ve injuryi yansıtan aksonal hücre iskeletinin bir neuron-specific bileşenidir. Glial fibriler asidik protein (GFAP), fibriler astrositlerin belirgin bir yapısal bileşeni olarak görev yapan bir ara filament proteini olup astroglial aktivasyonun prognostik bir biyobelirtecidir.

Nöbetlerin beyine zarar verip vermediği epilepsideki temel sorulardan biridir. Nöbetlerin kendi başlarına (status epileptikus gibi uzun sürmezlerse) beyin hasarına yol açmadığına dair geleneksel görüş bazı durumlarda doğru olabilirken bazı durumlarda bu inanış fazla basitleştirilmiş olabilir. Klinik olarak epilepsisi olan birçok kişi ilerleyici beyin hasarı kanıtı göstermez; bilişsel işlevler bozulmadan kalır ve nöbetler iyi kontrol edilir. Bununla birlikte; epilepsili bazı kişiler hafızada gerileme, bilişsel sorunlar ve ilerleyici nöbet kötüleşmesi yaşarlar. Bu klinik heterojenlik ortaya çıkan biyobelirteç araştırmalarına yansımaktadır. Demans ve travmatik beyin hasarı (TBH) araştırmalarındaki gelişmeler beyin hasarı ve nörodejenerasyonu yansıtan kan biyobelirteçlerinin keşfine yol açmıştır. Bunlar arasında NfL; demans, TBH, multipl skleroz ve inme gibi durumlarda beyin hasarının en evrensel ve hassas bir belirteç gibi görünmektedir. Epilepsi popülasyonlarındaki NfL seviyeleri daha az araştırılmakla birlikte uzun süreli febril nöbetler, status epileptikus veya tonik-klonik nöbetlerden sonra NfL düzeyleri yükselebilir. Son zamanlarda ilaca dirençli epilepsi hastalarında daha yüksek NfL seviyeleri rapor edilmiştir. Yakın zamanda nöbet geçiren ve epileptojenik odağı olan hastalarda yüksek GFAP seviyeleri rapor edilmiştir, daha önceki çalışmalar genel epilepsi hasta grubunda yapılmış olup daha spesifik bir hasta grubu olan JME hastalarında çalışılmamıştır (9).

Biz epilepsi polikliniğimizde uluslararası epilepsiye karşı lig (international league against epilepsy, ILAE) 2017 sınıflamasına göre JME tanısı almış ve düzenli kontrollere gelen normal zekaya sahip benzer yaş grubundaki hastalarımızda (herhangi bir başka nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan) beyindeki nöronal network (ağ) ve disfonksiyone konnektiviteyi gösterebilmek amacı ile; son 6 ay içinde jeneralize tonik klonik nöbet geçirmemiş, beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) gösterilebilmiş epileptojenik bir odağı olmayanlara nöropsikolojik testler yapılarak Neurofilament light chain ve Glial fibriler asidik protein düzeylerini ölçerek biyokimyasal kanıta sahip olmayı hedefledik. JME'li hastalarda kognitif disfonksiyonu olan ve olmayan 2 grup arasında serum Neurofilament light chain (NfL) ve Glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeylerinin karşılaştırılmasını ayrıca elektroensefalografi (EEG) bulgularında göre de fotosensitif olan ve olmayan hastalar arasında kognitif disfonksiyon durumunu değerlendirmeyi de amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPILEPSİ

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Epilepsi sözcüğünün eski Yunan dilindeki ‘epilepsia’ dan türediği ve nöbet anlamına geldiği bilinir. Hipokrat zamanlarından beri bilinen bu hastalığın sınıflandırılması antik çağlardan beri gündemini korumuştur. 20. yüzyılda (yy) EEG ve görüntüleme olanaklarının artması ve 21. yüzyılda da gelişen teknoloji ve artan insan genom çalışmaları sayesinde de daha detaylandırılmıştır.

Epilepsi nöbeti ve epilepsi hastalığının tanımları Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (Internatinal League Against Epilepsy-ILAE) tarafından ayrıntılı bir şekilde yapılmıştır. Klinik epileptik nöbet beyinde geçici klinik belirti veya semptomlara neden olan anormal senkronize nöronal aktivite olarak tanımlanır. Bir epileptik nöbetin unsurları nöbetin başlangıç ve sonlanma şekli, klinik belirtiler, anormal gelişmiş senkronizasyondur. Geçici bir olay olduğu düşünülürse bir nöbetin net bir şekilde belirlenmiş bir başlangıç ve bitişi olmalıdır. Tipik olarak nöbetin sonlanması nöbet sonrası dönem nedeniyle klinik olarak daha az belirgindir. Klinik belirtiler büyük ölçüde değişebilir ancak klinik bir nöbet en az bir klinik belirtiyle kendini göstermelidir

Klinik epileptik nöbetin bu tanımı en son 2005 yılında güncellenmiş ve ILAE nöbet sınıflandırmalarını 2014 yılında güncellemiş olsa da bu tanım değiştirilmemiştir (10). Epilepsi tanımı, 24 saat arayla en az iki tetiklenmemiş nöbet varlığı olarak bilinirdi ancak bu tanımın provake nöbetler gibi bazı klinik durumlarda yetersiz kaldığı gözlenmiştir. İnme, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, travma gibi beyin hasarından sonra provake edilmemiş tek bir nöbet görülebilir ve tetikleyici faktör olmaksızın nöbet tekrarının olması yüksek olasılıklıdır (en az %60). Bundan dolayı ILAE 2014 yılında epilepsi tanımını güncellemiştir.

Epilepsi hastalığından bahsedebilmek için aşağıdaki üç durumdan birinin varlığı gerekmektedir. Birincisi 24 saat ara ile en az iki tetiklenmemiş (spontane) veya refleks özellikli nöbet olması, ikincisi en az bir tetiklenmemiş veya refleks özellikli nöbet ve 10 yıl içerisindeki nöbet tekrarlama riskinin en az iki tetiklenmemiş nöbet varlığındaki riske benzer olması (en az %60), üçüncüsü ise epilepsi sendromlarından birinin olmasıdır.

10 yıl içinde ikinci bir nöbet geçirme riski %60 olarak sınıflandırılan iki durum vardır. Birincisi; epileptojenik potansiyele sahip beyin görüntüleme bulguları veya ikinci olarak da Elektroensefalogramda (EEG) epileptiform aktivite olmasıdır. Beyin görüntülemesinde anormallik olan ancak epileptiform potansiyeli olmayan bir bulgu (örneğin araknoid kist,yaygın atrofi) tek bir provakasyonsuz nöbetle birleştiğinde epilepsi tanısı için kriterleri karşılamaz (10).

Epilepsi ilk defa 1861 yılında Sır John Russel Reynolds tarafından etyolojiye dayalı olarak sınıflandırılmıştır (10). William Lennox, 1960'ta epilepsi etiyolojisi konusundaki ileri çağdaş düşüncenin bir özetini sunar ve epilepsinin genetik (temel) nedenler, edinilmiş nedenler ve tetikleyici nedenlerden oluştuğunu, bunların arasında en önemlisinin de genetik nedenler olduğunu savunmuştur. 1960'larda ortak sınıflandırma çalışmaları başlamış olup 1981 yılında ILAE tarafından epilepsi sınıflaması yapılmıştır (11) . Günümüzde 10 yılı aşkın süren yinelemeli bir sürecin ardından oluşturulan epilepsi nöbet tipi ve klinik özelliklerin yanı sıra etyolojinin de dahil edildiği bir sınıflama olan 2017 ILAE epilepsi nöbet sınıflaması kullanılmaktadır (12) (Tablo 1).

Tablo 1: Nöbet Tipi Sınıflaması (ILAE 2017)

	FOKAL BAŞLANGIÇ Farkındalık korunmuş Farkındalık etkilenmiş	JENERALİZE BAŞLANGIÇ	BELİRLENEMEYEN
MOTOR SEMPATOM	Otomatizma Atonik Klonik Epileptik spazm Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	Tonik-Klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-tonik-klonik Miyoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar	Tonik-klonik Epileptik spazmlar
NONMOTOR SEMPATOM	Otonom Duraklama Kognitif Emosyonel Duysal	NONMOTOR SEMPTOM (ABSANS) Tipik Atipik Miyoklonik Göz kapağı miyoklonisi	NONMOTOR SEMPATOM(ABSANS) Duraklama
	Fokal başlayıp bilateral tonik klonik nöbete ilerleyen		Sınıflandırılmayan

Bu sınıflamada epilepsi nöbet başlangıç özelliğine göre fokal, jeneralize ve başlangıcı belirlenemeyen olarak 3 gruba ayrılmış olup nöbetlerin fokal veya jeneralize olduklarından en az %80 oranında emin olunması gerekmektedir. Daha az oranda eminsek o zaman nöbetlerin başlangıcı belirlenemeyen olarak sınıflandırılması önerilir. Epilepsi hastalığı sınıflaması 5 aşamadan oluşur, epilepsi nöbetinin tipi,

epilepsinin tipi, epilepsi sendromu, etyolojinin değeriendirilmesi, komorbiditelerin değeriendirilmesi şeklindedir.

Epilepsi tipi 4 gruba ayrılarak değeriendirilir; fokal epilepsiler, jeneralize epilepsiler, kombine fokal ve jeneralize epilepsiler, bilinmeyen şeklindedir. Fokal epilepsiler bir hemisferden kaynaklanan fokal nöbetlerle karakterizedir ve fokal nöbetten bilateral tonik klonik nöbete dönüş olabilir. EEG’de fokal epileptiform anormallikler veya fokal yavaşlama görülebileceğı gibi EEG normal de olabilir. Nörogörüntülemelerde destekleyici yapısal lezyonlar olabilir.

Jeneralize epilepsili hastalarda jeneralize tipte nöbetler (absans, miyoklonik, atonik, tonik, tonik-klonik) izlenir. EEG’de tipik jeneralize epileptiform deşarjlar izlenebilir. Aile öyküsü destekleyici olabilir. EEG normal ise tonik-klonik nöbet geçiren bir hastada jeneralize epilepsi diyebilmek için miyokloni veya absans nöbet varlığı veya aile öyküsü sorgulanmalı, tekrarlayan EEG’ler ve uyku deprivasyonlu EEG yapılmalı ve tipik deşarjlar gösterilmelidir. Bizim çalışmamızın da konusu olan Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME) idiyopatik jeneralize epilepsi (IJE) grubundadır.

2.2. JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ

2.2.1 Tarihçe ve Tanımı

Epilepsi ve miyokloni birlikteliğı ilk defa 1822 yılında Pritchard tarafından söz edilmiştir. 1867 yılında Herpin tarafından da kendi oğlunda miyoklonik jerklerin (secousse) görölmesinden sonra ‘maladie de secousse’ adı ile ilk kez JME tanımlanmıştır. İlk detaylı tanımlama ise 1957 yılında Janz ve Christian tarafından yapılmış olup bu tanımlama ‘impulsif petit mal’dır. 1975’lerde Jund tarafından ‘Juvenil Miyoklonik Epilepsi’ adı ortaya çıkarılmıştır (12). 1989 yılında uluslararası epilepsi ve epilepsi sendrom sınıflamasına göre JME ergenlik yaşlarında başlayan, kalıtsal olabilen iki taraflı, tekli ya da tekrarlayan aritmik düzensiz miyoklonik atımlarla karakterize epilepsi türüdür. Jeneralize tonik klonik nöbetler eşlik eder,

sıklıkla bilinçte etkilenme olmaz ancak nadir olarak absans nöbetler de görülebilir. Nöbetler genellikle uyandıktan hemen sonra olur ve uykusuzluk ile artar. İnteriktal ve iktal EEG’de hızlı jeneralize sıklıkla düzensiz diken-dalga ve çoklu diken-dalgalar görülür. EEG’de görülen dikenler ile atımlar eş zamanlılık göstermemekle birlikte hastalar fotosensitiftir (13).

Nöbet önleyici ilaçlara iyi yanıtlıdır. Herhangi bir belirgin bilişsel gerileme veya yapısal anormallik ile ilişkili olmadığı ve vakaların %85-90’ında tek bir nöbet önleyici ilaçla nöbetlerden kurtulma sağlanabildiği için iyi huylu bir epilepsi olarak kabul edilir. (14) 2010 ILAE sınıflamasına göre idiopatik teriminin genetik terimi ile değiştirilmiş, JME nedeni bilinmeyen ancak yüksek olasılıkla kompleks genetik defekte bağlı elektroklinik sendromlar arasındadır (15). IJE teriminin kullanımı 2017 yılında daha doğru bulunmuştur (16). 2017 yılında yapılan sınıflandırmada IJE’ler dört iyi tanımlanmış epilepsi sendromunu kapsar, bunlar; çocukluk çağı absans epilepsi, juvenil miyoklonik epilepsi, juvenil absans epilepsi ve sadece jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir (17).

Çoğunlukla absans nöbetler 5-16 yaş, miyoklonik atımlar 14-15 yaş, Jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN) genellikle miyoklonik atımları takiben aylar sonra ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe nöbet sıklığı azalır ancak hastalar genellikle tedaviye iyi yanıtı olmasına rağmen ilaçların kesilmesi ile yüksek bir tekrarlama oranı olmasından dolayı uzun süreli nöbet önleyici ilaçların tedavisine ihtiyaç duyarlar. Çocukluk çağı absans epilepsilerin yaklaşık %3-8’i JME’ye dönüşmektedir (18). Son yıllarda erişkin dönemde de başlayan JME olguları gösterilmiş olup erişkin miyoklonik epilepsi tanımlanmıştır (19).

2.2.2. Epidemiyoloji

İdiopatik jeneralize epilepsiler (IJE) tüm epilepsilerin %20-40’ını oluşturur. JME tüm IJE’lerin %20-27’sini, tüm epilepsi vakalarının ise yaklaşık %5-10’unu oluşturan en yaygın çocukluk/gençlik epilepsi sendromlarından biridir. JME her iki cinsiyette eşit olarak görülür ancak bazı çalışmalarda kadınlarda daha yüksek bir

insidans bildirilmiştir. Klinik semptomlar 6-22 yaş arasında ortaya çıkabilir en yaygın ergenlik döneminde (13-16 yaş) görülmektedir. Miyoklonik nöbetler genellikle 12 ile 18 yaşları arasında ortaya çıkar (20).

2-40 yaş aralığında bildirilen çalışmalar olmuş ancak beklenen yaş aralığı dışında olan olgularda ayrı tanı yapmak önemlidir (21). JME insidansı 1/100.000 ve prevalansının da 1/10.000 ile 2/10.000 arasında olduğu bildirilmiştir (22).

2.2.3.Patofizyoloji ve Genetik

JME'nin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Ancak, EEG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) kullanımının artması ve moleküler çalışmalarını içeren genetikteki ilerlemeler bu epilepsi türü hakkında yeni bilgiler ve daha eksiksiz bir açıklama sağlamıştır. JME'li hastalarda γ -aminobütirik asit (GABA) alımı azalır ve katabolik enzim GABA-transaminazın aktivitesi artar. Bu serebral gabaerjik işlevin bozulduğunu göstermektedir. Ayrıca JME hastalarında postiktal dönemde önemli bir değişiklik olmaksızın interiktal plazma glutamat düzeyi artar. Kortikal inhibitör internöronal şebekelerin bozulması sonucu motor sistemin hipereksitabilitesi JME'de sorumlu tutulmaktadır (23).

JME jeneralize sendromlar içinde kabul edilse de bazı klinik ve EEG özellikleri korteksin lokal hipereksitabilitesini desteklemektedir. Son nöropsikolojik çalışmalar, JME'li olguların frontal lob fonksiyonlarını ölçen çeşitli testlerde yetersiz performans gösterdiğini söylemektedir. Dahası, 18-florodeoksiglukoz (18-F FDG) ile yapılan bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında Swartz ve arkadaşları, görsel eşleştirme sırasında dorsolateral prefrontal, premotor ve bazal frontal korteksi aktive edemediklerini bulmuşlardır. Kontrol deneklerinin aksine, JME'li hastalar bunun yerine medial temporal yapıları aktive etmişlerdir. Bu gözlemler, JME'nin frontal lob anormallikleri ile ilişkili olabileceğini, belki de epileptojenik potansiyeli ve bilişsel işlevi etkileyebileceğini ileri sürmektedir. PET çalışmaları, benzodiazepin (BDZ) reseptör yoğunluğunun İJE'de talamusta azaldığını ve derin serebellar

çekirdeklerde arttığını ve frontal lobların BDZ reseptörlerine bağlanmasının JME'li hastalarda artabileceğini öne sürmektedir. İnsan beyninin in vivo proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), önemli biyolojik kimyasal bileşiklerin invaziv olmayan bir şekilde kantifikasyonuna olanak tanır. İnsan beyninin in vivo proton manyetik spektrumları, büyük ölçüde nöronlarda ve nöronal süreçlerde lokalize bir bileşik olan N-asetilaspartattan (NAA) kaynaklanan N-asetil gruplarından gelen büyük bir sinyal içerir. Nöral belirteç NAA, epilepsi dahil olmak üzere nöronal kayıp veya işlev bozukluğu olan belirli hastalıklarda azalır (24). Azalan NAA seviyesi talamokortikal bozukluğu göstermektedir. Talamik disfonksiyon epilepsi süresi arttıkça kötüleşiyor gibi görünmektedir ve muhtemelen nöbetlerin klinik kontrolü veya diken ve dalga aktivitesinin miktarı ile ilişkili değildir (25). JME hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda, prefrontal korteks ve frontal loblarda NAA seviyesinde belirgin azalma, talamus ve hipokampüste NAA veya NAA/Kreatin oranının azalmasına ek olarak talamus, striatum, insula, bölgelerinde glisin seviyelerinde artış, medial prefrontal korteks ve birincil motor kortekste glisin seviyelerinde azalma, talamusta GABA seviyelerinde azalma, frontal kortekste GABA seviyelerinde artma gösterilmiştir (26).

Genetik hayvan modellerinde diken dalga aktivitesinin oluşmasında talamokortikal yolların yer aldığı ve talamik retiküler nöronlardaki genetik farklılığın olduğu gösterilmiştir (27). EEG ile eş zamanlı fMRG çalışmalarının bilateral talamus ve özellikle frontal alanların nöbet aktivasyonuna katıldığının gösterilmesi JME'nin talamokortikal epilepsilerin birden çok alanının etkilendiği bir epilepsi olduğunu göstermektedir (28). JME kortikal aşırı uyarılabilirlikle karakterize bir epilepsi olup talamik aşırı uyarılabilirliği göstermeyi amaçlayan çalışmalar mevcuttur. Düşük frekanslı somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller ve yüksek frekanslı somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller talamik ve kortikal uyarılabilirliğe çok duyarlıdır, bu potansiyellerin incelemesiyle yapılan bir çalışmada da JME'deki talamik aşırı uyarılabilirliğin epileptik duyarlılığı desteklemede kortikal uyarılabilirliğe eşlik ettiği desteklenmiştir (29).

JME kalıtsal bir epilepsi sendromu olup kompleks kalıtıma sahiptir. Otozomal resesif, otozomal dominant mendelyen geçiş ve iki lokuslu ve multifaktöriyel geçişin tanımlandığı aileler mevcuttur. Hastalarda %50-60 aile öyküsü olabilir (30–33). JME için ilk genetik çalışmalar 1980’li yıllarda human lökosit antijen (HLA) bağlantılı 6. Kromozomun kısa kolu üzerinde bir lokus bulunup EJM (epilepsy juvenil myoclonic) olarak adlandırılmasına dayanır. EJM1, EJM2, EJM3, EJM4, EJM5, EJM6, EJM7, EJM8, EJM9 (epilepsy juvenile myoclonic 1-9) olarak adlandırılan JME için majör genetik lokuslar olduğu ve JME’nin kompleks bir kalıtıma sahip olduğu ileri sürölmüştür (34). Başka bir çalışmada; 2q22-q23 kromozomundaki CACNB4 gen mutasyonu sonucu voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\beta 4$ subünit etkilenmesinden olan nöbetlerin ve JME’nin ortaya çıktığı ileri sürölmüştür. 3q26’daki CLCN2 gen mutasyonu ve klor kanallarının ekilenimi sonucu JME geliştiğini ifade eden çalışmalar mevcut olup dolayısıyla çeşitli kanalopatilerin JME’ye yol açabileceği düşünülmektedir (35). Ayrıca EJM1 ile ilişkili maternal geçiş gösterilmiş olup JME’li bir annede babaya göre çocuğa geçişte 5 kat fazla oran bildirilmiştir. Cinsiyete göre penetrans olabileceği düşünülmüştür (36).

Birçok kromozomal lokus bu zamana kadar çalışma konusu olsa da neden olarak daha çok EFCH1, CACNB4, CASR, GABRA1, GABRD, ICK genlerinin üzerinde durulmaktadır (37,38). GABRA1, GABRD, EFHC1, BRD2, CASR ve ICK genleri olmak üzere yalnızca altı gen JME için önem arz eden duyarlılık alelleri olarak görölmekte olup JME’nin dünyadaki popölasyonunun küçük bir kısmını kapsamaktadır bu genlerin patojenik varyantlarının progenitör hücrelerin bölünme, genişleme, beyin gelişiminin ilk aşamalarında ince ağı ve mikrodolaşım sistemlerinde değışikliklere neden olabileceğini söyleyen çalışmalar vardır. Aynı alışmada JME hastalarında görölen mikrodizgenezis nöropatolojisini, dürtüselliğı yürütücü işlev bozukluklarını, EEG’de çoklu dalga dikenlerini ve uyanma sırasında görölen miyoklonileri açıklayabileceğı söylenmektedir. BRD2 hariç bu genler otozomal dominant kalıtmalıdır (26). Ayrıca, BRD2, Cx-36 ve ME2’deki üç SNP aleli ve 15q13.3, 15q11.2 ve 16p13.11 mikrodelaşyonları da JME için risk faktörü olarak katkıda bulunur (37). Daha sonra yapılan çalışmalarda ICK ve BRD2’nin JME’deki rolleri tam desteklenmemiştir (39,40).

2.2.4.Klinik

JME'nin temel özelliği miyoklonik atımların olmasıdır, hastaların çoğunda JTK nöbetler meydana gelir, daha az bir kısmında absans nöbetler izlenebilir. Detaylı sorgulandığında anamnezde daha çok uyandıktan sonra ortaya çıkan ve genelde gözardı edilen miyokloniler mevcuttur (41).

Miyokloniler JME'de tanıda vazgeçilmez bir unsur olup, hastaların %3-5'de tek başına görülmektedir. Tipik olarak kendiliğinden, kısa, istemsiz, ani, senkron ve simetrik görünüştedir. Aritmik kümeler halinde de izlenebilmekte olup bilinç değişikliği eşlik etmez. Genellikle sabah uyanışını veya öğleden sonra uykusunu takiben ilk yarım saatte üst ekstremitelerde ve çoğunlukla baskın elde görülebilir. Bazen vücutta elektrik şoku gibi hissedildiği ifade edilebilir. Hastalar özellikle sorulmadıkça fark edemeyebilir, yakınları tarafından fark edilebilir (26).

JME'li hastaların %90-95'te JTK nöbetler izlenir. JTK nöbetlerden önce birkaç dakika süren artan sıklık ve şiddette miyoklonuslar yaşanabilir. JME'de JTKN'ler duyuşsal auranın genellikle görülmediği, simetrik son derece şiddetli tonik fazın uzun sürdüğü nöbetler şeklindedir. Genellikle hemen uyandıktan sonra ortaya çıkar. Yılda 1-4 kez görülebilmekle birlikte kümeler halinde de olabilmektedir.(18) Baş versiyonu, klonik hareketler ve asimetrik tonik postür gibi fokal iktal semptomlar hastaların %16-40'ta izlenmiştir (42).

Absans nöbetler daha nadir olmakla birlikte 1/3 oranında görülür ve çocukluk çağı absans nöbetlerden ya da juvenil absans epilepsilerden farklı şekildedir. Bu nöbetler seyrek, kısa süreli ve otomatizmlerden bağımsızdırlar. Günlük döngüden bağımsız günde birkaç kez olabilirler. Daha geç başlangıçlı absans nöbetler daha hafiftir (18). Genellikle JTK ve miyoklonustan 3-5 yıl öncesinde ortaya çıkabilirler (43). JME hastalarının %30-40'ı fotosensitiftir. Bu hastalarda nöbetler, yanıp sönen ışıklar veya titreyen güneş ışıkları ile tetiklenebilir (18).

Farklı klinik fenotiplere dayanarak bazı yazarlar tarafından JME alt tipleri ifade edilmiştir. Bunlar; klasik JME, JME'ye ilerleyen çocukluk çağı absans epilepsisi, JME ile görülen ergenlikte başlayan absans nöbetler, astatik nöbetlerle giden JME'lerdir. Klasik JME'lerde ergenlik döneminde başlayan JTKN'ler ve sabah miyoklonileri ve gün içinde nadir olan absans nöbetler izlenebilir. Tüm JME olgularının %72'sini oluşturur.

JME'ye ilerleyen çocukluk çağı absans epilepsili (ÇAE) olguların %18'ini oluşturmaktadır. Klasik JME'den çocukluk çağına başlayan absans nöbetler sayesinde kolaylıkla ayrılır. Miyokloniler ve JTK nöbetler daha erken yaşlarda başlayabilir. Prognozu klasik JME'ye kıyasla daha kötüdür. JME ile birlikte görülen juvenil absans epilepsisi (JAE) tüm olguların %7'sini oluşturmaktadır. Absans nöbetlerden önce JTK nöbetler ve miyokloniler başlar, prognozu klasik JME ile benzerdir. Astatik nöbetlerle giden JME olguları tüm olguların %3'üdür. Miyoklonik nöbetlerden önce astatik nöbetler başlar. %60 hastada remisyon izlenmiştir (44).

2.2.5. Nöbetleri Tetikleyen Faktörler

Nöbetleri tetikleyen en önemli faktör uyku siklusunun bozulmasıdır ve JME hastalarının %92'de nöbetleri tetikleyen bir faktör vardır. JME'de nöbetlerin çoğu sabah erken uyanmadan sonra gerçekleşir ve sabah erken saatte miyoklonik atımların olması JME'nin ayırt edici özelliklerinden biridir. Uyku yoksunluğu hem miyoklonik nöbet hem de fotosensitivite olasılığını arttırmaktadır (45). Fotosensitivite 1/3 hastada EEG'de gösterilebilirken klinik olarak fotik uyaranla nöbet gelişmesi 1/10 hastadadır. JME'li hastaların %92'de nöbetleri tetikleyen bir faktör vardır. Bunların arasında en sık stres (%83) ve uyku deprivasyonu (%77) yer alır. Diğer tetikleyici faktörler ise; yoğun düşünmek (%23), el hareketi ya da kompleks parmak hareketleri (%20), bilgisayar oyunları ya da yoğun yanıp sönen ışık maruziyeti (%15), toplum içinde yüksek sesle konuşulması (%11), alkol alımı olması (%11), okuma (%7), hesap yapma ve yazma (%5), herhangi bir müzik aleti çalmak (%4), resim yapmak (%3), müzik dinlemek (%1) şeklindedir. Menstrüasyon dönemleri de nöbetleri tetikleyen sık nedenler arasındadır (%33) (46). Bu genel faktörlerin yansırı ayrıntılı planlama

gerektiren zihinsel ve motor aktivitelerin ‘praxis indüksiyonu’ nöbet oluşumunu tetiklediğini ifade eden çalışmalar mevcuttur. Aynı çalışmada bilişsel görevlerin daha çok miyoklonileri, hiperventilasyonun ise JME hastalarında absans nöbetleri daha çok tetiklediği ifade edilmiştir. Bu yüzden JME şüphesi olan her hastada EEG kaydı alınması, hiperventilasyondan sonra standartlaştırılmış intermittan fotik stimülasyon yapılması önerilmektedir. Tanı kesin değil ise; uyku yoksunluğu sonrası EEG kaydı yapılması ve en az 30 dakikalık bir uyku kaydı sonrası uyanmanın tetiklenmesi, fotik stimülasyon, hiperventilasyon ve okuma, yazma, konuşma ve praxis gibi bilişsel görevleri içermelidir (45). Obstrüktif uyku apne sendromunun uyku deprivasyonu yapmasından dolayı ve Graves hastalığının JME’yi kötüleştirebileceği veya ilaç direncine neden olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (47).

2.2.6. Tanı

Fransa’da 2011 yılında düzenlenen uluslararası JME çalıştayında, JME sendromunun kurucularından Prof Dr Dieter Janz’ın da katılımıyla tanı kriterleri ve JME’nin yönetimi ile ilgili kararlar belirlendi. Buna göre, klinik ve bilimsel amaçlarla kullanılabilecek iki set kriter önerdiler. Öncelikli amaçları; daha iyi bir genel anlayış sağlamanın yanı sıra uluslararası bir fikir birliği sağlamak ve JME için en iyi klinik stratejiyi belirlemektir. JME tanısı için artık uyanma sonrası görülen farkındalığın korunduğu miyoklonik jerklerin varlığının gerekli olmadığını düşünen klinisyenler olmuştur ve genel olarak JME’nin katı kriterleri esnetilmiştir. Böylece anormal fokal EEG özellikleri ve anormal MRG varlığına da izin verilmiştir (48).

Sınıf 1 kriterleri; yalnızca uyanma sırasında veya sonrasında bilinç kaybı olmadan görülen miyoklonik sızramaları, tipik jeneralize epileptiform EEG anormalliklerini ve 10 ile 25 yaş arasındaki başlangıç yaşını ve mental retardasyon olmamasını içermektedir. Sınıf 2 kriterleri; ağırlıklı olarak uyanma sonrası meydana gelen miyoklonik sızramaları, miyoklonik sızramalarla birlikte veya tek başında izlenen jeneralize epileptiform EEG anormalliklerini ve daha geniş bir başlangıç yaş aralığını (6-25) aynı şekilde mental retardasyon olmamasını içermektedir (48).

Juvenil miyoklonik epilepsinin biyolojisi konsorsiyumu (BIOJUME) tarafından toplanan klinik verilere ve literatür taramalarına dayanarak yapılan bir çalışmada JME için basitleştirilmiş tanı kriterleri; miyoklonik nöbetlerin zorunlu nöbet türü olarak kabul edilmesi, miyoklonin sirkadiyen ritmi JME tanısı için zorunlu olmadığı, başlangıç yaşı 6 ile 40 yaş arasında değişebildiği, jeneralize EEG anormallikleri bulunması ve zeka düzeyi genel popülasyon dağılımı ile uyumlu olmalı şeklinde ifade edilmiştir (49).

JME'li hastaların bir kısmında yeni MR teknikleri ile mesiyofrontal kortikal yapıları etkileyen anormallikler saptansa da klinik özellikler dışında tanı koydurucu yardımcı yöntem EEG'dir. JME hastalarının çoğunda interiktal EEG anormaldir. Rutin EEG normal saptanmışsa gece boyunca ve uyku deprivasyonlu EEG neredeyse her hastada anormaldir. Bu anormalliklerin çoğu uykudan uyanıklığa geçiş sırasında. JME'nin tipik EEG bulgusu frontosentral baskınlık gösteren yaygın simetrik bilateral 4-6 Hz. polidiken ve dalga deşarjlarıdır. Zemin aktivitesi yüksek amplitüdlü alfa ritminden oluşur ancak hastaların yaklaşık yarısında fokal ve asimetrik anormallikler görülebilir (50).

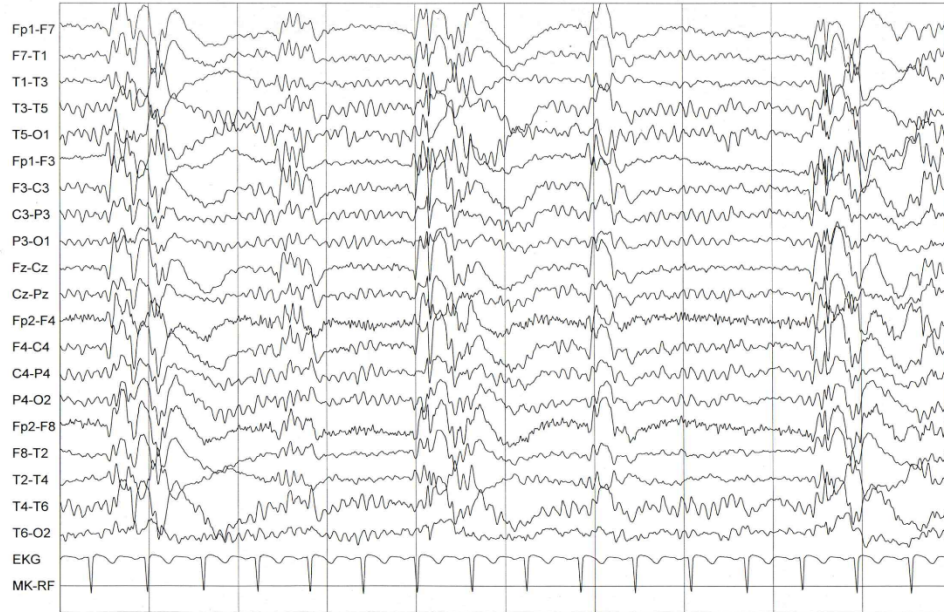
İktal ve sürekli EEG kaydında miyoklonik sıçramalarla birlikte 10-16 Hz. polidiken deşarjları gösterebilir ve dikenler miyoklonik sıçramalarla ilişkilidir. Dikenlerin ortaya çıkması ile miyoklonik atımların görülmesi arası 20-50 msn sürebilir ve özelliği kortikal miyoklonusdur (51). Diken dalga komplekslerinin yapısı, sıklığı ve süresi değişkenlik gösterebilmekte olup, özellikle frontal alanlarda yüksek amplitüdlü, 5-20 dikenden oluşan boşalımın olması ve bu dikenlerin frekansının boşalım ilk ortaya çıktığında ve sonrasında değişmesi sık ve karakteristiktir (52). Diken dalga komplekslerinin kısa bir süre ara vermesi veya frekanstaki ani değişiklikler ile deşarjın geçici olarak kesilmesine fragmentasyon denir. Özellikle yaşlı hastalarda sık rastlanır (53). Bazılarında izole diken şeklinde olabilir. Fokal özelliklerin görülmesi %15-55 oranındadır. Bunlar asimetrik iktal boşalım ya da fokal yavaşlama şeklinde olabilir. Uykunun derin yavaş dalga fazında boşalım daha siktir (54). İlk yapılan EEG'lerde boşalım hastaların %50'de görülür.

Sabah hemen uyandıktan sonra boşalımların sıklığı fazla olup uyku deprivasyonu boşalımları tetikler. Hiperventilasyon da yardımcı olabilir ancak uyku deprivasyonu kadar etkili değildir. Uyku EEG tanı koydurucu olmasa da uyandıktan sonra ilk zamanlarda monitarizasyon kaydı yapılabilirdi için bu sırada görülen boşalımları kaydetme fırsatı sağlamış olur. Uyku deprivasyonu JTKN'leri tetikleyebileceği için JME hastalarında çok dikkatli uygulanmalıdır (52). Atipik nöbet semiyolojisi olan ve rutin EEG'si normal olan tanısı net konulamamış hastalarda, hasta tarafından fark edilemeyen absans ve miyoklonilerin açığa çıkabilmesi amacıyla da 1 veya 2 günlük video EEG monitarizasyon (VEM) yapılabilir (55). Sabah hasta aniden uyandırılabilir böylelikle miyoklonik atımlar açığa çıkarılabilir. Miyoklonik atımlar dinleme sırasında, hareketle veya kognitif uyarımlar ile kaydedilmeye çalışılır (52). Nöbet kontrolü olmayan hastalarda ve JTKN'lerin eşlik ettiği hastalarda düzensiz yavaş dalgaların zemin aktivitesine karıştığı izlenebilmektedir; sıklıkla jeneralize alfa ritmi sonrası diken dalga paroksizmleri görülebilmekte olup, jeneralize alfa ritmi de genetik çalışmalar ile JME etyopatogenezinde önemli olabileceği düşünülmektedir.

JME'nin fotosensitivite ile ilişkisi bilinmektedir. Fotoparoksizmal yanıt; aralıklı ışık uyarımına yanıt olarak diken veya diken-dalga komplekslerinin oluşması olarak tanımlanır. JME'de fotoparoksizmal yanıt %30-48 arasında değişmekte olup; fotik uyarın ile genellikle pozitif yanıt alınmaktadır. Fotosensitif yanıt yaşla birlikte azalabilir. Yanıtın ortaya çıkmasında uyarın özellikleri önemlidir. Fotosensitivite saptanan her hasta klinik olarak reaksiyon vermeyebilir. Fotoparoksizmal yanıtını prognoz üzerine katkısı net değildir (56).

İzole göz kapama çoklu dikenlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (57). Diken dalga boşalımları, jeneralize alfa ritmi ve fotoparoksizmal yanıt JME'nin EEG'ye yansımalarıdır.

Şekil.1'de kliniğimizde takip ettiğimiz JME'li bir hastanın interiktal EEG örneği gösterilmektedir



Şekil.1 Jeneralize diken çoklu diken aktivitesi izlenmektedir.

2.2.7.Ayırıcı Tanı

JME öyküde miyoklonik atımların öyküde detaylandırılmaması, absans nöbetlerin ve miyoklonik atımların fokal nöbetlerle karışması ve sıklıkla fokal EEG anormalliklerin görülebilmesi nedeni ile en eski ve en çok bilinen bir epilepsi türü olmasına rağmen en çok yanlış tanı konulan epilepsidir (%90) (58,59). Doğru tanı ve erken tedavi ile iyi prognoza sahip olan JME’de sabah uyandıktan sonra miyoklonilerin görülmesi ve tipik EEG bulguları olması nedeniyle tanı konması kolaydır. JME’nin diğer IJE’lerden ayrımı önemlidir. JME’lerde nöbet tipi sabah miyoklonileri olup hemen her hastada vardır, 1/3 hastada kısa süreli hafif absans nöbetler eşlik edebilir. JAE’de absans nöbetler miyoklonik atımlara göre daha öndedir ve absans nöbetler hemen her hastada vardır, şiddetlidir ve gün içinde her saatte olabilir, buradaki miyoklonik atımlar 1/3 hastada olabilir ve uyku uyanıklık siklusundan bağımsızdır.

Çocukluk çağı absans epilepside (ÇAE) daha erken yaşta başlayan sık tekrarlayan absans nöbetler hakimdir. ÇAE’nin JME’ye dönüştüğü söylene de

JME’de erken yaşta başlayan absans nöbetlerin olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (60).

JME, Progresif miyoklonus epilepsiler (Lafora hastalığı, Unverricht – Lundborg Hastalığı, Dentatorubropallidoluysian atrofi, Aksiyon miyoklonus-renal yetmezlik sendromu, Juvenil nöroaksonal distrofi, Pantotenatkinaz ilişkili nörodejenarasyon , Juvenil Huntington hastalığı, Mitokondriyal ensefalopati -kırmızı lifler ‘rugged red fibers’ (MERRF), Sialidoz, Nöronal seroid lipofuksinozisler, Gaucher tip III-a , Niemann pick hastalığı, Tetrahidrobiyopiterin eksikliği, Çölyak hastalığı) ile de karışabilmektedir. Progresif miyoklonik epilepsiler nadir görülürler (%1). Ergenlik döneminde miyoklonilerle başlaması, fotosensitivite görülmesi benzerdir ancak, entelektüel ileri kognitif yıkım, EEG’de zemin aktivitesinin yavaş olması, paroksizmal EEG değişiklikleri olması ve klinik olarak daha kötü seyretmesi ile JME’den ayrılırlar (61). JME’de tanı yaşı önemlidir. Ortalama başlangıç yaşı 39 olan 11 İJE’li vaka ile yapılan bir çalışmada ailesel geçişli geç başlangıçlı JME’ye benzer erişkin başlangıçlı miyoklonik epilepsiden bahsedilmiştir (62). Kortikal tremor, multifokal miyoklonus ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerden oluşan otozomal dominant bir sendrom olan ailevi yetişkin miyoklonik epilepsi (FAME)’den bahseden bir çalışma mevcut olup bu çalışmada 2q lokusu ile bağlantılı olduğu da ileri sürülmüştür (63).

Miyoklonik-astatik nöbetler (Doose Sendromu) erken başlayan miyoklonik atımlarla birlikte sık düşmeler olması ile JME’den farklıdır (64). Görsel uyaranlarla tetiklenen JME gibi primer okuma epilepsisinde yüksek sesle okuma ile miyoklonik atım olabilir, her ikisinin birlikteliğinden de bahsedilmektedir. Miyoklonik absanslar; göz kapağı miyoklonili absans, perioral miyoklonili absans’dır. Bunlarda miyokloni ile tipik absans nöbetleri olur, bu miyoklonik atımlar 3 Hz. diken dalga boşalımaları ile olur ve bilinç kaybı da eşlik eder (65). Bazı İJE’lerde uyanma sonrası görülen JTK’lar ile JME karışabilir ancak JTK öncesi miyoklonilerin olması JME’ye özgüdür. Uykuya geçerken olan fizyolojik bir fenomen olan hipnagogik miyoklonuslardan da ayrımı önemlidir.

2.2.8 Tedavi

Tedavinin ilk aşamasında hastalık hakkında ve nöbet tetikleyen faktörlerden uzak durulması açısından hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi önemlidir. Buna göre hastanın yaşı sosyal ve ekonomik durumun da göz önünde bulundurularak davranış tedavileri ile nöbetlerin önüne geçilmeye çalışılmalıdır.

Sodyum valproat (VPA) bilinen nöbet önleyici ilaçlar içinde en etkin olan ilaçtır. Nöbetleri %85-90 kontrol altına alınabileceği belirtilmiştir. VPA'nın dozu nöbetlerin şiddeti ile bağlantılı olmakla birlikte düşük dozla nöbet kontrolü sağlanabilmektedir ancak kadınlarda ve gençlerde saç dökülmesi, kilo alma, teratojenite gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır (66). Levetiresetam (LEV), lamotrijin, topiramet, zonisamid de birinci basamak tedavide uygulanan nöbet önleyici ilaçlardır (67–69). VPA'nın tedavi başarısızlığı açısından topiramata göre, 12 aylık remisyon sağlama açısından lamotrijine göre anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir (70). VPA almak istemeyen 12 hastaya, VPA yerine lamotrijin kullanılarak yapılan bir çalışmada doğurma çağındaki kadınlarda VPA yerine seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (71). Ayrıca lamotrijinin miyoklonileri arttırabileceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (72). Lamotrijin JME tedavisinde etkili bir seçenektir ancak cilt döküntüsü gibi yan etkileri olması ve miyoklonik nöbetler üzerindeki potansiyel etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (73). Enzim indükleyen sodyum kanal blokerlerinin (fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin), vigabatrin ve gabapentinin de miyoklonileri arttırabileceği bilinmektedir (74–76). Fenobarbital yan etkileri nedeni ile çok tercih edilmemekle birlikte %60 hastada etkindir. Hafif miyoklonik nöbetlerde klonozepam tercih edilebilmektedir. VPA ve levetiresetamın lamotrijinden daha üstün olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur ayrıca yine başka bir çalışmada ilaç kullanan hastaların 1/3'de nöbetsizlik sağlanabildiği, JTKN'lere etki bakımından VPA ve LEV'in lamotrijine üstün olduğundan da bahsedilmektedir (77).

Ergenlerde JME'nin uzun vadeli tedavisini değerlendirme amaçlı yapılan çalışmada 5 yıllık nöbet remisyonları %60 ve %80 olarak bulunmuş fakat vakaların %15'de ilaç direnci olduğu ilaç bırakıldıktan sonra nöbetlerin nks etmesinden dolayı ömür boyu nöbet önleyici kullanım gerekliliğinden bahsedilmektedir. 2015 ve 2020 yılları arasında yapılan bir çalışmada VPA LEV'den daha etkin olsa da 2010-2015 dönemi ile kıyaslandığında LEV'in ilk tercih olarak kullanılma sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda daha çok LEV reçete edilirken (%57,9) erkekler de ise VPA'nın (%73,3) ilk tercih olarak reçetelendiği gösterilmiştir. Levetiresetam; kızlarda birinci basamak tedavide VPA'ya alternatif olarak önerilmektedir. İlaç kesilme nedenleri bu çalışmada; VPA için yan etkilerine intolerans olması, LEV için ise yetersiz etkinliktir (78).

Miyoklonik status epileptikus ya da miyoklonik absans statusu JME'de çok sık görülmemektedir. Ancak uykusuzlukla, ilaç kesilmesiyle ya da primidon, gabapentin pregabalin, tiagabin, vigabatrin gibi etkisi olmayan yanlış ilaç kullanımına bağlı olarak miyoklonik status açığa çıkabilir. Bu tablolar VPA ve benzodiazepinlere iyi yanıt verirler (79).

Miyokloni dışındaki nöbetleri lamotrijin ile kontrolü sağlanan hastalarda tedaviye ek olarak klobozam ya da klonozepam eklenebilmektedir (73). Topiramate JME tedavisinde özellikle nöbet kontrolünde VPA'ya alternatif olabilecek etkili bir seçenektir ancak etkinliği ve toleratibilitesi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Yine aynı şekilde zonisamid de JME tedavisinde potansiyel faydalı bir nöbet önleyici ilaçtır ancak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (73). VPA JME'li erkeklerde birinci sırada tercih edilen ilaçtır ancak kadınlarda teratojenite, kilo alımı ve polikistik over gibi yan etkiler göz önüne alındığında levetiresetam, lamotrijin, topiramate ve belki de zonisamid tercih edilmektedir. Tek ilaçla tedaviye dirençli hastalarda düşük doz lamotrijin ile VPA kombine edilmesi etkili bir tedavidir. VPA verilemiyorsa levetiresetam ve lamotrijin kombinasyonları da verilebilir. Özetle cinsiyete ve yan etki profiline bağlı olarak tedavi hasta bazında ele alınmalıdır.

Dirençli olgularda denenen vagal sinir stimulasyonunun (VNS) jeneralize epilepsiler için etkili bir tedavi olabileceğini göstermektedir ancak daha çok çalışmaya

ihtiyaç vardır (80). Yine 2007 yılında yapılan VNS tedavi çalışmasında 12 İJE hastası değerlendirilmiş, 7 hastanın JME tanısı olup 5 tanesinin nöbetlerinde azalma gösterilmiştir. Bir JME hastasında sadece VNS tedavisi ile JTKN'de %75 azalma, absans ve miyoklonik nöbetlerde %50'den fazla azalma gösterilmiştir (81).

Non farmakolojik yaklaşım olarak hastanın yaşam tarzı nöbet kontrolünde önemli bir unsurdur. Uykusuzluktan kaçınılması, alkol alınmaması, alınacaksa küçük miktarlarda alınması yorgunluk ve stresten kaçınılması önerilir. JME, EEG ve klinik olarak fotosensitivite ile ilgili bir epilepsi türü olduğu için buna yönelik önlemler alınması da önemlidir. Yanıp sönen ışıkların olduğu ortamlardan uzak durmak, bulunuluyorsa koruyucu güneş gözlüğü takmak gerekir. Düz ekranlı televizyon ve bilgisayarlar nöbetleri provoke edebileceğinden ekran süresini kısıtlı tutmak önemlidir. İyi aydınlatılmış bir odada ekrana uzak mesafede oturarak ekrana bakılması, yanıp sönen ışık kaynağı ve özel video oyunlarından uzak durmak, sabit görüntü sağlayan modern televizyon tercih edilmesi önerilir (82).

JME bir miktar sosyal, kognitif işlev bozuklukları ve kişilik bozuklukları ile ilişkili olabilir, psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi ilaç direnci ile ilişki olabileceğini söyleyen çalışmalar vardır ve dirençli JME'li hastalarda psikoterapinin faydalı olabileceği de söylenmektedir (83).

2.2.9.Prognoz

JME'de nöbetler ömür boyu devam etmekle birlikte miyoklonuslar 4. dekattan sonra azalabilir. İyi tedavi edilmeyen hastalarda JTKN sık olur. Uygun NÖİ'ler ile

%90 hastada nöbetler kontrol altında tutulabilir. Ancak %15 hastada uygun tedavi ve yaşam tarzına rağmen nöbetlerin devam ettiği ilaca direnç durumu izlenebilir. Doğru tanı ve doğru tedavi çok önemlidir (84,85). Epilepsilerde genelde izlenen yöntem, ilk JTKN sonrası ilaca başlamamak ve nöbetler ilaçlarla kontrol altına alındıktan 2-3 yıl sonra ilaçların kesilmesi şeklinde olsa da bu yaklaşım JME’de geçerli değildir. JME tanısı koyulan hastalarda nöbet kontrolü sağlanmış olsa da tedavi ömür boyu devam ettirilmelidir (86).

16 yaşından önce epilepsi gelişen çocuklardan oluşan bir çalışmada 20 yıl sonra bu hastaların nöbet ve sosyal sonuçları incelendiğinde; JME hastalarının yaklaşık üçte birinde nöbetsizlik sağlanabilmiş, nöbet türlerinin tamamı %17 hastada remisyona girerken %13’ünde sadece miyoklonik nöbetler devam ettiği gösterilmiş. Bu çalışmada depresyon, sosyal izolasyon, işsizlik ve sosyal dürtüsellik gibi sorunlar birçok hastanın yaşamını zorlaştırdığı gösterilmiş ve katılımcıların %74’ü en az bir büyük olumsuz sosyal sonuçla karşılaştığını belirtmiştir. Farklı prognozlara sahip JME alt gruplarının olduğu savunulur, çocukluk çağı absans epilepsisi olan JME hastalarının klasik JME, ergenlik absansı ile birlikte olan JME veya astatik nöbetlerle birlikte olan JME türlerine kıyasla tedaviyle nöbetsiz kalma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. JME ömür boyu süren bir rahatsızlık olarak görülse de bu çalışmada hastaların %11’nin 1 ile 11 yıl arasında nöbet önleyici ilaç kullanmadan terminal remisyona girdiği, bazı hastaların kısa bir aktif faz (4-5 yıl) yaşamasının ardından nöbet önleyici ilaç olmadan uzun vadeli remisyona girdiğini göstermiştir (87).

JTKN, absans nöbetler ve miyoklonilerin üçüne birden sahip olan hastalarda tedavi direnci daha sık saptanır ve bu hastalar kötü prognozlu sayılırken, sadece miyoklonik nöbetlerle seyreden veya miyoklonik nöbetler ve absans nöbetlerin beraber olduğu JME’li hastalarda tedaviye yanıt daha iyidir (84).

Kırk sekiz JME hastasının 5 yıllık remisyon ve nökslerin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %66,6’sı iyi prognozlu seyir gösterirken, %16,7’de psödo direnç saptanmıştır. Bu hastalarda ön planda tedavi uyumsuzluğu ve yaşam şartlarının

uygunsuzluğu düşünülmüştür. Kalan %16,7 hastada gerçek ilaç direnci saptanmış bunların da daha çok psikiyatrik bozukluklar ve tiroid hastalıkları ile ilişkili olabileceği ilişkilendirilmiştir (88). Psikiyatrik bozuklukların JME üzerindeki etkisi fronto-talamik devre disfonksiyonu ile bağlantı olabilir. Ayrıca spektroskopi ve voxel tabanlı volumetri çalışmaları ile JME ve psikiyatrik bozukluklara sahip hastalarda özellikle frontal lob ve talamus daha ciddi anormallikler gösterildiği bulunmuştur (89). Juvenil miyoklonik epilepsinin biyolojisi (BIOJUME) konsorsiyumu tarafından toplanan verilere dayanarak cinsiyet, nöbet türleri ve tetikleyicilerin kombine epidemiyolojisi ile bunların JME prognozu üzerine yapılan araştırmada absans nöbetleri ve stresle tetiklenen nöbetleri olan kadınların JME’de ilaç direnci için en yüksek prevalansa sahip olan prognostik alt grup olduğu bulunmuş, aynı çalışmada katamenial nöbetler ilaç direnci ile ilişkilendirilmiş, fotoparoksizmal yanıt da nöbetsizliği öngörmüştür (90). On hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastalara 1-3,5 saatlik kısa süreli video EEG incelemeleri yapılmış olup göz kapama eyleminden sonraki 3 saniye içinde diken ve dalga deşarjlarının en az iki kez ortaya çıkması belgelenmiştir. EEG’de göz kapanmasına hassasiyetin olabileceği JME’li bazı hastalarda gösterilmiştir (91).

Yetişkin hastalarda göz kapama duyarlılığı ile epilepsi sendromları arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada belirtildiği gibi absans epilepsisi olan çocuk ve erişkinlerde göz kapanmasına bağlı epileptiform EEG deşarjları genetik jeneralize epilepsiler arasında kötü prognoza sahip olan absanslı göz kapağı miyoklonisini desteklemektedir (92). Altmış beş JME hastasına 3 sene boyunca video EEG kaydı alınarak yapılan bir çalışmada göz kapama, fotik stimulasyon, praksis, hesaplama yoluyla tetiklenerek oluşturulan nöbet ve EEG deşarjlarına refleks özellikler olarak tanımlanmış, aynı hastalar psikiyatrik değerlendirmeden geçirilerek nöbet kontrolleri değerlendirilmiş ve JME’deki fenotipik varyasyonların prognoz üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Göz kapama duyarlılığının prognoz üzerine olumsuz etkisi olmasa da göz kapanmasıyla indüklenen nöbetlerde JME hastaları takiplerinde tamamen nöbetsiz hale gelmemişlerdir. Aynı çalışmada ilk tanı anında EEG’de epileptik deşarjların ve kaydedilen klinik nöbetlerin varlığının daha şiddetli bir epileptik tabloyla ilişkili olabileceğinden de bahsedilmektedir (89).

2.3. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİDE KOGNİTİF İŞLEVLER

İdiyopatik jeneralize epilepsilerde mental ve motor işlevlerin etkilenmediği ön planda düşünülür ancak özellikle JME’lerde son yıllarda özellikle frontal işlev bozuklukları ve vizüospasyal (görsel-mekansal) işlevlerde etkilenmenin ön planda olduğu kognitif etkilenim gösterilmiştir. Nöbetlerin başlangıç yaşı, aile öyküsü ve absans nöbetlerin olması kognitif etkilenmeyi kötü etkilediğini belirten çalışmalar vardır. Ayrıca JME’li hastalarda sosyal uyum ve kolay etkilenme, duygusal dengesizlik gibi kişilik bozuklukları daha fazla gözlenmiştir (2). Erken nöbet başlangıcının ve uzun hastalık süresinin bellek ve yürütücü işlevler gibi belirli bilişsel bozuklukları artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (3). JME’lerde görülen idari işlevler ve sosyal entegrasyon ile ilgili bilişsel bozuklukların frontal lob hasarı olan hastalarla benzer olması frontal lob ağlarındaki işlevsel bozukluğun olabileceğine dikkat çeker ancak frontal lob alanlardaki etkilenimin diken dalga boşalımları, sıklığı ve süreleri ile ilişkisi tam olarak net değildir (93).

Elli JME hastası, 40 Frontal lob epilepsi hastası (FLE), 40 Temporal lob epilepsi hastası (TLE), 40 sağlıklı kontrolle yapılan çalışmada frontal işlevleri değerlendirmek için kelime akıcılığı testi ve Wisconsin kart eşleşme testleri yapılarak değerlendirilmiş ve normal zekaya sahip ve psikiyatrik hastalığı olmayan bu hastalarda JME hastalarında uygulanan testlerde ciddi düzeyde bozukluk saptanmıştır ve bu FLE hastalarındaki bozukluk ile benzer olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu bozukluğun TLE hastalarına ve kontrol grubuna kıyasla belirgin olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmada klinik değişkenler ile kognitif etkilenim arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da gösterilmiştir (4).

JME hastaları kapsamlı nöropsikolojik testlerle değerlendirildiklerinde değişken derecede frontal lob etkilenimi gösterilmiş olup yapılan nöropsikolojik testlerde sözel akıcılık soyut düşünme, dikkat, kognisyon hızı, planlama, organizasyon ile ilgili alanlar değerlendirilmiştir. Yapılan bu ölçümlerle hastalığın süresi, nöbet sıklığı, nöbet tipi, kullanılan ilaçlar, eğitim düzeyi, psikosoyal faktörler gibi klinik

değişkenler arasındaki ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (4,94–99).

JME hastalarında en yaygın görülen psikiyatrik belirtiler duygusal dengesizlik, sosyal uyumsuzluk, dürtüsellik ve dizginlenemeyen davranışlar olup bu psikopatoloji mezial-frontal beyin devrelerindeki disfonksiyonla ilişkili olduğunu kanıtlamaya yönelik yapılan bir çalışmada 15 JME hastası ve 15 sağlıklı kontrol grup karşılaştırılmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve eş zamanlı pupilometri kullanılarak ağrı empatisi sırasında sinirsel ve psikofizyolojik parametreler ölçülmüş ve frontal insüler ağdaki sorunların duygu durum bozuklarına yol açabileceği fMRI ile gösterilmiştir (100).

JME tanısıyla tedavi edilen 42 hastada bakılan kesitsel bir çalışmada, bilişsel işlev bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, epilepsi ile ilişkili faktörler arasındaki ilişkiyi doğrulamak amacıyla VPA ve topiramat tedavisi alan hastalar karşılaştırılmıştır. Vakaların %80’de iyi nöbet kontrolü sağladığı bilinen VPA’nın bipolar kişilik bozuklukları ve demansa sekonder psikomotor ajitasyonlar gibi psikiyatrik bozukluklarda kullanıldığı bilinmektedir ve psikiyatrik yan etkisi yoktur. Topiramat ise dikkat konsantrasyon işlem hızı bellek ve dil gibi bilişsel işlevlerde performans düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda topiramatin yan etki olarak psikoz ve depresyon ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Çalışmada topiramatin bilişsel işlevlerdeki olumsuz etkileri dikkat ve sözel akıcılık gibi alanlarda sıkça gösterilmiş olup, VPA’nın ise bilişsel etkileri hafif orta düzeyde saptanmış ve günlük yaşam üzerinde belirli bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (101).

JME hastalarında visuospatial işlev bozukluğunu inceleyen bir çalışmada işlev bozukluğunun daha yaygın bir beyin fonksiyon bozukluğu ile ve epilepsi süresi ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Aynı çalışmada ortalama epilepsi süresi 15 yıla yakın bir değer olarak bulunmuş olup diğer çalışmalara oranla yüksek bir değerdir. JME hastalarına ve kontrol grubuna yapılan genel kognisyon değerlendirmesi, mini mental test, bellek öğrenme ölçmek amacıyla yapılan PGIMS (PGI hafıza ölçeği), frontal lob işlevleri değerlendirmek için; frontal değerlendirme bataryası (FAB) ve

EXIT, parietooksipital işlev değerlendirilmesi için; saat çizme, küp kopyalama ve Nahor-Benson testi yapılmış ve sonuç olarak bu çalışmada, bellek ve yürütücü işlev bozuklukları literatürle benzer şekilde etkilenmiş bulunmuştur. Özellikle FAB testi sayesinde belirlenen JME hastalarında kavramsallaştırma, sözel akıcılık, zihinsel esneklik, set değiştirme alanlarındaki bozulmaların dorsolateral prefrontal disfonksiyonu göstermektedir. Bu bulgular frontal lob disfonksiyonunun JME’de önemli bir rol oynadığını tekrar göstermiştir.

Yürütücü işlev bozukluğu, organizasyon ve self-regülasyon davranışlarındaki bozulmalar beraberinde uyumsuz davranışlara ve sonucunda da sosyal sorunlara yol açar. Ayrıca bilişsel bozukluğun hastalığın süresi, EEG anormallikleri ve eğitim seviyesi ile ilişkili olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir (102).

Yeni teşhis konulmuş JME hastalarında frontal bölgeyle ilgili bilişsel bozuklukların var olup olmadığı ile ilgili yapılan bir çalışmada, JME hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedavi başlanmadan önce değerlendirilen hastalar ile 6 yıl içinde tedavi kullanan hastalar arasında ve klinik değişkenler ile ilgili anlamlı bir ilişki de görülmemiştir. Ancak katılımcıların genç yaşta olması, epilepsi süresinin kısa olması bilişsel bozuklarının tespit edilememesi ile ilişkili olabileceği ve hastalık süresinin önemini gösteren bir çalışma olabileceği düşünülmektedir (103). JME’li hastalarda frontal lob bilişsel işlevleri ile EEG bulguları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde jeneralize deşarjları 1 saniyeden uzun süren hastalarda dikkat gerektiren testlerde performans düşüklüğü daha belirgin izlenmiş olup, fokal EEG bulgularının varlığı ile frontal lob bilişsel işlev test puanları arasında anlamlı ilişki aynı çalışmada gösterilememiştir. EEG’de uzun süreli jeneralize deşarjları olan hastalarda bilişsel etkilerin daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir (104).

İJE’ler yüksek kalıtsal özellik gösterirler ve bu durum poligenetik mekanizmalara bağlanmaktadır ve bu mekanizmalar atipik nörogelişimsel süreçlerle ilişkili olabileceği söylenmektedir. Son 20 yıldır nöropsikolojik değerlendirmelerle yapılan çalışmalar göstermektedir ki; JME’de yürütücü, sosyal işlev bozukluğu

yaygındır ve frontal lob işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Bu bilişsel performanstaki bozulmalar; bilişsel tetiklenmeyle olan miyoklonus, praksis indüksiyonunu da açıklayan prefrontal ve motor korteks arasında artmış bağlantı olması, zayıf sözel akıcılık ile ilişkilendirilen fronto-talamo-kortikal bağlantılarda anormalliklerin yanı sıra fronto kortikal ve subkortikal gri madde hacminde azalma ve zayıf karar verme ile ilişkilendirilen sol dorsolateral frontal kortekste artmış aktivasyon gibi değişikliklerdir. Hipokampal morfometri anormallikleri ve epizodik bellek sırasında fronto-temporal aktivasyon değişiklikleri yanı sıra JME hastalarında yapılan çalışmalarda kortikal olgunlaşma gecikmesi ve akranlarına kıyasla bilişsel gelişimde gecikme gösterilmiştir (105).

JME’de talamusun yapısal ve işlevsel anormalliklerine dair güçlü kanıtlar varken talamus dışındaki subkortikal gri madde yapılarının da etkilenebileceğini gösteren az ve tutarsız çalışmalar olması nedeniye Hun Kim ve arkadaşları subkortikal gri madde yapılarına ilişkin makro ve mikro yapısal değişiklikleri araştırmak amacıyla hacimsel MRG ve difüzyon tensor görüntüleme analizlerini sunmuştur. JME’de bazal gangliya ve hipokampusun da etkilenebileceği gösterilmiştir (106). İJE alt tiplerinden JAE ve ÇAE hastalarında visuospanyal ve dil becerileri gibi bilişsel bozukluklar atipik nörogelişimle ilişkilendirilmiş olup, bilişsel bozuklukların şiddetinin özellikle absans epilepsilerde hastalık süresi ile daha belirgin hale gelebileceği de ifade edilmektedir. JME hastaları ve etkilenmemiş kardeşleri nöbetler ve nöbet önleyici ilaçlardan bağımsız olarak benzer bilişsel bozuk göstermişlerdir. Bu da genetik bir etiyolojiyi düşündürülebilir. JME’de bilişsel bozuklukların nörogelişimsel süreçlerin genetik etkileriyle bağlantılı olabilir (105). İJE hastalarında bilişsel profili ile ilgili çalışmalar son on yılda popülerdir ve çoğu JME üzerine yoğunlaşmıştır, Farklı İJE sendromları üzerine eş zamanlı video-EEG ve nöbet önleyici ilaç etkileri de değerlendirilerek kapsamlı bir bilişsel ve nöropsikiyatrik değerlendirme yapılan bir çalışmada; çeşitli İJE sendromlarını (ÇAE, JAE, JME, İJE-JTKN) içeren 61 hasta ile 21 sağlıklı kontrolün karşılaştırılmıştır. İJE hastaları özellikle yürütücü işlevler, kazanılmış bilgi ve genel zekâ katsayısı (IQ) alanlarında kontrol grubuna göre daha düşük bir performans sergilemiş olup bu bilişsel bozuklukların epileptik deşarjların sıklığı ya da nöbet önleyici ilaç kullanım dozuyla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Sonuçlar İJE

hastalarında sabit bir bilişsel fenotipten bahsetmektedir. ÇAE ve JAE kontrol grubuna kıyasla en geniş bilişsel etkilenmeye ve en yüksek anksiyete düzeyine sahip olduğu gösterilmiş olup, JME hastalarında yürütücü işlevlerde düşük ortalama dikkat çekmiştir. İJE-JTKN grubu nöropsikolojik test sonuçları kontrol grubuna daha yakın çıkmıştır. İJE hastalarında bilişsel bozukluklar ve nöropsikolojik semptomlar sendroma özgü olabilir (107). JME hastalarında çalışma belleği ve yürütücü işlev bozukluklarının nöral temellerini araştıran erken dönem işlevsel görüntüleme çalışmaları mevcuttur ve bilişsel disfonksiyonun nöral korelasyonları saptamada yardımcı olmuşlardır. JME hastalarında çalışma belleğindeki performansındaki bozulmaların premotor, anterior frontal korteksler ve kaudat nükleusta azalmış 18-fluorodeoxyglucose alımı ile ilişkili olduğu ilk yapılan PET çalışmaları ile gösterilmiştir. JME hastalarında MR-spektroskopi ile frontal lobda azalmış N-asetil aspartat (NAA) konsantrasyonlarını göstermiştir ve düşük NAA seviyeleri frontal lob fonksiyonlarını gösteren kognitif testlerde daha kötü performans sergileyen hastalarda daha belirgin bulunmuştur. Görsel uzamsal çalışma belleği görevi sırasında motor sistemi ile prefrontal bilişsel ağlar arasında artmış işlevsel bağlantı bulunmuş ve erken görüntüleme çalışmalarının öne sürdüğü 'hipofrontalite' modelini doğrulamazken, fonksiyonel olarak ayrılmış beyin ağları arasındaki etkileşimin bozulduğunu göstermiştir. Bu bulgular bilişsel işlevlerle motor korteks arasındaki artmış yapısal bağlantının JME'de bilişsel görevlerle tetiklenen miyoklonus (praxis indüksiyonu) için olası bir mekanistik açıklama da olabileceği söylenmektedir (105). Praxis indüksiyonu (PI) bilişsel beceri gerektiren görevler sırasında (örneğin; görsel-motor koordinasyon ve karar verme) sırasında epileptik deşarjların veya nöbetlerin tetiklenmesi anlamına gelmekte olup özellikle İJE'lerden JME grubunda görülen bir refleks fenomendir. Praxis indüksiyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada PI bulunan hastalar, PI olmayanlara kıyasla genel bilişsel performansta daha kötü sonuçlar göstermemiştir. Aynı çalışmada belirli bir görev sırasında sık epileptik deşarj oluşumu o spesifik görevde daha düşük performansla ilişkilendirilmiş ve bu durumun geçici bilişsel bozulmalarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca PI'nin JME'de izole kalmayıp yetişkinlikte devam eden absans epilepsisinde de görülen bir önemli bir refleks özellik olduğu da söylenmektedir. PI bilişsel defisitlere işaret etmese de bu

görevler sırasındaki epileptik deşarjların sık olması kısa süreli bilişsel bozulmalarla ilişkili olabilir (108).

2.3.1 Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Nöropsikolojik Testler

Nöropsikolojik testler bilişsel bozukluğun derecesini öğrenmek, hastalığın izlemi, psikiyatrik tedavi ihtiyacının değerlendirilmesi, tanı tedavi ve klinik değerlendirmelerde ve cerrahi tedavi uygunluğu belirlemek için kullanılırlar. Nöropsikolojik değerlendirme hastanın işlevsel profili, nöbet özellikleri, hastanın durumu güçlü zayıf yönleri ile birlikte bütün olarak değerlendirilmelidir. Hastanın tüm ana bilişsel işlevlerini ölçücü bir değerlendirme yapılmalı, hastanın yaşı, akademik başarı, psikolojik-duygusal, psiko-sosyal, işlevsellik ve yaşam kalitesi gibi konular değerlendirmede göz ardı edilmemelidir (109,110).

Genel bilişsel yetenek; bireylerin farklı alanlardaki problemleri eğitim seviyesinden bağımsız olarak çözme yeteneğini ifade etmektedir. Bu amaçla genelde yapılan temel testlere örnek olarak; Wechsler Zekâ Ölçeği, (WAIS-IV) geniş bir test setinin tamamlanmasıyla tam ölçekli IQ puanı hesaplanır ve National Adult Reading Test (NART) düzenli olmayan kelimeleri doğru okuma yeteneği ile IQ'yu tahmin eder.

İşlem hızı; basit bilişsel işlemlerin maksimum hızda gerçekleştirilmesini ifade eder ve dikkat ile vizuospanyal becerileri ölçmeye dayanır. Bu amaçla genelde yapılan testlere örnekler; Trail Making Test-A (işaretleme testi A) sayıları sıra ile bağlayarak hız ve görsel takip yeteneğini değerlendirir, Grooved Pegboard Test ince motor becerileri ve hızı ölçen bir testtir. Dıgıt-symbol coding test (WAIS): Wechsler zekâ testinin bir alt ölçeği olup, genel bilişsel hız yanısıra dikkat, görsel uzamsal beceri ve motor koordinasyonu da değerlendirir. Stroop testi: renkli kelimelerin maksimum okunma hızı ve mürekkep renklerin adlandırma hızı kaydedilir, dikkat ve işlem hızı değerlendirilmiş olur.

Dikkat; belirli uyaranlara odaklanma ve diğer algılanabilir bilgileri görmezden gelme yeteneği denebilir. Bu alanı değerlendirmek amacıyla genelde yapılan testler;

farklı dikkat seviyelerini, uyanıklığı, görsel taramayı ve aynı anda birden fazla göreve odaklanma yeteneğini değerlendiren standart test bataryalarıdır.

Görsel-uzamsal yapılandırma yeteneği; karmaşık görsel bilgileri doğru bir şekilde yeniden üretebilme yeteneği denilebilir. Bu yeteneği değerlendirmek amaçlı yapılan teste örnek olarak Rey-Osterrieth karmaşık Şekil Testi (ROCF) verilebilir. Bu testte karmaşık bir şeklin kopyalanması gerekmektedir.

Görsel-uzamsal işlem; mekansal ilişkileri anlama ve algısal akıl yürütmeyi tanımlar. WAIS alt testleri olan blok tasarımı ve Matris Akıl Yürütme mekânsal akıl yürütmeyi ölçmektedirler.

Motor beceriler; ince motor koordinasyonu ve sıralı görevlerin doğru bir şekilde gerçekleştirilmesidir ve bu alanı değerlendirmek için; Parmak Tıklama Testi örnek olarak verilebilir.

Dil yetileri ve ilgili testler; dil yetileri bağlamında edinilmiş sözel bilgilerin işlenmesi semantik bilgi terimi altında ele alınır. WAIS alt testlerinden Kelimeler, Benzerlikler, Bilgi aracılığıyla eğitim ve çevresel deneyim yoluyla edinilen genel sözel bilgileri ölçmek amacıyla değerlendirilir. Sözel akıcılık; sözel üretkenlik fonemik ve semantik akıcılık olarak ikiye ayrılır. Controlled Oral Word Association testi fonemik akıcılığı değerlendirirken, hayvan isimlendirme testi semantik akıcılığı değerlendirmektedir. Boston adlandırma testleri ve cevap olarak adlandırma testleri de kullanılabilmektedir.

Çalışma belleği; sözel ve görsel uzamsal bileşenlerine ayrılan kısa süreli depolama ve bilgi işleme yeteneğidir. Bu amaçla uygulanan testlere birkaç örnek verirse bunlar; Sayı dizisi ‘dığıt span’ ve WAIS’teki sözel bileşenlerdir, ‘Corsi Block Tapping’ test de örnek olarak verilebilir. Aynı zamanda Sözel Dikkat Rakam Dizisi Testi, İşaretleme testi, Stroop testi, İz sürme testi A-B kısımları dikkat ve çalışma belleği alanlarını değerlendirmek amaçlı kullanılan testlerdir.

Sözel ve görsel bellek; Yeni bilgilerin kodlanması ve hatırlanmasıdır. Hafıza ve öğrenme ile ilgilidir. California Sözel Öğrenme Testi ve Modifiye Rey İşitsel Sözel Bellek Testi (Öktem sözel bellek süreç testleri); sözel öğrenme ve belleği değerlendirir, Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi; karmaşık şekillerin bellekten hatırlanmasını sağlar Wechsler Bellek Ölçeği (WMS); anlık ve gecikmeli sözel/görsel bellek ölçümleri sağlar.

Yürütücü fonksiyonlar; yüksek düzeyde bilişsel süreçlerdir ve dikkat, yanıt inhibisyonu, planlama, strateji oluşturma gibi yetileri içerir. Özellikle prefrontal korteksin çeşitli alt bölümleri bu fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Sözel akıcılık gibi dil tabanlı testler de yürütücü kontrol gerektirir. Saat çizme testi de bu alanı değerlendiren testlerdendir. Ayrıca; stroop testi yanıt inhibisyonu değerlendirdiği, iz sürme testi bilişsel esnekliğin bir ölçüsü olarak bu alanı değerlendirmek için uygulanan testlerdendir. Five points, Tower Of London, Wisconsin Kart Eşleşme testi, Hayling Cümle Tamamlama Testi, Porteus labirent testi, Görsel/Sözel test bu alanda uygulanan diğer testlere örnek olarak verilebilir (105).

2.4. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ VE BİYOBELİRTEÇLER

2.4.1. Nörofilaman Hafif Zincir

Nörofilamanlar nöronların aksonlarında 10 nm çapında filamanlar olarak bulunur ve dendritlere ve aksonlara gerilme direnci sağlar. 1987 yılında İsveçli araştırmacılar tarafından farklı nörofilament fraksiyonlarının elde edilmesiyle başlayan öykü, bireysel nörofilament polipeptitlerine karşı anti serumların üretilmesi ve bu sayede NfL için ilk ELİSA testlerinin geliştirilmesiyle devam etmiştir.

Nörofilaman hafif zincir (NfL); hem beyin omurilik sıvıda (BOS) hem de kanda ölçülebilen, aksonal dejenerasyon ve injüriyi yansıtan aksonal hücre iskeletinin bir nöron spesifik bileşenidir. Nörodejenerasyon ve ileri yaş ile birlikte BOS'ta NfL artışı görülebilmektedir. Büyük miyelinli aksonların hasarında artan NfL aksonal dejenerasyonu ve sürecin şiddetini de yansıtmaktadır. Yapılan birçok çalışma

sayesinde BOS ve plazma/serum NfL değerinin nörodejenerasyon için bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. NfL'nin kan ve BOS seviyeleri arasında çok belirgin fark tespit edilememiştir bu yüzden kan örneği ulaşımı daha kolay olmasından ötürü tercih edilebilir. Amytrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı, Vasküler demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda, İnme, Travmatik beyin hasarı, HIV ile ilişkili demans, Multiple skleroz gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda BOS NfL seviyelerinde yükseklik gösterilmiştir. Ayrıca BOS NfL değeri relapsin remitting MS ve primer progresif MS'de süregelen aksonal hasar ve sürecin şiddetini yansıtır, klinik olarak etkili tedavi sonrası 6-12 ay içinde normal seviyelere döndüğü söylenmekte olup, hastalık şiddeti ve ilerlemesi, tedaviye yanıtı izlemek amaçlı kullanılan bir biyobelirteçtir (111). Epilepside, NfL seviyeleri uzun süreli ateşli nöbetler, status epileptikus, tonik-klonik nöbetler sonrasında artabilir. İlaça dirençli epilepsi hastalarında serum NfL değerlerinin yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (9). Son yıllarda kognitif bozukluğu öngören bir biyobelirteç olabileceği söylenmekte olup epilepsi hastalarında serum NfL seviyelerinin bilişsel test skorlarıyla ilişkili olabileceği ve bilişsel işlevler için bir gösterge olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (112).

2.4.2. Glial Fibriler Asidik Protein

Astrositler santral sinir sisteminde bulunan, aminoasitlerin katabolizma ve anabolizmasında görevli bir glial hücre türüdür. Fibriler astrositlerin yapısal bir bileşeni olarak görev yapan bir ara filaman proteini olup astroglial aktivasyonun da prognostik bir belirteçidir. Beyindeki en bol hücre tipi oldukları düşünölen astrositler, nöronlara hem yapısal hem de işlevsel destek sağlarlar. Bu destek nörotransmitter glutamatın geri dönüştürölmesi ve trofik faktörlerin salınımı gibi süreçlerdir. Beyin metabolizmasında metabolik prekürsörlerin oluşmasında görevlidirler. GFAP astrositlerin ana ara filamentleri olup beyin şeklinin korunması, beyaz maddenin yapısı, kan-beyin bariyeri bütönlüğü, miyelinizasyon gibi işlevlerde önemlidirler. Periferik sinir sistemindeki miyelinsiz schwann hücrelerinde ve enterik glial hücrelerde de bulunur. Sağlıklı bireylerde GFAP değerleri genellikle tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Kan dolaşımına salınması için astrositik yapısal bütönlüğün bozulması

(nekroz ve mekanik hasar gibi) ve kan beyin bariyerinin bozulması gerekmektedir. Son zamanlarda beyin içi kanama için umut veren bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir. İskemik inmede farklı bir kinetiği olsa da (iskemik inmede kanamaya göre daha geç salınır) bu iki serebrovasküler hadisenin ayırımında önemli bir potansiyel olduğu düşünülmektedir. Glioblastoma, travmatik beyin hasarlarında ve Nöromiyelitis optica’da GFAP artışları bildirilmiştir (113,114). Alzheimer hastalığının (AH) tanısı prognozu ve izlenmesi için patolojik durumların ölçülebilir göstergelerine aday bir belirteç olabileceği ve erken evre AH tespitinde kullanılabileceğini söyleyen çalışmalar vardır. Aynı çalışmada serum GFAP düzeyleri Alzheimer hastalığı ve hafif bilişsel bozukluk (MCI) olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (115). Epilepsi hastalarında yapılan çalışmalarda nöbetlerden sonra GFAP seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Bir çalışmada da 2 ay içinde nöbet geçiren hastaların serum düzeyleri bir senedir nöbetsiz olanlara göre yüksek bulunmuştur genelde epilepsi hastalarında biyokimyasal olarak tespit edilebilir beyin hasarı kanıtı bulunmamakla birlikte nöbetlerden sonra saptanan GFAP yüksekliklerin nöbet aktivitesini yansıtır yansıtmadığı ile ilgili daha çok çalışmanın konusu da olacaktır (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN TİPİ

Çalışmamız randomize olmayan kesitsel bir araştırmadır.

3.2.ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu tez çalışması, 21.03.2024 tarih ve 2024/057 protokol numaralı 3/16 karar numaralı etik kurul onaylı araştırma kapsamında yapılmıştır. Çalışmamız 1.04.2024 – 10.10.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde yürütülmüştür.

3.3.ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmamızın popülasyonu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Biriminde takip edilmekte olan ILAE 2017 sınıflamasına göre Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME) tanısı almış ve düzenli kontrollere gelen normal zekaya sahip benzer yaş grubundaki herhangi bir başka nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 18-40 yaş aralığında 80 hastadan oluşturulmuştur. Çalışma öncesinde yapılan istatistiksel değerlendirmede Faul ve arkadaşlarının çalışması temel alınarak yapılan güç analizinde iki grupta en az 10 birimlik bir farkın klinik olarak anlamlı bulunacağı ön görüldüğünde %95 güç ve 0.05 hata payı ile çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı her grup için 39 olarak hesaplanmıştır. (116) Bu doğrultuda çalışma grupları olan kognisyonu bozuk olan JME hastaları grubuna 40 ve kognisyonu sağlam olan JME hastaları grubuna 40 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastalardan çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek bilgilendirilmiş rıza onam formları alınmıştır.

3.3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1.ILAE 2017 sınıflamasına göre Juvenil Miyoklonik Epilepsi tanısı almış olmak
- 2.18-40 yaş aralığında olmak
- 3.IQ puanı 75 ve üzerinde olan hastalar

3.3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1.Status Epileptikus öyküsü olması

- 2.Son 6 ay içinde jeneralize tonik klonik nöbet öyküsü olması
- 3.Mental retardasyonu olan hastalar
- 4.Kognitif etkilenmeye yol açabilecek başka nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü olması
- 5.Beyin MR görüntülemeye gösterilebilmiş bir epileptojenik odağın olması

3.4.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda değerlendirilen hastalara öncelikle IQ seviyesini ölçmek amacıyla WAIS zekâ testi uygulanmıştır. IQ puanı 75 ve üzerinde olan hastalara üç kognitif alanı değerlendirmek üzere bir araya getirilen aşağıdaki nöro kognitif testlerden oluşan test bataryası uygulanmıştır.

- 1) Dikkat/Çalışma Belleği
 - a.Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi
 - b.İşaretleme Testi
- 2) Bellek / Hafıza Öğrenme
 - a. Modifiye Rey İşitsel Sözel Öğrenme (Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi)
 - b. Wechsler Mantıksal Bellek Testi
- 3) Yürütücü Fonksiyonlar /Yönetici İşlevler
 - a.Saat Çizme Testi
 - b.Stroop Testi
 - c.İz Sürme Testi A-B kısımları
 - d.Sözel Akıcılık Testi: Hayvan adlandırma, meyve-insan eşleştirme
 - e.Sözel Akıcılık Testi: KAS

Kriterler doğrultusunda uygulanması sessiz bir odada yaklaşık 90 dakika süren nöropsikolojik testlerden tahmini hastalık öncesi seviye ile testten elde edilen değerlendirme arasında performans farkı saptanan test ilgili testin geçerli norm değerleri de hesaba katılarak başarısız sayılmıştır. En az iki testte başarısız olan

hastalar kognisyonu bozuk olan gruba, tüm testlerde başarılı olan ya da en fazla bir testte başarısız olan hastalar ise kognisyonu sağlam olan gruba dahil edilmiştir.

Tüm katılımcılara dermografik verileri yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara kullanımı ve hastalıkla ilişkili özellikleri, hastalık süresi, JME tedavisinde kullanmakta olduğu nöbet önleyici ilaçlar ve son bir senedir JTKN geçirip geçirmediği, geçirdiyse sıklığı, miyokloni olup olmadığı, sıklığı, dalma olup olmadığı ve sıklığı sorulup kaydedilmiştir.

Tüm katılımcılardan venöz yoldan 2 ml kan örneği alındı ve santrifüj edilerek serum kısmı ayrıştırılmıştır. Örnekler -80 santigrat derece dolapta uygun süre dahilinde uygun şartlarda tüm numuneler tamamlanana kadar saklandı. Toplam katılımcı sayısı tamamlandıktan sonra serum örneklerinden serum NfL ve GFAP düzeyleri çalışıldı.

Tüm katılımcıların rutin kontrolleri sırasında yapılan EEG sonuçları traseleriyle birlikte değerlendirildi. EEG’de epileptik deşarjları saptanan hastaların fotosensitif reaksiyonlarının olup olmadığı, varsa gözün kapalı ya da açık periyotta mı olduğu, intermittan fotik stimülasyon uygulamasının kaç Hz. frekans uyarımından sonra olduğu ve epileptik anormalliğin özellikleri kaydedildi. Anormalliğin trase boyunca değerlendirilmesi sırasında fotik stimülasyona denk mi geldiği yoksa öncesinde de var olup olmadığı göz önünde bulunduruldu.

3.4.1 Nöropsikolojik Testler

1.) Wechsler yetişkinler zekâ ölçeği / WAIS

1955’te yayımlanan ilk Wechsler yetişkinler için zekâ ölçeği (WAIS), orijinal Wechsler-Bellevue testinin önemli bir revizyonudur. 1972’de uyarlanmış ve ülkemizde yer edinmiştir. Yetişkin zekasını ölçmek için kullanılan bu testte Tam ölçek zekâ (Full scale IQ), sözel zekâ (verbal IQ) ve performans zekası (performance IQ)

indeksleri belirtilmiştir (117). WAIS zeka ölçeği; genel bilgi, yargılama, aritmetik, benzerlikler, sayı dizisi, kelime, şifreleme, resim tamamlama, küplerle desen, resim düzenleme, parça birleştirme şeklinde 10 alt testten oluşur ve 16 yaş üstü bireylere uygulanır. Testin standardizasyonunda Amerika Birleşik Devletler'in değişik bölgelerinden seçilmiş 16-17, 18-19, 20-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, yaş gruplarından 850 kadın ve 850 erkek olacak şekilde 1700 yetişkin üzerinden elde edilen puan ve standart sapma belirlenerek her alt testten elde edilen ham puanlar standart puanlara çevirmek için puanlar oluşturulmuştur. Ortalaması 100 ve standart sapması 15 olan zekâ bölümü tabloları geliştirilmiştir (118,119).

Genel bilgi testinde bütün katılımcılara 5 madde verilerek başlanır, eğer katılımcı 5. ve 6. soruları başaramazsa 1'den 4'e kadar olan sorular verilir cevaplanması istenir yine bunları bilemezse teste devam edilmez. Eğer bilirse 7. soruyla teste devam edilir. Puanlama yapılırken, her doğru cevap için 1 puan verilir, alınacak en yüksek puan 29'dur. Verilen cevapların doğruluğu yönergede belirtilen doğrultuda değerlendirilir. Yargılama testinde önce 3. soru ile başlanır, eğer 3,4 ve 5 sorulardan birine doğru cevap alınamazsa 1. ve 2. sorular sorulur bilirse 6 soruya geçilir. Arka arkaya 4 başarısızlık olursa test sonlanır. 1. ve 2. soruların her biri 2 veya 0 olarak puanlanır. 3-14 sorulardan her biri 2,1 veya 0 olarak puanlanır. 1. ve 2. soru sorulmadıysa 4 puan eklenir. Aritmetik testinde 3 sorudan başlanır öncesinde aritmetik bir test olduğu söylenmelidir, 3. ve 4. soruları bilemezse 1. ve 2. sorular sorulur, bunları da bilemezse test sonlandırılır, bilirse 5. soru ile devam edilir. Her soru için zaman verilir, 11-14. sorularda zaman çabuk ise ödül puanı verilir, her doğru cevap 1 puandır, zaman ödülünde ilave puan vardır. Arka arkaya 4 başarısızlıkta test sonlandırılır. Benzerlikler testi, 1. soru ile başlanır, ilk soruda sorulurken 'Portakal ve Muz arasında nasıl bir benzerlik vardır?' diye sorulur ve eğer ikisi de meyvedir, yenir gibi cevaplar verilirse 'güzel böyle devam edelim' diyerek diğer maddelere geçilir eğer cevap veremezse ilk soru için puan olarak sıfır verilir ama ikisi de meyvedir şeklinde örneklendirilir ve diğer maddelere öyle geçilir. Arka arkaya 4 başarısızlıkta test sonlandırılır her soru 2,1 ve 0 puan üzerinden değerlendirilir. Sayı dizisi testinde düz sayı dizileri ve ters sayı dizileri testleri ayrı ayrı verilerek her bir sayı bir saniye olacak şekilde ve sayılar gruplandırılmadan verilir. Katılımcıya 'Şimdi size bazı sayılar

söyleyeceğim, dikkatle dinleyin, ben bitirir bitirmez tekrar edin’ diye söyleyerek başlanır. Bir grup seriyi doğru tekrarlayamazsa 2. gruptan ayrı seri tekrar verilir. Her iki denemede de sayılar doğru tekrarlanmazsa test kesilir. Hatasız olarak tekrar edilen seri adedi puan olarak verilir. Ters sayı dizisinde katılımcıya tersten söylemesi gerektiği telkin edilerek sayı dizisi verilir. Ters sayı dizisi ve düz sayı dizisindeki puanlar toplanır. Şifre testinde cevap kayıt formundaki ilgili bölüm katılımcıya gösterilir ve ‘kutulara bakın gördüğünüz her birinin içinde üst bölümde bir sayı ve alt bölümde de bir işaret var her sayının sembolü farklıdır şimdi bunlara bakalım alttaki karelerin içine gereken işareti koyalım’ şeklinde açıklama yaparak örnek olarak ilk üç şifre yazılır sonra katılımcının diğer örnek 7 hane doldurması istenir sonrasında ‘başla deyince şuradan başlayın hiçbir kutuyu atlamadan hızlı bir şekilde doldurun’ şeklinde telkinde bulunarak 90 saniye içinde doldurması istenir doğru olarak doldurulan her kare için 1 puan verilir. Resim tamamlama testinde; 1 numaralı kartla başlanır, her kart bütün deneklere verilir, katılımcıya ‘şimdi size resimler göstereceğim bu resimlerin bazı önemli yerleri eksiktir dikkatle bakın ve ne eksikse bana söyleyin’ denerek ilk kart gösterilir, doğru cevabı veremezse eksik olan katılımcıya söylenir ve 3. resimden sonra yardım edilmez. Her resim için 20 saniye tutulur, her doğru cevap için 1 puan verilir. Küplerle desen testinde bütün deneklere 1 numaralı desen verilerek başlanır, 4 küp alınır ve ‘bu küplerin hepsi aynıdır iki tarafı beyaz iki tarafı kırmızı beyazdır’ denilerek küpler tanıtılır sonra ilk örnek kart katılımcıya gösterilmeden küplerle yan yana koyarak şekil yapılır sonrasında katılımcının aynı şekli yapması istenir, iki deneme hak verilir iki deneme de de yapamazsa kesilir, art arda 3 başarısızlıkta test yine kesilir, 1. ve 2. desenlerin her iki denemesinde başarısızlık 1 başarısızlık olarak kabul edilir. 1-2 desen ilk denemeden 4’er puan ikinci deneme ikişer puan, verilir süre tutulur hızlı olanlarda ilave puanlar eklenir. Resim düzenleme testinde bütün katılımcılara 1 numaralı yuva kartları verilir, kartların arkasındaki numara sırasına göre verilir, katılımcını solundan sağına bir sıra takip eder ve ‘bu resimler bir kuşun yuva yapışını anlatmaktadır, fakat resimler yanlış sıralanmıştır, resimleri öyle bir sıraya koyun ki kuşun yuva yapışını anlatsın’ denilerek süre içinde sıraya koyması istenir yapsa da yapmasa da ikinci karta geçilir yine anlatarak kartları sıralaması istenir başarısız olursa test kesilir, başarılı olursa devam edilir. Süre tutulur, 1. ve 2. seriler ilk denemede 4 puan ikinci denemede 2 puan 3-8

seriler süresi içinde bitirilirse 4'er puan verilir, hız için ilave puanlar vardır. Parça birleştirme testinde sıra ile 'Çocuk, Baş, El ve Fil' testleri verilir, her şeklin parçaları tabloda gösterildiği şeklinde düzenlemesi istenir katılımcı ile araya görmemesi için perde konmalıdır, süre içerisinde sıra ile birleştirmesi istenir. Tamamlanmış her birleştirme noktası için 1 puan verilir. Testlerde kelime bölümü uygulanmadığı için çıkan toplam sayı 6 ile çarpılır, 5'e bölünür, kesirli sayılar yuvarlanır. Genel test sonucunda test uygulanan kişi hakkında zekâ düzeyi, el becerileri hakkında bilgi sahibi olmuş oluruz. (Bkz. Ek 1)

2.) Görsel-işitsel sayı dizileri testi

Uluslararası literatürde Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi (GİSD-B) 1977 'de Koppitz tarafından geliştirilmiştir. Uyarıcıların hem görsel hem de işitsel olarak verildiği ve cevapların da sözlü ve yazılı olarak alındığı bir testtir. GİSD-B formunda temelde dizileme yeteneği ölçülmekte olup, bu sürecin bir frontal bölge fonksiyonu olması, GİSD-B'nin frontal lobla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde Karakaş ve Yalın tarafından hazırlanmış, 1993 yılında kullanıma başlanmıştır. Çocukluktan ileri yaşlılığa kadar olan tüm gelişim dönemleri için norm değerleri bulunmaktadır. GİSD-B'de dizileme yeteneği, dikkatin ve kısa süreli belleğin ölçülmesinde kullanılmakta, prefrontal bölgenin işlevselliğiyle, kısa süreli bellek kapasitesi ile ilişkisi dolayısıyla beyindeki hipokampusün işlevselliği ile ilişkilidir. 4 kitapçık ve 2 karttan oluşan testteki kitaplardan ikisi Görsel-Sözel (GS) sunumun iki denemesine, diğer ikisi de Görsel-Yazılı (GY) sunumun iki denemesine aittir. İşitsel-Sözel (İS) alt testin iki denemesine ait bir kart, İşitsel-Yazılı (İY) alt testin ait bir diğer kart bulunmaktadır. GİSD-B'nin alt testlerine 1 denemenin 3 sayılı dizisiyle başlanır, dizideki sayılar doğru olarak tekrarlanırsa bir sonraki diziye geçilir doğru tekrarlayamazsa 2. denemenin aynı uzunluktaki sayı dizisi verilir. Başarılı olursa 1. denemedeki sayı dizisi ile devam edilir, 2. denemedeki diziler 1. denemedeki diziler başırlamazsa verilir. Alt testin belli uzunluktaki dizisi her iki denemede de başarılı olamazsa bu alt teste son verilir. İşitsel alt testlerde sayılar 1 saniye arayla söylenmektedir, görsel alt testte her sayfasında bir sayı bulunan kitapçık her sayfa 1 saniye olacak şekilde gösterilmektedir. Hatalı diziler için testte ikinci deneme yapılır,

sözel bölümlerde sesli cevap alınırken yazılı bölümlerde A4 kâğıda yazarak cevap verilir. Puanlamada her alt testte katılımcının 1. veya 2. denemede hatasız olarak tekrar ettiği en uzun dizideki sayı miktarı verilir. Puanlama formundaki her alt testten 4 temel puan (İS, GS, İY, GY) hesaplanmaktadır. Toplam puan (İS+GS+İY+GY) hesaplanır.(120,121) Çalışmamızda da erken ve geç yetişkinlerde GİSD-B formu puanları için eğitim düzeyi cinsiyete göre ayrılmış norm değerleri baz alınarak puanlanmıştır. (Bkz. Ek 2)

3.) İşaretleme testi

İşaretleme testi (İT), Weintraub ve Mesulam tarafından 1985'te geliştirilmiş olup sağ posterior parietal lob işlevlerine duyarlıdır. Görsel alanla ilgili ihmal sendromu, organizasyon süreçleri, görsel-mekânsal algılama-tarama, dikkat tepki hızı ve ataklık ve sürekli dikkati ölçmektedir. İT performansında görsel seçicilik ve görsel motor önem taşımaktadır.(122) Türk toplumu üzerindeki uygulamalarda İT'nin Düzenli Harfler, Düzenli Şekiller, Düzensiz Harfler ve Düzensiz Şekiller alt testlerinin her birinin işaretlenen hedef, atlanan hedef ve toplam hata puanları ayrı faktörler altındadır. Bu dört farklı uyarıcı bağlamına görsel-mekânsal tarama faktörleri de denebilir. Türk toplumundaki uygulamalarda İT için elde edilen bu faktörler Weintraub ve Mesulam'ın belirttikleri ile uyumludur.(123) 4 adet test formu mevcuttur. Her bir formda 60 tane hedef uyarıcı vardır. Hedefler sayfanın her dörtte birlik kısmında 15'er tane olacak şekilde düzenlenmiştir. Harf işaretleme ile ilgili formlarda (düzenli ve düzensiz harfler) 60'ar tane hedef harf (A) bulunmaktadır. Şekil işaretleme formlarında (düzenli ve düzensiz şekiller) 60'ar tane hedef şekil bulunmakta olup tüm katılımcılara hedef harf ve şeklin bulunduğu aynı kart gösterilmiştir. Her katılımcıya form verilmiş formda bulunan harf veya üzerinden tek bir eğik çizginin geçtiği boş daire şekli karttan gösterilerek hepsini yuvarlak içine alması gerektiği söylenmiştir. Kronometre tutularak tamamlama süresi her forma not edilmiştir. İşaretlenen hedef sayısı, atlanan hedef sayısı, yanlış işaretlenen hedef sayısı ve süreler kaydedilmiştir. (Bkz. Ek 3)

4.) Öktem sözel bellek süreç testleri

Sözel öğrenme ve belleğin araştırılması için geliştirilmiştir ve sözel bellek alanında tanı amaçlı kullanılır. Testin dikkat ve belleği ölçmenin olduğu diğer testlerde de dikkat edildiği gibi gürültüsüz sakin bir odada uygulanması gerekir. Test başlamadan önce katılımcıya testin bellekle ilgili olduğu söylenmemelidir. Katılımcıya; ‘15 tane kelime okuyacağım, dikkatle dinleyin, aklınızda tutmaya çalışın, ben bitirdikten sonra hatırladığınız kelimeleri bana söyleyin. 15 kelime çok fazla olduğu için aynı kelimeleri 10 kere çalışacağız ve çalıştıkça aklınızda daha fazla kalacak ve sırasının önemi yok, aklınızda kalan kelimeleri bana söyleyin.’ şeklinde yönerge verdikten sonra, her kelime arasında 1 saniye bırakacak şekilde kelimeler okunur. Her tekrarda söylenen kelimeler not edilir ve 10 deneme sonunda toplam öğrenme puanına ulaşılır. Bazen dikkati ve belleği çok iyi olan katılımcılarda 10 denemeye gelmeden 15 kelimenin tamamı söyleyebilmektedir. Bu katılımcılarda 5. deneme ve sonrasında olduysa test sonlanır ancak öncesinde söylediyse uzun süreli bellek testi denemesi hesaba katılarak pekiştirme amacıyla bir kere daha kelimeler okunup söylemesi istenir. Kelimelerin 10 tekrarı bittikten sonra 30-40 dakika ara verilir, bu esnada diğer testler uygulanır ve sonra teste dönerek katılımcıdan aklında kalan kelimeleri tekrar söylemesi istenir. Bu uzun süreli bellek puanını oluşturur. Sonrasında katılımcıya ‘şimdi size tek tek bazı kelimelere okuyup bunların bizim listede olup olmadığını soracağım. Bizim listemizde 15 kelime vardı ancak ben size 45 tane kelime okuyacağım bunların içlerinde şaşırtmak için olan kelimeler var, lütfen listemizde olduğundan emin olduğumuz kelimeleri söyleyin.’ şeklinde yönerge vererek tanıyabildiği kelimeler kaydedilir. 10 deneme sonucunda söylenen tüm kelimeler toplam öğrenme boyutunu, ilk denemede söylediği kelimeler anlık hatırlamayı gösterir ve en fazla söylediği kelimenin olduğu deneme en yüksek öğrenme boyutunu gösterir. Bu 10 deneme bize anlık bellek ve bilgiyi kaydetme işlevi hakkında fikir sağlamaktadır. 30-40 dakika sonra yapılan değerlendirmede kendiliğinden hatırlama ve tanımlar hakkında bilgi sahibi olunur, bunlar da uzun süreli sözel bellek performansını göstermektedir (124). (Bkz. Ek 4)

5.) Wechsler mantıksal bellek testi

Wechsler bellek ölçeği ilk olarak 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiştir. Wechsler bellek ölçeğinin bir alt testi olan WMS-IV mantıksal bellek testi A ve B hikayelerini içerir. Seçilen hikayelerden biri katılımcıya sabit bir ses tonu ile bir defa okunduktan sonra, 24 kelimedenden aklında kalanları katılımcıdan söylenmesi istenir. Kişi aklında kalanları söylerken bunlar kaydedilir, anlık hatırlama puanı ölçülmüş olur. Hikâye katılımcının aklında kalmaması durumunda ise ipuçları ile hikâyenin hatırlanması ve öğrenilmesi sağlanır. 30 dakika teste ara verdikten sonra tekrar katılımcıya hatırladıkları sorulur. Hatırlayamazsa ipucu ile yardımcı olunabilmektedir. Hatırladıkları kaydedilir ve bu kaydettiklerimiz uzun süreli hatırlama puanını oluşturmaktadır. Bu şekilde katılımcının semantik bellek işlevini ve olay, kişi, yer zaman örüntüleriyle doğru şekilde düzenleyerek anlatabilme becerisi ölçülmüş olur (125). (Bkz. Ek 5)

6.) Saat çizme testi

Saat çizme testi ilk kez 1983'te Boston Afazi Bataryasının bir parçası olarak uygulanmış olup, entelektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi veren, sağlıklı yetişkinleri bilişsel etkilenmesi olanlardan özellikle Alzheimer demans ve diğer demansları ayırmada tarama amaçlı kullanılan bir test haline gelmiştir. Kolay uygulanabilir olması ve kısa süreli olması avantajlarıdır. Kavrama (işitsel), planlama, görsel bellek ve yeniden yapılandırma, görsel mekânsal beceriler, motor planlama ve yönetim, soyut düşünme gibi bilişsel becerileri değerlendirir (126–128). Bu çalışmada dörtlü puanlama sistemi kullanılmış olup, katılımcıya bir daire çizdirilmiş, saatin kadranı olarak düşünmesi ve üzerine 1'den 12'ye kadar rakamların doğru bir şekilde yerleştirmesi istenmiştir. Saat 11:10 geçeyi gösterecek şekilde akrep ve yelkovanın yerleştirilmesi söylenmiştir. Kapalı olarak çizilmiş saat kadranı saatin dış çerçevesi 1 puan, rakamların doğru yerde olması 1 puan, 12 rakamın hepsinin eksiksiz ve doğru yazılmış olması 1 puan, akrep ve yelkovanın doğru yerleştirilmiş olması 1 puan şeklinde hesaplanmıştır. Süre uygulaması yoktur (129).

7.) Stroop testi

Stroop testi ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından deneysel bir görev olarak geliştirilmiştir. Stroop etkisi kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilir. Stroop bozucu etkisi (interference) olarak da bilinen olay; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanır. Bu test başlıca bozucu etki altında algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme yeteneği ile bilgiyi işleme hızı ve dikkati ölçmektedir. Davranışı programlama yetisindeki bozulma frontal lob faaliyetleri ile ilgilidir (130). Test 4 adet beyaz karttan oluşmakta olup, birinci kartın üzerinde siyah olarak basılmış renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı ve sarı kelimeleri) bulunmaktadır ikinci kartta mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renklerde basılmış renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı ve sarı kelimeleri) bulunmaktadır ve her kelimenin basımında kullanılan renk kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır. Üçüncü kartta mavi, yeşil, sarı ve kırmızı renklerde basılmış 0,4 cm çapında daireler vardır. Dördüncü kartta ise yine aynı renklerde basılmış renk ismi olmayan nötr kelimeler (kadar, zayıf, ise, orta) vardır. Beş bölümlük uygulamada önce 1. kart verilir siyah basılmış kelimeler okutulur tutulan süre kaydedilir sonra 2. kart verilir ve kelimeleri okuması istenir yine tutulan süre kaydedilir, 3. kart verilir ve küçük dairelerin renkleri okutulur süre kaydedilir, 4. kart verilir ve nötr kelimelerin rengi sıra ile söylenir süre kaydedilir, tekrar 2. kart verilir ve renkli olarak basılmış renk isimlerine ilişkin kelimelerin rengi söylenir. Son uygulamada bir hata olması direk stroop etkisi pozitif demektir ve test başarısız sayılır, hataya katılımcının kendiliğinden düzelttiği maddeler dahil edilmez ve düzeltilen tepki sayısı olarak kaydedilir. Puanlamada toplam süre, hata sayısı ve düzeltilen tepki sayısı değerlendirilir. (Bkz. Ek 6)

8.) İz sürme testi

İz sürme testi ABD ordu psikologları tarafından geliştirilmiş olup, kompleks görsel taramayı değerlendiren bir testtir. Ayrıca dikkat hızı, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, cevap inhibisyonu, enterferansı değerlendirir. Bu testte görsel algılama değerlendirilir ayrıca çalışma belleği, karmaşık dikkat gibi yönetici işlevler

de değerlendirilmiş olur. A ve B şeklinde iki formu vardır. A formu; görsel arama, zihinsel tarama gibi yönetici işlevleri ölçer. B formu; sıralama, zihinsel esneklik, set değiştirme, görsel mekânsal analiz gibi işlevleri değerlendirir. A bölümünde ardışık bir şekilde numaralandırılmış daireleri birbirini bağlayacak biçimde çizgiler ile çizilir; B bölümünde ardışık olarak numaralandırılmış ve harfler yerleştirilmiş aynı sayıdaki daireleri her iki dizi arasında gidip gelerek birbirine bağlayan çizgiler çizmelidir. Süre tutulur (131,132). (Bkz. Ek 7)

9.) Sözel akıcılık testi

Sözel üretim hızını ölçen bu testin amacı öngörülen zaman içinde verilen harflerle başlayan (K, A, S harfleri) ya da istenilen kategoride yer alan kelimelerin (Hayvan, İsim-Meyve eşleştirme) zihinsel geri çağırımını değerlendirmektir. Katılımcı aynı kelimeyi tekrarlaması yani perseverasyonu, ısrarı dikkati sürdürmedeki yetersizliğinin göstergesi olabilir. Kelime sayısı ve perseverasyonlar değerlendirilir. Puanlamada kelime sayısı dikkate alınır. Katılımcılara belirli bir süre verilir. Beyin hasarından sonra hastalarda sözel üretimde bozulma görülebilmektedir (133). (Bkz. Ek 8)

3.4.2 Serum Biyobelirteçlerinin Çalışılması

Alınan kan örnekleri 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek serum kısımları ayrıştırıldı. Ayrılan serum örnekleri tüm numuneler toplanana kadar -80 santigrat derece dolapta uygun süre dahilinde saklandı. Hedef katılımcı sayısına ulaşıldıktan sonra çalışma için temin edilen ELİSA kitleri kullanıldı. Serum biyobelirteçlerinin çalışılması için BT LAB marka E4624Hu katalog numaralı Human Neuro Filament Light ELISA Kit (NFL) ve BT LAB marka E2094Hu katalog numaralı Human Glial Fibrillary Acidic Protein ELISA Kit (GFAP) kullanıldı. Bu kitler ELİSA yöntemine dayanmakta olup plakaları önceden insan NFL ve GFAP antikorları ile kaplıydı. Örnek içerisinde bulunan NFL ve GFAP kuyucuklara kaplanmış antikora bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş insan NFL ve GFAP antikoru eklendi ve örnekteki NFL ve GFAP'a bağlandıktan sonra biyotinlenmiş NFL ve GFAP antikoru ile bağlanacak olan streptavidin-HRP eklendi. İnkübasyon sonrasında bağlanmamış streptavidin-HRP, bir yıkama adımı ile uzaklaştırıldı. Daha sonra substrat çözeltisi eklendi, insan NFL ve

GFAP miktarlarıyla orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm dalga boyunda ölçüldü. NFL kitinin çalışma aralığı 5-2000 ng/L, sensitivitesi 2.52 ng /L idi. GFAP kitinin çalışma aralığı 0.05-15 ng/ml sensitivitesi 0.026 ng/ml idi.

3.4.3 EEG Çekimi

Epilepsi polikliniğimizde düzenli takipli olan JME hastalarımıza EEG çekimi yapıldı. Çekim esnasında elektrodlar Uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirildi. 4 dakika süreli hiperventilasyon ve 5 dakika süreli intermittan fotik stimülasyon (IFS) içeren 30 dakika süreli standart EEG kayıtlaması yapıldı. IFS uygulaması loş oda ışığında, hastaya dik pozisyonda ve eş zamanlı video kaydı ile gerçekleştirildi. Hastanın nasionundan 30 cm uzaklıkta 0,70 Joule şiddetinde flaşlar veren dairesel reflektörlü lambayı kullandık. IFS 1, 2, 4, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25, 40, 50 ve 60 flaş/sn frekanslarıyla gerçekleştirildi ve 0,5 ve 70 Hz. filtreler kullanıldı. Her frekans arasında en az 7 saniyelik bir aralıkla gerçekleştirildi ve her uygulama 10 saniye boyunca devam etti; bu süre zarfında göz ilk beş saniyede açık tutuldu ve son beş saniyede kapalı tutuldu.

3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamıza katılan araştırmacıların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, 25. çeyreklik (Q₁) ve 75. çeyreklik (Q₃) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5’den küçük olduğu hücre yüzdesi %20’den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher’ın Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan farkın sonucunda, sütunlar arasındaki oranların istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları z-testi

ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak değerlendirilmiştir. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya JME tanılı kognisyonu sağlam olarak değerlendirilen 40 hasta, JME tanılı kognisyonu bozuk olarak değerlendirilen 40 hasta olmak üzere 80 katılımcı dahil edilmiştir.

4.1 KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK, IQ SEVİYESİ VE HASTALIKLA İLİŞKİLİ ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya katılan hastaların %50'sinin kognisyonu bozuk, %50'sinin kognisyonu normaldir. Hastaların %32,5'i erkek ve %67,5'i kadındır. 80 hastanın yaş ortalaması $28,72\pm6,49$ (18-40)'dır.

Tablo 2. Kognisyon durumuna göre yaş ve IQ seviyelerinin karşılaştırılması

	Kognisyon				P
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	
YAŞ	27,25±6,45(18-40)	25,5(22-32)	30,2±6,27(19-40)	30(25,5-37)	0,042 ²
IQ	89,88±11,09 (75-111)	89,5 (80-97)	101,28±8,77 (80-119)	101,5 (94-106)	<0,0001 ²
Hastalık Süresi (Yıl)	11,3±7,06(1-30)	11(5-16,5)	14,33±8,2(1-30)	13(8,5-20,5)	0,081 ¹

1: Bağımsız iki örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 2'de hastaların kognisyon durumlarına göre yaş ve IQ seviyeleri bakımından karşılaştırmaları yer almaktadır. Yaş bakımından istatistiksel olarak

kognisyonu bozuk ve normal olan hastaların arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,042<0,05$). Kognisyonu normal olan hastaların yaşları, kognisyonu bozuk olan hastaların yaşından yüksektir. Benzer şekilde kognisyonu normal olan hastaların IQ seviyeleri ile kognisyonu bozuk olan hastaların IQ seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyonu bozuk olan hastaların IQ seviyesi kognisyonu normal olan hastaların IQ seviyesinden düşüktür. Hastalık süresi bakımından kognisyonu bozuk ve normal olan hastaların arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,081<0,05$).

Tablo 3. Kognisyon durumuna göre hastaların cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum ve sigara kullanım oranlarının karşılaştırılması

	Kognisyon			
	Bozuk n(%)	Normal n(%)	Toplam n(%)	P
Cinsiyet				
Erkek	17(42,5)	9(22,5)	26(32,5)	0,056 ¹
Kadın	23(57,5)	31(77,5)	54(67,5)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Eğitim durumu				
İlkokul	3a(7,5)	1a(2,5)	4(5)	<0,0001 ²
Ortaokul	11a(27,5)	2b(5)	13(16,3)	
Lise	17a(42,5)	9a(22,5)	26(32,5)	
Üniversite	9a(22,5)	28b(70)	37(46,3)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Medeni durum				
Bekar	24(60)	22(55)	46(57,5)	0,651 ¹
Evli	16(40)	18(45)	34(42,5)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Sigara kullanımı				
Yok	24(60)	29(72,5)	53(66,3)	0,237 ¹
Var	16(40)	11(27,5)	27(33,8)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	

1:Pearson ki kare testi, 2:Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Satır boyunca farklı harfler sütun oranları arasında istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir ($p<0,05$).

Tablo 3’de kognisyon durumuna göre hastaların cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum ve sigara kullanım oranlarının karşılaştırılması yer almaktadır. Kognisyon durumuna göre hastaların kadın erkek oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,056>0,05$). Kognitif bozukluğu olanların %42,5’i erkek, %57,5’i kadındır. Normal kognisyona sahip olanların ise %22,5’i erkek, %77,5’i kadındır. Hastaların kognisyon durumuna göre eğitim durumu oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların ilkokul mezunlarının oranı (%7,5) ile kognisyon durumu normal olan hastaların ilkokul mezunu oranları (%2,5) arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir. Kognisyon durumu bozuk olan hastaların ortaokul mezunlarının oranı (%27,5) ile kognisyon durumu normal olan hastaların ortaokul mezunu oranları (%5) arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Kognisyon durumu bozuk olan hastaların lise mezunlarının oranı (%42,5) ile kognisyon durumu normal olan hastaların lise mezunu oranları (%22,5) arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir. Son olarak kognisyon durumu bozuk olan hastaların üniversite mezunlarının oranı (%22,5) ile kognisyon durumu normal olan hastaların üniversite mezunu oranları (%70) arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Kognisyon durumuna göre hastaların bekar evli oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,651>0,05$). Kognisyon durumu bozuk hastaların %60’ı bekar, %40’ı evlidir. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise %55’i bekar, %45’i evlidir. Kognisyon durumuna göre hastaların sigara kullanım oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,237>0,05$). Kognisyon durumu bozuk hastaların %60’ı sigara kullanmıyor, %40’ı sigara kullanmaktadır. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise %72,5’i sigara kullanmıyor, %27,5’i sigara kullanmaktadır.

Tablo 4. Hastalık başlangıç yaşı bakımından kognisyon durumlarının karşılaştırılması

	Kognisyon				
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	P
Hastalık başlangıç yaşı	16,27±5,8 (3-28)	17 (14-19,5)	15,65±6,44 (2-32)	15 (12-19)	0,399

Mann Whitney U test kullanılmıştır.

Tablo 4'e göre hastalık başlangıç yaşı bakımından kognisyon durumları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,0399>0,05$).

Tablo 5. Kognisyon durumuna göre hastaların ilaç kullanım oranlarının karşılaştırılması

Kognisyon				
	Bozuk n(%)	Normal n(%)	Toplam n(%)	P
Levetiresetam				
Yok	15a(37,5)	16a(40)	31(38,8)	0,818 ¹
Var	25a(62,5)	24a(60)	49(61,3)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Lamotrijin				
Yok	31a(77,5)	28a(70)	59(73,8)	0,446 ¹
Var	9a(22,5)	12a(30)	21(26,3)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Topiramet				
Yok	38a(95)	39a(97,5)	77(96,3)	0,99 ²
Var	2a(5)	1a(2,5)	3(3,8)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Valproik asit				
Yok	28a(70)	31a(77,5)	59(73,8)	0,446 ¹
Var	12a(30)	9a(22,5)	21(26,3)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	

1:Pearson ki kare testi, 2:Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

Tablo 5'de kognisyon durumuna göre hastaların ilaç kullanım oranları karşılaştırılmıştır. Kognisyon durumuna göre Levetiresetam ilacı kullanım oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,818>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %37,5'i Levetiresetam ilacını kullanmazken %62,5'i bu ilacı

kullanmaktadır. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise %40'ı Levetiresetam ilacını kullanmazken %60'ı bu ilacı kullanmaktadır. Kognisyon durumuna göre Lamotrijin ilacı kullanım oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,446>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %77,5'i Lamotrijin ilacını kullanmazken %22,5'i bu ilacı kullanmaktadır. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise %70'i Lamotrijin ilacını kullanmazken %30'u bu ilacı kullanmaktadır. Kognisyon durumuna göre Topiramat ilacı kullanım oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,99>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %95'i Topiramat ilacını kullanmazken %5'i bu ilacı kullanmaktadır. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise %97,5'i Topiramat ilacını kullanmazken %2,5'i bu ilacı kullanmaktadır. Kognisyon durumuna göre Valproik asit ilacı kullanım oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,446>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %70'i Valproik asit ilacını kullanmazken %30'u bu ilacı kullanmaktadır. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise %77,5'i Valproik asit ilacını kullanmazken %22,5'i bu ilacı kullanmaktadır.

Tablo 6. Kognisyon durumuna göre kullanılan ilaç dozlarının karşılaştırılması

	Kognisyon					
	Bozuk			Normal		
	Ort±SS n (Min-Max)	Median (Q1-Q3)		Ort±SS n (Min-Max)	Median (Q1-Q3)	P
Levetiresetam	1370±826,39	1000		1416,67±806,45	1000	
dozaj (mg)	25 (500-3000)	(1000-2000)	24	(500-3000)	(1000-1750)	0,662 ²
Lamotrijin	188,89±78,17	200		193,75±113,88	150	
dozaj (mg)	9 (100-300)	(100-200)	12	(75-400)	(100-250)	0,754 ²
Topiramat	87,5±17,68	87,5				
dozaj (mg)	2 (75-100)	(75-100)	1	100	100	-
Valproik asit	1270,83±432,47	1000		944,44±166,67	1000	
dozaj (mg)	12 (750-2000)	(1000-1625)	9	(500-1000)	(1000-1000)	0,031 ¹

1:Bağımsız iki örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 6'da kognisyon durumuna göre kullanılan ilaç dozlarının karşılaştırılması yer almaktadır. Hastalar tarafında kullanılan Levetiresetam dozaj (mg) ve Lamotrijin dozaj (mg) miktarı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark

görülmemektedir. Kullanılan Topiramet dozaj (mg) miktarı iki grupta karşılaştırılamamıştır. Çünkü Kognisyonu bozuk olan 2 hasta, kognisyonu normal olan 1 hasta bulunmaktadır. Hastaların kullandıkları Valproik asit (mg) dozajı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,031<0,05$). Kognisyonu bozuk olan hastaların kullandıkları ilaç miktarı kognisyonu normal olan hastaların kullandıkları ilaç miktarından yüksektir.

Tablo 7. Kognisyon durumuna göre hastaların EEG’de fotosensitif reaksiyon durumunun karşılaştırılması

	Kognisyon		Total	
	Bozuk n(%)	Normal n(%)	Toplam n(%)	P
EEG’de Fotosensitif Reaksiyon				
Olmayan	35a(87,5)	34a(85)	69(86,3)	0,745 ¹
Olan	5a(12,5)	6a(15)	11(13,8)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	

1:Pearson ki kare

Tablo 7’de Kognisyon durumuna göre hastaların EEG’de fotosensitif reaksiyon durum karşılaştırılması yer almaktadır. Buna göre kognisyon durumuna göre hastaların EEG’de fotosensitif reaksiyonu olan ile olmayan oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,745>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %87,5’inin EEG’de fotosensitif reaksiyonu yoktur, %12,5’inin ise EEG’de fotosensitif reaksiyonu vardır. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise %85’inin EEG’de fotosensitif reaksiyonu yoktur, %15’inin EEG’de fotosensitif reaksiyonu vardır.

Tablo 8. Kognisyon durumuna göre hastaların miyoklonik nöbet sıklığı, dalma, son 1 yılda geçirilen JTK nöbet sayısı karşılaştırılması

	Kognisyon		Toplam n(%)	p
	Bozuk n(%)	Normal n(%)		
Miyoklonik nöbet sıklığı				
Yok	26(65)	28(70)	54(67,5)	0,788
Nadir	11(27,5)	11(27,5)	22(27,5)	
Sık	3(7,5)	1(2,5)	4(5)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Dalma				
Yok	37(92,5)	37(92,5)	74(92,5)	0,99
Nadir	3(7,5)	3(7,5)	6(7,5)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Son 1 yılda geçirilen jtk nöbet sayısı				
Yok	30(75)	35(87,5)	65(81,3)	0,175
Nöbet 1	5(12,5)	5(12,5)	10(12,5)	
Nöbet 2	3(7,5)	0(0)	3(3,8)	
Nöbet 3	2(5)	0(0)	2(2,5)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
Uykusuzluk				
Yok	38(95)	40(100)	78(97,5)	0,494
Var	2(5)	0(0)	2(2,5)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	
İlaç atlama				
Yok	37(92,5)	40(100)	77(96,3)	0,241
Var	3(7,5)	0(0)	3(3,8)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	

Fisher's Exact test kullanılmıştır.

Tablo 8 de kognisyon durumuna göre hastaların nöbet sıklığı, dalma durumu, son 1 yılda geçirilen itk nöbet sayısı, uykusuzluk durumu ve ilaç atlama oranlarının karşılaştırması görülmektedir. Hastaların kognisyon durumlarına göre miyoklonik nöbet sıklığı oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,788>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %65'inde nöbet sıklığı

görülmemektedir. %27,5’inde nadir ve %7,5’inde ise sık görülmektedir. Kognisyon durumu normal olan hastalarda da %70’inde nöbet görülmemektedir. %27,5’inde nadir ve %2,5’inde sık görülmektedir.

Kognisyon durumuna göre hastaların dalma oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,99>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %92,5’inde dalmamaktadır %7,5’inde ise dalma görülmektedir. Kognisyon durumu normal olan hastalarda da aynı oranlar görülmektedir. Kognisyon durumuna göre son 1 yılda geçirilen itk nöbet sayısı oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,175>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %75’inde nöbet yok, %12,5’inde 1 nöbet, %7,5’inde 2 nöbet ve %5’inde 3 nöbet görülmektedir. Kognisyon durumu normal olan hastalarda ise %87,5’inde nöbet yoktur ve %12,5’inde 1 nöbet görülmektedir. Kognisyon durumuna göre hastaların uykusuzluk durumu oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,494>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %95’inde uykusuzluk yok ve %5’inde uykusuzluk vardır. Kognisyon durumu normal olan hastalarda ise tamamında uykusuzluk yoktur. Hastaların kognisyon durumuna göre ilaç atlama durumu oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,241>0,05$). Kognisyon durumu bozuk olan hastaların %92,5’inde ilaç atlama yoktur ve %7,5’inde ilaç atlama görülmektedir. Kognisyon durumu normal olan hastaların ise tamamında ilaç atlama görülmemektedir.

Tablo 9. Son bir yılda JTK nöbet geçiren hastalarda görülen uykusuzluk ve ilaç atlama oranları

Son 1 yılda geçirilen jtk nöbet sayısı				
	Nöbet 1 n(%)	Nöbet 2 n(%)	Nöbet 3 n(%)	Toplam n(%)
Uykusuzluk				
Yok	9(90)	3(100)	1(50)	13(86,7)
Var	1(10)	0(0)	1(50)	2(13,3)
Toplam	10(100)	3(100)	2(100)	15(100)
İlaç atlama				
Yok	8(80)	2(66,7)	2(100)	12(80)
Var	2(20)	1(33,3)	0(0)	3(20)
Toplam	10(100)	3(100)	2(100)	15(100)

Fisher’s Exact test kullanılmıştır.

Tablo 9’da son 1 yılda jtk nöbet geçiren hastalarda görülen uykusuzluk ve ilaç atlama oranlarının karşılaştırılması yer almaktadır. Son bir yılda geçirilen jtk nöbet sayısına göre uykusuzluk oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,286>0,05$). Bir nöbet geçiren hastaların %90’ında uykusuzluk yoktur ve %10’unda uykusuzluk vardır. 2 nöbet geçiren hastaların tamamında uykusuzluk yoktur. 3 nöbet geçiren hastaların %50’sinde uykusuzluk yok, %50’sinde uykusuzluk vardır. Son bir yılda geçirilen jtk nöbet sayısına göre ilaç atlama oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,99>0,05$). Bir nöbet geçiren hastaların %80’ninde ilaç atlama yoktur ve %20’sinde ilaç atlama vardır. 2 nöbet geçiren hastaların %66,7’sinde ilaç atlama yoktur ve %33,3’ünde ilaç atlama vardır. 3 nöbet geçiren hastaların tamamında ilaç atlama yoktur.

4.2 KATILIMCILARIN NÖROKOGNİTİF TESTLERİNİN ÖZELLİKLERİNİN KOGNİSYON DURUMLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 10. Hastaların kognisyon durumları bakımından Sözel dikkat rakam dizi test tanıma puanı, SBST USB, SBST total öğrenme, SBST anlık öğrenme ve SBST en yüksek öğrenme puanlarının karşılaştırılması

	Kognisyon				P
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	
Sözel Dikkat Rakam Dizi	20,42±4,76 (12-33)	20,5 (17-23,5)	26,02±2,82 (23-36)	25 (24-27,5)	<0,0001 ²
Testi Tanıma Puan	8,1±2,67 (2-13)	8 (7-10)	10,73±2,34 (5-15)	11 (9-12)	<0,0001 ¹
SBST USB	75,75±19,94 (41-148)	74,5 (61-89,5)	99,67±20,96 (64-150)	96 (85,5-116,5)	<0,0001 ²
SBST Total Öğrenme	3,62±1,56 (1-8)	3 (2,5-5)	5,1±2,33 (2-15)	5 (4-6)	0,001 ²
SBST Anlık Öğrenme	10,5±2,33 (7-15)	11 (8-12)	13,25±1,97 (8-15)	13,5 (12-15)	<0,0001 ²
Öğrenme					

1:Bağımsız iki örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 10’de hastaların kognisyon durumları bakımından Sözel dikkat rakam dizi test tanıma puanı, SBST USB, SBST total öğrenme, SBST anlık öğrenme ve SBST en yüksek öğrenme puanlarının karşılaştırılması yer almaktadır. Tablo incelendiğinde kognisyon durumu bozuk ve normal olan hastaların tüm test sonuçları bakımından aralarında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,05$). Sözel dikkat rakam dizi testi tanıma puanı bakımından kognisyon durumu bozuk olanlar ile normal olan hastalar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olan hastaların sözel dikkat rakam dizi testi tanıma puanı, kognisyonu bozuk olan grubun puanından yüksektir. SBST USB değeri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olan hastaların SBST USB değeri kognisyon durumu bozuk olan hastaların SBST USB değerinden yüksektir. SBST total öğrenme değeri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olan hastaların SBST total öğrenme değeri kognisyon durumu bozuk olan hastaların SBST total öğrenme değerinden yüksektir. SBST anlık öğrenme değeri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,001<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların SBST anlık öğrenme değeri kognisyon durumu bozuk olan hastaların SBST anlık öğrenme değerinden yüksektir. Tablo 8’e göre son olarak, SBST en yüksek öğrenme değeri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olan hastaların SBST en yüksek öğrenme değeri kognisyon durumu bozuk olan hastaların SBST en yüksek öğrenme değerinden yüksektir.

Tablo 11. Hastaların kognisyon durumları bakımından WMS yakın sayı, WMS uzak sayı, iz sürme 2 kısım A süre, iz sürme 2 kısım B süre ve kas total sayı puanlarının karşılaştırılması

	Kognisyon				P
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	
WMS Yakın Sayı	10,1±4,44 (2-21)	10,5 (7,5-13)	12,75±2,91 (7-21)	13 (11-14)	0,002 ¹
WMS Uzak Sayı	8,4±4,55 (0-19)	8 (5-11)	12,33±2,86 (7-21)	12 (10-13)	<0,0001 ²
İz Sürme 2 Kısım A Süre	43,38±15,37 (20-85)	41 (29,5-53,5)	35,4±12,58 (18-77)	34 (25-40)	0,013 ²
İz Sürme 2 Kısım B Süre	77,22±28,61 (31-165)	73 (53,5-99)	62,05±23,13 (20-110)	55,5 (44-78)	0,016 ²
Kas Total Sayı	25,65±14,06 (3-58)	22,5 (16-31)	43,48±10,5 (30-70)	39 (36-52)	<0,0001 ²

1:Bağımsız iki örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 11’de hastaların kognisyon durumları bakımından WMS yakın sayı, WMS uzak sayı, iz sürme 2 kısım A süre, iz sürme 2 kısım B süre ve kas total sayı puanlarının karşılaştırılması görülmektedir. WMS yakın sayı puanları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,002<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların WMS yakın sayısı kognisyon durumu bozuk olan hastaların WMS yakın sayısından yüksektir. WMS uzak sayı puanları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olan hastaların WMS uzak sayısı kognisyon durumu bozuk olan hastaların WMS uzak sayısından yüksektir. İz sürme 2 kısım A süre puanları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,013<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların iz sürme 2 kısım A süre kognisyon durumu bozuk olan hastaların değerinden düşüktür. Benzer şekilde, İz sürme 2 kısım B süre puanları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,016<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların iz sürme 2 kısım B süre kognisyon durumu bozuk olan hastaların değerinden düşüktür. Son olarak, Tablo 9’ye göre kas total sayı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$).

Kognisyon durumu normal olan hastaların kas total sayısı kognisyon durumu bozuk olan hastaların kas total sayısından yüksektir.

Tablo 12. Hastaların kognisyon durumları bakımından STROOP test toplam süre, S1 süre, S2 süre, S3 süre, S4 süre ve S5 süre puanlarının karşılaştırılması

	Kognisyon				P
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	
STROOP Test	89,25±33,83	84	78,88±22,34	75	
Toplam Süre	(0-176)	(71-106)	(41-186)	(68,5-86,5)	0,032
S1 Süre	12,1±5,67 (0-34)	11,5 (9-14)	10,83±2,3 (7-18)	11 (9-12,5)	0,208
S2 Süre	12,7±6,09 (0-35)	12 (9-14,5)	12,05±3,59 (7-24)	11 (10-13)	0,622
S3 Süre	14,75±6,03 (0-30)	14 (11-17)	12,9±2,78 (7-23)	13 (11,5-14)	0,052
S4 Süre	19,17±8,1 (0-38)	17 (15-23)	16,95±5,76 (8-42)	15,5 (14-20)	0,062
S5 Süre	30,53±12,93 (0-63)	30 (23-37,5)	24,18±6,83 (10-42)	22 (20-27)	0,002

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 12’de hastaların kognisyon durumları bakımından STROOP test toplam süre, S1 süre, S2 süre, S3 süre, S4 süre ve S5 süre puanlarının karşılaştırılması yer almaktadır. STROOP test toplam süre bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,032<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların STROOP test toplam süresi kognisyon durumu bozuk olan hastaların STROOP test toplam süresinden düşüktür. S1, S2, S3 ve S4 süreleri bakımından kognisyon durumu normal olan ile bozuk olan hastalar arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir (sırasıyla $p=0,208>0,05$, $p=0,622>0,05$, $p=0,052>0,05$ ve $p=0,062>0,05$). Fakat S5 bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,002<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların S5 süresi kognisyon durumu bozuk olan hastaların S5 süresinden düşüktür.

Tablo 13. Hastaların kognisyon durumları bakımından düzenli ve düzensiz işaretleme süre ve sayı puanlarının karşılaştırılması

	Kognisyon				P
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	
İşaretleme Testi					
Düzenli Harf	58,45±1,93	59	59,7±0,79	60	<0,0001 ²
İşaretlenen Sayı	(52-60)	(57-60)	(56-60)	(60-60)	
Düzenli Harf	105,15±30,04	100	88,68±20,29	84	0,011 ²
İşaretleme Süre	(63-198)	(82-120)	(60-150)	(73,5-102)	
Düzensiz Harf	56,08±5,23	58	58,93±1,73	59,5	0,001 ²
İşaretleme Sayı	(39-60)	(55,5-59,5)	(51-60)	(58,5-60)	
Düzensiz Harf	108,35±31,3	107	103,28±32,44	98,5	0,352 ²
İşaretleme Süre	(56-210)	(87-126)	(60-180)	(79,5-123,5)	
Düzenli İşaret	52,35±8,44	55	57,53±2,3	58	<0,0001 ²
İşaretleme Sayı	(26-60)	(51-57,5)	(52-60)	(56-60)	
Düzenli İşaret	101,88±26,56	102,5	95±23,08	90	0,22 ¹
İşaretleme Süre	(57-160)	(80-117)	(47-150)	(74,5-109)	
Düzensiz İşaret	54,93±7,02	57,5	58,23±1,94	59	0,014 ²
İşaretleme Sayı	(34-60)	(54-59)	(53-60)	(57,5-60)	
Düzensiz İşaret	96,28±40,11	90	88,55±28,99	80	0,319 ²
İşaretleme Süre	(51-300)	(76-113)	(46-180)	(66,5-106,5)	

1:Bağımsız iki örneklem t testi, 2:Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 13’ de hastaların kognisyon durumları bakımından düzenli ve düzensiz işaretleme süre ve sayı puanlarının karşılaştırılması yer almaktadır. İşaretleme testi düzenli harf işaretlenen sayı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olan hastaların işaretleme testi düzenli harf işaretlenen sayı değeri kognisyon durumu bozuk olan hastaların değerinden yüksektir. İki grup arasında düzenli harf işaretleme süresi bakımından istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,011<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların süresi kognisyonu bozuk olan hastaların süresinden düşüktür. Düzensiz harf işaretleme sayısı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,001<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların düzensiz

harf işaretleme sayısı kognisyonu bozuk olan hastaların düzensiz harf işaretleme sayısına göre yüksektir. Düzensiz harf işaretleme süresi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,352>0,05$). Düzenli işaret işaretleme sayısı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olan hastaların düzenli işaret işaretleme sayısı kognisyonu bozuk olan hastaların düzenli işaret işaretleme sayısına göre yüksektir. Düzenli işaret işaretleme süresi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,220>0,05$). Düzensiz işaret işaretleme sayısı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p=0,014<0,05$). Kognisyon durumu normal olan hastaların düzensiz işaret işaretleme sayısı kognisyonu bozuk olan hastaların düzensiz işaret işaretleme sayısına göre yüksektir. Düzensiz işaret işaretleme süresi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,319>0,05$).

Tablo 14. Hastaların kognisyon durumları bakımından isim meyve ve hayvan sayı karşılaştırılması

	Kognisyon				
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	P
İsim Meyve Sayı	4,43±1,6(1-9)	4(3,5-6)	6,35±1,1(5-10)	6(6-7)	<0,0001
Hayvan Sayı	9,22±3,4(1-18)	9(7,5-11)	12,68±3,7(10-29)	12(10-13)	<0,0001

Mann Whitney U test kullanılmıştır.

Tablo 14’de göre hastaların kognisyon durumları bakımından isim meyve ve hayvan sayı karşılaştırılması bulunmaktadır. İsim meyve sayısı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu normal olanların isim meyve sayısı ve hayvan sayısı kognisyon durumu bozuk olanlara göre yüksektir.

Tablo 15. Kognisyon durumuna göre hastaların saat çizme testinin karşılaştırılması

	Kognisyon		Toplam n(%)	p
	Bozuk n(%)	Normal n(%)		
Saat Çizme Test				
Bozuk	9a(22,5)	0b(0)	9(11,3)	<0,0001 ¹
Normal	31a(77,5)	40b(100)	71(88,8)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	

¹ pearson ki kare testi

Tablo 15 ‘te Hastaların kognisyon durumu ile saat çizme testi sonuç oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu bozuk hastaların %22,5’inin ve kognisyon durumu normal olan hastaların %0’ının saat çizme bozuktur ve bu iki oran arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Kognisyon durumu bozuk hastaların %77,5’inin ve kognisyon durumu normal olan hastaların tamamının (%100) saat çizme testi normaldir ve bu iki oran arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir.

Tablo 16. Kognisyon durumuna göre hastaların görsel işitsel test yanıt oranlarının karşılaştırılması

	Kognisyon		Toplam n(%)	p
	Bozuk n(%)	Normal n(%)		
Görsel İşitsel Testi GİSDT				
Bozuk	29a(72,5)	0b(0)	29(36,3)	<0,0001
Normal	11a(27,5)	40b(100)	51(63,7)	
Toplam	40(100)	40(100)	80(100)	

Pearson ki kare testi kullanılmıştır. Satır boyunca farklı harfler sütun oranları arasında istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir ($p<0,05$).

Tablo 16 ‘da kognisyon durumuna göre hastaları görsel işitsel test yanıt oranlarının karşılaştırılması yer almaktadır. Hastaların kognisyon durumu ile görsel işitsel testi sonuç oranları arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Kognisyon durumu bozuk hastaların %72,5’inin ve kognisyon durumu normal olan hastaların %0’ının görsel işitsel testi bozuktur ve bu iki oran arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Kognisyon durumu bozuk hastaların %27,5’inin ve

kognisyon durumu normal olan hastaların tamamının (%100) görsel işitsel testi normaldir ve bu iki oran arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir.

4.3 SERUM BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Tablo 17. Hastaların kognisyon durumlarının NFL ve GFAP ölçümleri bakımından karşılaştırılması

	Kognisyon				p
	Bozuk (n=40)		Normal (n=40)		
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	
NFL	236,297±167,03 (70,012-633,442)	143,95 (121,622-344,517)	181,603±102,944 (64,156-612,197)	151,63 (127,627-198,793)	0,7
GFAP	3,08±2,125 (0,998-8,659)	2,019 (1,5-4,229)	2,441±1,591 (0,532-9,296)	1,81 (1,561-2,883)	0,353

Mann Whitney U test kullanılmıştır.

Tablo 17’de hastaların kognisyon durumlarının NFL ve GFAP değerleri bakımından karşılaştırılması görülmektedir. NFL ve GFAP değerleri bakımından kognisyon durumu bozuk ve normal olan hastaların arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir (sırasıyla $p=0,7>0,05$ ve $p=0,353>0,05$).

Tablo 18. EEG’de fotosensitif reaksiyon olma ve olmama durumuna göre NFL ve GFAB değerlerinin karşılaştırılması

EEG’DE FOTOSENSİTİF REAKSİYON					
	Yok (n=69)		Var (n=11)		p
	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q1-Q3)	
NFL	214,372±145,529 (64,156-633,442)	150,524 (125,264-257,585)	174,936±103,097 (97,896-468,85)	145,585 (129,469-172,519)	0,685
GFAB	2,819±1,99 (0,532-9,296)	1,828 (1,543-3,694)	2,397±1,095 (1,282-4,945)	2,03 (1,717-2,764)	0,801

Mann Whitney U test kullanılmıştır.

Tablo 18’de EEG’de fotosensitif reaksiyon olma ve olmama durumuna göre NFL ve GFAB değerleri karşılaştırılmıştır. NFL değeri bakımından EEG’de fotosensitif reaksiyon olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,685>0,05$). Benzer şekilde GFAB değeri bakımından EEG’de fotosensitif reaksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,801>0,05$).

Tablo 19. Yaş ve hastalık süresi (yıl) ile NFL ve GFAB arasındaki ilişki

		Yaş	Hastalık Süresi (Yıl)
NFL	r	-0,007	-0,033
	p	0,954	0,77
	n	80	80
GFAB	r	-0,16	-0,197
	p	0,156	0,08
	n	80	80

r:Spearman’s rho korelasyon katsayısı

Tablo 19’da yaş ve hastalık süresi (yıl) ile NFL ve GFAB arasındaki ilişki incelenmiştir. NFL ile yaş ve hastalık süresi (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,954>0,05$ ve $p=0,77>0,05$). Benzer şekilde GFAB ile yaş ve hastalık süresi (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (sırasıyla $p=0,156>0,05$ ve $p=0,08>0,05$).

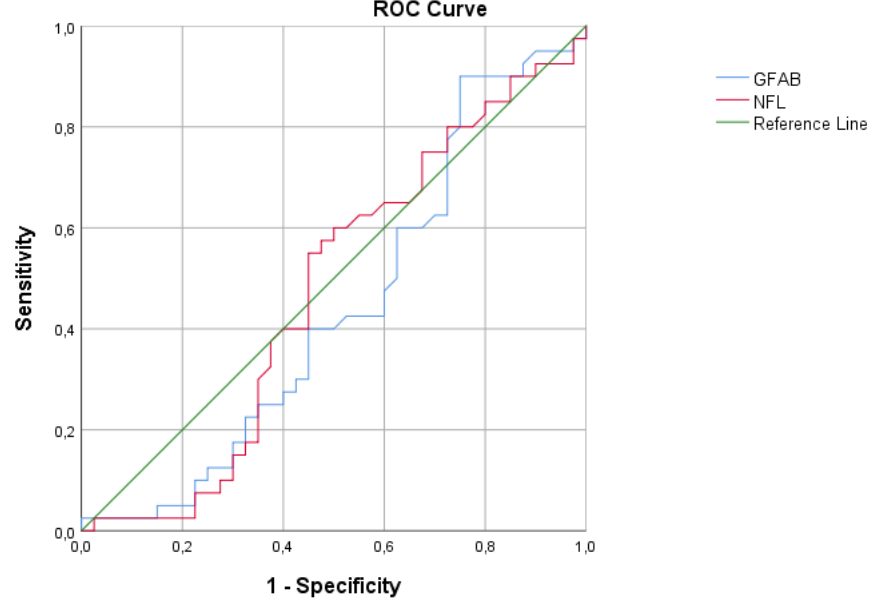
Tablo 20. Miyoklonik nöbet sıklığına göre NFL ve GFAB değerlerinin karşılaştırılması

miyoklonik nöbet sıklığı	N	Ort±SS (Min-Max)	Medyan (Q ₁ -Q ₃)	P
NFL				
Yok	54	199,402±131,889 (64,156-633,442)	144,222 (118-234,655)	0,456
Nadir	22	228,16±155,989 (92,536-612,197)	154,127 (132,648-235,298)	
Sık	4	232,198±194,149 (129,469-523,212)	138,055 (129,998-334,398)	
GFAB				
Yok	54	2,559±1,558(0,532-7,717)	1,81(1,565-3,346)	0,35
Nadir	22	3,132±2,494(1,111-9,296)	2,042(1,479-3,913)	
Sık	4	3,442±2,356(2,007-6,954)	2,403(2,095-4,789)	

Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.

Tablo 20’de miyoklonik nöbet sıklığına göre NFL ve GFAB değerlerinin karşılaştırılması yer almaktadır. NFL değeri bakımından nöbet sıklığına göre istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,456>0,05$). Benzer şekilde GFAB değeri bakımından miyoklonik nöbet sıklığına göre istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,35>0,05$).

4.4. SERUM BİYOBELİRTEÇ DÜZEY DEĞERLERİNİN JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALIĞINDA KOGNİTİF BOZUKLUK VARLIĞINI AYIRT EDİCİ PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ



Şekil 2. GFAB ve NFL’ye ait ROC eğrileri

Tablo 21. GFAB ve NFL değerlerine ait AUC değerleri

Test	AUC	Std. Hata	P	95% CI	
				Alt sınır	Üst sınır
GFAB	0,440	0,066	0,353	0,311	0,568
NFL	0,475	0,066	0,700	0,345	0,605

Tablo 21’e göre kognisyon durumunu ayırt etmede GFAB ve NFL kullanılacak birer belirteç değildirler. Çünkü her ikisinin de AUC değeri 0,5’ten küçüktür ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,353>0,05$ ve $p=0,700>0,05$).

5. TARTIŞMA

Epilepsi hastalarında davranışsal ve bilişsel bozukluk sıktır ve bu durum hastaların yönetiminde zorluğa sebep olmaktadır. Ayrıca beraberinde öğrenim başarısızlığı, ciddi entelektüel bozuklukları getirir. Özellikle çocuklarda zekâ geriliğinin önlenmesi açısından önemli iken yetişkinlerde epilepsi hastalarının kurumsallaştırılmasında ve yaşam kalitesi üzerinde bilişsel ve davranışsal semptomların varlığı önem arz eder. Doğrulanmış nöropsikolojik testlerin kullanımıyla bu tür bozuklukların dikkatlice değerlendirilmesi mümkündür. Yapılan çalışmalar bu zamana kadar göstermiştir ki, nöbetler tek başına dahil davranışsal ve bilişsel bozukluklara yol açabilmektedir. Davranışsal ve bilişsel bozukluklar; yüksek nöbet sıklığı, kontrol edilemeyen nöbet varlığı, kullanılan nöbet önleyici ilaçlar ve dozları, yapısal beyin hasarı olup olmaması ile ilişkilidir. Ayrıca epilepsi sendromlarına, nöbet türüne ve sıklığına göre de değişiklik gösterir. Sık nöbet varlığının düşük IQ performansına ve düşük nöropsikolojik test performansına neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle JTKN, status epileptikus ve absans nöbetler düşük kognitif performansla ilişkilendirilir. Davranışsal ve bilişsel bozukluklar epileptik ensefalopatilerde sık karşımıza çıkarken, IJE’lerde bu durum nadirdir. Epileptik ensefalopati, bilişsel bozulmanın esas olarak epileptik aktiviteden kaynaklı olduğu durumlar için kullanılan bir terimdir. Epileptik odağın lokalizasyonu bilişsel bozuklukların kapsamında belirleyicidir (134). JME genellikle benign özellikte kabul edilen %85-90’da tek nöbet önleyici ilaç ile kontrol sağlanabilen, belirgin bilişsel gerileme ve yapısal anormallikle ilişkilendirilmeyen bir epilepsi olarak kabul edilse de nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmalarda JME hastalarında frontal lob disfonksiyonu olduğu, gelişmiş görüntüleme teknikleri ve otopsi çalışmaları ile de frontotalamik devreyi öncelikli olarak içeren çok bölgeli serebral disfonksiyon kanıtları gösterilmiştir (102). Genelde idiopatik epilepsi hastalarında bilişsel bozukluklar gözardı edilir. Sublinik bilişsel disfonksiyonlar bireylerin yaşam kalitesi, akademik ve sosyal hayatlarında olumsuzluklara neden olur. Bu yüzden JME hastalarında bilişsel bozuklukların incelenmesi etkilenen alanların saptanması ve etkilenmenin derecesini etkileyecek faktörlerin tespiti önem arz eder (102). JME hastalarının zekâ düzeyleri genellikle orta düzeyde olsa da kavram oluşturma, soyut

akıl yürütme, bilişsel hız, planlama organizasyon gibi çeşitli bilişsel alanlarda bozukluklar sıktır. Yürütücü işlevleri açıklamak gerekirse; dikkat, karmaşık düşünceler oluşturma ve uygun davranışlar sergileme gibi çeşitli bilişsel yetiler için gerekli olan üst düzey süreçlerdir ve bunun için frontal lobun sağlıklı işleyişi gerekir. JME popülasyonunda yapılan çalışmalar göstermektedir ki yürütücü fonksiyonlar seçici olarak bozulmuştur. Yürütücü işlev bozukluğunun daha yüksek psikiyatrik semptom sıklığı ve daha sık nöbetlerle de ilişkili olabileceği söylenmektedir (135). Yürütücü işlev bozukluğu nedeni ile JME hastaları impulsiviteye ve risk alma davranışlarına eğilimli olabilmektedir. Prefrontal korteks gibi dürtü kontrolü ve davranış düzenlenmesinde rol oynayan beyin bölgelerinde anormallikler görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiş olup bu alanların etkilenmesiyle ilişkili olarak JME hastalarında duygusal dengesizlik, dürtüsellik, disiplin eksiklikleri gibi kişilik bozuklukları görülür. Genelde olumsuz ve dürtüsel kararlar almaya yatkın olmaları sosyal uyumlarını etkiler (136). Çalışmalarda, JME hastalarının iş ve aile ilişkilerinde daha kötü sosyal uyum gösterdikleri, dürtüsellüğün dışında daha yüksek nöbet sıklığının bu durumla ilişkili olduğu da söylenmektedir. Epilepsi tedavisinde nöbetlerin ötesine geçmek ve psikososyal yönleri ele almak hastanın yaşam kalitesi ve sosyal uyumu açısından önemlidir (137).

JME'li hastalarda hafıza ve öğrenme, sözel ve görsel uzamsal alanlarda etkilenme vardır, kısa ve uzun hafızada bozulmalar gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi aksini söyleyen çalışmalar da vardır. Görsel-uzamsal yeteneklerde ciddi etkilenmeler görülmediği düşünülmektedir. Bu çelişkili durum sendromik çeşitliliğe bağlanmaktadır. Fonolojik işlevle ilgili fonemik ve anlamsal akıcılıkta bozulmalar bildirilmiş olup ilaç etkilerinin dahil olabileceği düşünülmekle birlikte henüz spesifik olarak bu durum ele alınmamıştır. JME'li hastalarda anlamsal bilgi ve akıl yürütme genellikle etkilenmiştir. İşlem hızı ve becerilerde de etkilenme mevcuttur. Özetlemek gerekirse, JME hastalarında ortalama bir genel zekâ olsa da yürütücü işlevler, işlem hızı ve sözel üretkenlikte belirgin zorluklar yaşanır, görsel-uzamsal yetenekler genelde korunmuş olup, öğrenme ve hafızadaki değişimler hastaya göre değişebilmektedir. (105). Biz de çalışmamızda literatürle benzer şekilde dikkat, bellek (hafıza ve öğrenme), yürütücü işlevler şeklinde 3 bilişsel alanı değerlendiren 9 nörokognitif

testten oluşan bir batarya oluşturduk. Test bataryasını oluştururken literatürle benzer JME hastalarının belirgin etkilenme gösteren bilişsel alanlarını değerlendiren uygun sayıda ve doğru testlerle hastaları değerlendirmeyi amaçladık. Testlerin çok sayıda olması, hasta uyumu ve isteği, yeterli süre ile birlikte uygun sakin sessiz mekân gerektirmesi, uygulayıcının testler konusunda tecrübe durumu göz önünde bulundurularak uygun şartların oluşmasını sağlamaya çalıştık. Öncelikle JME tanılı hastalara WAIS zekâ testi ile IQ değerlendirmesi yaptıktan sonra IQ değeri 75 ve üstünde olan hastalara yaklaşık 90 dakika süren bu bataryayı uygulayarak kognisyonu sağlam ve bozuk olmak üzere iki grup oluşturduk. Kognisyonu sağlam olan grup için yapılan testlerde tüm testleri norm değerler ve puantaj tablolar ile değerlendirerek normal aralıkta kabul ettiğimiz ya da en fazla bir testte bozukluk saptanan hastaları dahil ettik.

Çalışmamızda kognisyonu bozuk olan grupta yapılan testlerde literatürle uygun olarak daha çok ön planda dikkat ve yürütücü işlevler alanlarında etkilenme izlendi. Çalışmamızda yürütücü işlev değerlendirme skalasında yer alan Stroop test süre karşılaştırmasında kognisyonu bozuk olan grupta toplam süreler anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. JME hastalarında frontal lob işlevlerinin ön planda etkilendiği bilinmekte olup bu durum literatürle uyumludur. Stroop görevi esnasında inferior frontal girus, anterior singulat korteks, pre-supplementer motor alan (SMA) aktif hale gelir bu bölgeler aynı zamanda JME'deki nöbet mekanizmaları ile de ilişkilidir. SMA alandaki yapısal bağlantıdaki farklılıkların (bölgeyle ilişkili yollarda lif yoğunluğunun azalması, gri madde hacimde azalma) JME'ye özgü olabileceği düşünülmektedir ve mikro yapıdaki bu değişiklikler miyoklonik nöbetlerle de ilişkilidir. Bilişsel impulsivite yani yanıt engelleme ve karar verme süreçlerini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, Stroop test otomatik bir yanıtın bastırılmasını engellemeye çalışması ve yeni bir kuralın uygulanması için karar verme sürecini içermesi nedeni ile tercih edilmiş ve bu yetinin JME hastalarında bozulduğu gösterilmiştir (138). İz sürme testinde çalışmamızda tamamlama sürelerinde kognisyonu bozuk olan grupta anlamlı fark saptanmış olup süre puanı açısından bu kötü performans JME'de psikomotor hız, dikkat toplamadaki yavaşlama ile ilişkili olabilir ve literatürle benzer bulunmuştur (3,139). İz sürme testi bilişsel esneklik, dikkat düzenleme ve motor hız

gibi birçok bilişsel alanı değerlendirebilen bir test olup özellikle B formunun medial frontal ve sol dorsolateral bölgelerde belirgin aktivite gösterdiği söylenmektedir (140). Çalışmamızda sözel akıcılık testlerinde, isim-meyve ve hayvan adlandırma testlerinde de kognisyonu bozuk olan grupta anlamlı fark saptanmıştır. Bu zayıf sonuçları literatürde destekleyen çalışmalar vardır ve daha geniş çaplı işlevsel hasar ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır (141). Hafıza testlerinden sözel bellek süreç testleri ve WMS testlerindeki kognisyonu bozuk olan gruptaki düşük performans literatürle benzerdir (141,142).

Görsel mekânsal işlevlerin görsel tarama, dikkat fonksiyonu ölçmek amacıyla yaptığımız işaretleme testi sonuçlarına göre kognisyonu bozuk olan grupta ölçtüğümüz görsel seçicilik, görsel-motor tepki hızı, dikkat işlevlerinde etkilenme saptanmıştır. Literatürde de JME’de dikkat eksikliği ve planlama gibi bozulmaların olabileceği bildirilmiştir (141,143).

Çalışmamızda 40 kognisyonu sağlam ve 40 kognisyonu bozuk olarak gruplandığımız 80 JME hastasında iki grup arasında cinsiyet, medeni durum ve sigara kullanımda anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalık başlangıç yaşı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte ortalama 15-16 yaş olarak bulunmuştur. Bu 80 hastada %67,5 ile kadın hakimiyeti vardır. Kognisyonu normal olan hastaların yaşı bozuk olan gruptan daha yüksek olduğu ve eğitim düzeyinin kognisyonu sağlam olan grupta daha iyi olduğu görülmüştür. Literatürde bilişsel değerlendirmenin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ilişkisi ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte anlamlı bir etki bulunmadığını ifade eden çalışmalar vardır (102).

Çalışmamızdaki JME’li hastalarda kadın hakimiyeti mevcut olup literatürde kadın erkek oranı genelde eşit olduğu ancak bazı çalışmalarda kadın hakimiyeti olabileceği söylenmektedir (20). Yüksek eğitim düzeyi çalışmamızda kognisyonu sağlam grupla ilişkili saptanmıştır. Bilişsel rezerv göstergeleri olan kelime bilgisi ve eğitim yılı bilişsel işlev düzeyleriyle ilgili olabileceğini, yüksek bilişsel rezervli bireylerin düşük bilişsel rezervli kişilere kıyasla performanslarını daha iyi savunabildiğini savunan çalışmalar vardır. Beynin nörobiyolojik bozulmalara yanıt

olarak daha az etkilenebilir beyin ağlarını kullanarak telafi etmeye çalıştığını öne süren modeller daha yüksek eğitim düzeyine veya daha fazla bilgiye sahip bireylerin bilişsel işlevde klinik seviyelere ulaşmayı engelleyebileceğini savunmaktadır. Düşük rezervli bireyler ise yetişkinliğe daha düşük bir bilişsel performans seviyesi ile başladıkları için işlevlerin klinik olarak patolojik kabul edilen eşik seviyelerin altına daha hızlı düşeceği savunulur. Eğitimin yaşam boyu bilişsel işlev ve günlük yaşam becerileri üzerinde kalıcı bir etkisi olduğu görüşü vardır (144). Eğitimin artırılmasının bilişsel bozuklukların önlenmesine yönelik bir strateji olarak desteklenmesi gerektiğini savunan çalışmalar vardır (141). 27 JME hastası ve 27 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada sözel görsel bellek, frontal işlev, dikkat, IQ skoru, duygu durumu ve dermografik özellikler değerlendirilmiş bu çalışmada bilişsel performansta kontrol grubuna göre düşük performans saptanmış yaş, eğitim, cinsiyet, IQ puanlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada hastalık özelliklerinden sadece hastalık süresi bilişsel performansla ilişkili saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda kognisyonu bozuk olan hastaların IQ seviyelerinin kognisyonu normal olanlardan düşük olduğu izlenmiştir. Literatürde bu sonucu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Yüksek IQ'nun JME hastaların daha etkili strateji geliştirmesi sayesinde yürütücü işlev performansını normale yakın tutarak telafi edici stratejilerle bazı bilişsel zorlukların üstesinden gelmeye yardımcı olabileceği düşünülse de IQ 'nun koruyucu bir faktör olduğuna dair yeterli güçlü bir kanıt yoktur ve bilişsel işlev bozukluk üzerinde bağımsız bir faktör olarak görülmektedir (105).

Çalışmamızda hastalık süresi ile ilgili kognisyonu sağlam ve bozuk gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında hastalık süresi ile bilişsel fonksiyonların ilişkili olabileceğini söyleyen çalışmalar vardır (3). İlişkili olmadığını savunan çalışmalar da vardır. Her biri 40'ar hastadan oluşan JME, TLE, FLE ve sağlıklı kontrolden oluşan 4 grupta IQ ölçümü normal olan hastalarda Wisconsin kart sıralama testi ve kelime akıcılığı testleri kullanılarak yapılan çalışmada JME hastalarında frontal lob disfonksiyonu kanıtlanırken doğrusal regresyon analizi sonucunda bilişsel bozukluklar ile hastalık süresi, nöbet sıklığı, tedavi ve nöbet tipleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (4). Başka bir çalışmada; JME hastalarının yönetici işlevlerinin farklı yönlerindeki bozulmaları

kavramsallaştırma, zihinsel esneklik, motor programlama, inhibitör kontrol gibi detaylandırılmış olup, hastalık süresi ile bu bozulmalar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken nöbet önleyici ilaçlarla ilgili bir fark bulunmamıştır (135).

Çalışmamızda 80 JME hastası levetiresetam, lamotrijin, topiramet, valproik asit kullanmaktayken sadece bir hasta klobozam kullanıyordu. Kognisyonu sağlam olan grup ile bozuk olan grup arasında ilaçların kullanımında bir fark bulunmadı ancak kullanılan ilaç dozları ile ilişkili valproik asit dozajı bakımından fark anlamlı saptanmış olup kognisyonu bozuk olan grupta ilaç miktarı daha yüksek bulundu. Bu sonuç literatürle uyumlu olup, yapılan bir çalışmada JME hastaları daha düşük dozlarda VPA alan ve iyi nöbet kontrolü olan hastalar ve yüksek dozda (>1000 mg) VPA alan orta ve kötü nöbet kontrolü olan hastalar olarak iki gruba ayrılmış ve yüksek doz VPA alan grupta bilişsel performans daha kötü sonuçlar göstermiştir. VPA dozu ve nöbet kontrolünün bilişsel performans ve kişilik özellikleri üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (145). Literatüre bakıldığında, sodyum valproat kullanımını çeşitli bilişsel görevlerde daha kötü performansla ilişkili olabileceği söylenmiştir ancak bu durumun daha yüksek dozda valproat kullanan hastaların daha yüksek nöbet sıklığına sahip olması nedeniyle mi yoksa, daha kötü yürütücü performansın epilepsi şiddetiyle mi, ilaçlarla mı yoksa her ikisiyle mi ilişkili olduğu belirsizdir (105). Valproik asiti az bilişsel yan etki gösteren bir ilaç olarak savunan çalışmalar da vardır bu çalışmada; lamotrijin, valproik asit, levetiresetam, gabapentin, psikiyatrik ve bilişsel yan etki açısından daha tolere edilebilir olduğu, lamotrijinin uyarıcı, anksiyolitik ve antidepresan etkisi ve valproatın anksiyolitik, yatıştırıcı ve antimanik özellikleri ile hatta hasta yönetiminde yardımcı ilaçlar olabileceği savunulmaktadır. Aynı çalışmada topiramatin psikomotor yavaşlama, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu, kelime bulma güçlüğü, dil ve hafıza sorunları gibi bilişsel problemlere yol açabileceği bildirilmiş, valproik asite göre kısa süreli hafızada anlamlı düşüşe neden olabileceği belirtilmektedir (146). Yine benzer şekilde topiramatin valproik asite kıyasla bilişsel işlev üzerinde daha olumsuz etkileri olduğunu savunan çalışmalar vardır (147). Levetiresetamla ilgili yapılan çalışmalar, hatırlama ve dil yeteneği gibi bilişsel işlevlerde iyileşmelerle ilişkili olabileceğini gösterirken sosyal

işlevlerde olumsuz yanıt ve sinirlilik, ajitasyon gibi yan etkiler nedeni ile davranışsal değişiklikler açısından daha çok incelenmesi gerektiğini savunmaktadır (148).

Çalışmamızda nöbet sıklığı, miyoklonik nöbetlerin sıklığı, dalma şeklinde nöbetlerin eklenip eklenmediği ve son 1 yılda JTK nöbet geçirilip geçirilmediği geçirildiyse kaç nöbet olduğu kaydedilmiş olup kognisyon durumuna göre nöbet sıklıkları ile ilgili anlamlı bir fark bulunmamıştır. JTK nöbet geçirenlerin de %13'ünde uykusuzluk saptanmış, %20'de ilaç atlama saptanmıştır. Uykusuz kalma ve ilaç atlamanın tamamı kognisyonu bozuk olan grupta izlenmiştir. Yürütücü işlev bozukluğu olan JME hastaların daha riskli karar verme olasılıkları yüksektir, risk altında karar verme özellikle tedavi kararları ve uzun vadeli tıbbi tedaviye uyum açısından önemlidir. Tepki inhibisyonu ve özdenetim eksikliği de gösterilmiş olan bu hastalarda tedaviye uyum, yaşam tarzı değişiklikleri gibi davranışlar sürdürülemeyebilir (149). Literatüre bakıldığında nöbet sıklığının bilişsel bozukluklarda potansiyel bir moderatör olabileceği ancak nöbet sıklıkları ile ilgili verilerin çok az çalışmada raporlandığı söylenmektedir. Yani nöbet sıklığının bilişsel bozukluklardaki etkisini açıklamak için daha çok veri ve çalışmaya ihtiyaç vardır (138). JME hastalarında bilişsel bozukluklarla nöbet sıklığı arasında anlamlı ilişki saptamayan çalışmalar mevcuttur (4).

Çalışmamızda EEG'de fotosensitif reaksiyon ile ilgili kognisyon bozuk ve sağlam iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda fotosensitivite ve göz kapama reaksiyonu gibi özellikler iz sürme testi B formu gibi bilişsel esneklik, görsel-motor koordinasyon, işlem hızı gerektiren testlerde kötü performansla ilişkilendirilmiş olup, fotosensitivite gibi refleks özelliklerin JME hastalarında nöbet kontrolünü zorlaştırabileceği, nöbet sıklığı ile kognitif performans üzerinde olumsuz etki yaratabileceği söylenmektedir. Fotosensitivite ve göz kapama reaksiyonu olan JME hastalarında yapılan fMRI çalışmalarıyla bilişsel görevler sırasında motor sistem ile fronto-parietal ağlar arasında artmış bağlantırlık olması varsayılan mod ağı deaktivasyon azalması ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu reaksiyonlar geniş epileptojenik ağlarla ilişkili olup frontal lob işlev bozukluğuna dolayısıyla yönetici işlev ve kognitif performansta bozulmaya katkıda bulunabilir

(139). EEG bulguları ile JME hastalarındaki bilişsel etkilenmenin ilişkisini araştıran bir çalışmada sadece bir hastada fotoparoksizmal yanıt izlenmiş, fotoparoksizmal yanıtın fotosensitivite ile ilişkili olabileceği ancak bilişsel etkilenme üzerindeki etkisi aynı çalışmada sadece bir hastada olmasından dolayı detaylandırılmamıştır. Ayrıca aynı çalışmada JME hastalarında frontal lob bilişsel işlevler etkilenmiş bulunmuş ve bu etkiler EEG’de uzun süreli jeneralize deşarjlar gösteren hastalarda belirgin izlenmiştir (142). Bizim çalışmamızda da 80 hastadan sadece 11 hastada EEG de fotosensitif reaksiyon izlendi, bu hastaların tamamı göz kapalı periyotta ve 3.5-4 Hz frekansında jeneralize diken-çoklu diken dalgalar izlenmiş olup reaksiyon öncesi verilen IFS Hz frekansı hepsinde farklı idi, fotosensitif reaksiyonun kognisyonla ilişkisi ile ilgili yapılan çalışma literatürde çok az olmakla birlikte bizim çalışmamızda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son yıllarda kan biyobelirteçlerinin nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkların tanı ve ayırıcı tanılarında kullanımı artan bir araştırma konusudur. Epilepsili hastalarda bilişsel fonksiyonların değerlendirmesine katkı sağlayacak biyobelirteçlerle ilgili araştırmalar sınırlıdır. Epilepsili yetişkinlerde bilişsel bozuklukların teşhisi için fikir birliğine dayalı bir değerlendirme yönteminin olmaması, kullanılan ilaçların ve sık nöbetlerin bilişsel işlev üzerindeki etkileri nedeniyle bu hastaların bilişsel işlev değerlendirmelerinin zor olması gibi nedenlerle bu hastalarda bilişsel fonksiyonları değerlendirecek biyobelirteçlerin araştırılması önemlidir. Yapılan çalışmalarda NFL ve GFAP seviyeleri nöroaksonal hasarın bir belirteci olduğu serumda ve BOS da artış gösterdiği belirtilir. NFL ve GFAP sırasıyla miyelinli aksonlarda ve astrositlerde yüksek oranda belirtilen nöronal sitoplazmik proteinlerdir. NFL ve GFAP ile ilgili yapılan çalışmalarda plazma NFL ve GFAP’ın epilepsi tanısında yardımcı biyobelirteçler olabileceği, özellikle genç yetişkinlerde epilepsi kaynaklı nöronal hasarın bir göstergesi olabilecekleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada yaşla artması beklenen yüksek NFL seviyelerinin gençlerde daha sık görülmesi bu artışın yaşa bağlı değil epilepsiye bağlı olabileceğini göstermiştir (150,151). NFL demans, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz ve inme gibi durumlarda beyin hasarını göstermek amaçlı kullanılan bir biyobelirteç olması yanısıra status epileptikus, tonik-klonik

nöbetler sonrasında artabilir. İlaça dirençli epilepsi hastalarında da serum düzeylerinde artışla ilişkilendirilen çalışmalar vardır (9,111). GFAP astrosit aktivasyonu ile ilgili olup, glioblastoma, travmatik beyin hasarında GFAP artışları bildirilmiştir, erken evre Alzheimer demansın tespitinde yararlı olabileceğini düşünen çalışmalar da vardır. GFAP'ın epilepsi ile ilgili yapılan çalışmaları çok az olmakla birlikte nöbetlerden sonra yükselebileceğini söyleyen çalışmalar vardır (9,113–115). Biz de çalışmamızda JME hastalarında kognisyonu bozuk olan ve sağlam olan hastalar arasındaki NFL ve GFAP değerlerinin karşılaştırılmasını amaçladık. Bu şekilde NFL ve GFAP değerlerinin JME hastalarında kognisyonun bir belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını öğrenmek istedik. Çalışmamızda serum NFL ve GFAP değerleri kognisyonu bozuk olan grupta sağlam olana göre serum düzeyleri daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda yaş, hastalık süresi, miyoklonik nöbet sıklığı ve EEG de fotosensitif reaksiyon varlığı ile NFL ve GFAP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında NFL'nin bilişsel işlevlerde bir potansiyel araç olup olamayacağını araştırmak amacıyla yapılan 38 epilepsi hastasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, epilepsi hastalarında serum NFL seviyeleri ve NFL 'nin bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkisi incelenmiştir. Epilepsi hastaları ve kontrol grup arasında serum NFL seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır, ancak serum NFL seviyelerinin bilişsel test skorlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada serum NFL seviyeleri ile nöbet sıklığı ve ilaç sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (150). Literatürde bakıldığında epilepsinin NFL ve GFAP ile ilişkisi ilgili kısıtlı veri olmakla birlikte serum düzeylerinin yaşa duyarlı olabileceği ancak epilepsiye bağlı süreçlerin bu ilişkiyi etkileyebileceği düşünülmektedir, hastalık süresinden ziyade nöbet sıklığı ve şiddeti ile biyobelirteç düzeyleri ilişkilendirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda son 6 ayda JTK nöbet geçiren hastalar alınmamış olup genel olarak nöbet kontrolü iyi olan popülasyondan oluşmaktaydı.

Çalışmamızda kognisyonu bozuk olan grupta literatürle benzer şekilde bilişsel değerlendirmelerde yürütücü fonksiyon ve dikkat alanlarında anlamlı etkilenme ve yine literatürle benzer şekilde kognisyonu bozuk olan grupta yüksek VPA kullanım ilişkisi saptadık. Yapılan ROC analizine göre kognisyon durumunu ayırt etmede NFL

ve GFAP'ı kullanılacak bir biyobelirteç olarak saptayamadık. Çalışmamız kesitsel kısa sürede tamamlanmış ve çalışma öncesi yapılan güç analizi ile belirlenmiş minimum örneklem sayısı olan 80 hasta ile yapılmış olup kontrol grubumuz yoktur. Ayrılan araştırma bütçesi nedeniyle kısıtlı sayıda kit olması daha fazla katılımcı sağlamamızı engellemiştir. Kognitif bozukluklar uzun vade takiplerde fark edilebilir, bu yüzden biyobelirteç ile arasındaki ilişkinin anlaşılmasını bu kısa süre zorlaştırmış olabilir. Daha çok hasta ile aynı hasta popülasyonuna daha uzun vadede yapılacak çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır. Ayrıca günümüzde hala daha epilepsi hastaları için bilişsel bozuklukların tespitinde fikir birliğine dayalı bir değerlendirme yönteminin olmaması daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunun da göstergesidir.

6. SONUÇ

Juvenil Miyoklonik Epilepsi, IJE kapsamında yer alan yapısal anormallik ve bilişsel gerileme olmaması nedeniyle ve vakaların çoğunda tek bir nöbet önleyici ilaçla nöbet kontrolü sağlayabilmesi nedeniyle benign bir epilepsi olarak kabul edilir. Görüntüleme ve otopsi çalışmaları ile yürütücü işlevler ve üst düzey bilişsel süreçler için kritik öneme sahip frontotalamik devrede disfonksiyon olduğu gösterilmiştir. Bu durumun yaratacağı subklinik bilişsel bozukluklar akademik, mesleki ve sosyal yaşamı olumsuz etkileyeceği için erken tanı, müdahale önemlidir ve JME hastaları için bilişsel değerlendirmeler rutin takibin bir parçası olmalıdır. Bu anlamda rutin takibi kolaylaştıran, kolay uygulanabilirliği olan, güvenli sonuçlar veren yardımcı tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmaların yapılması önemlidir. Bu çalışmalar aynı zamanda etkilenen bilişsel alanları belirleyerek hastalığın daha iyi anlaşılmasını bu sayede hastaların nöropsikolojik gelişimine de odaklanarak daha etkili yönetim stratejileri geliştirilmesine de katkı sağlar.

Çalışmamızda her hastanın IQ seviyesini ölçerek IQ 75 ve üzerinde olan hastalara uyguladığımız 3 alanda (dikkat, hafıza/öğrenme, yürütücü fonksiyonlar) 9 testten oluşan kapsamlı bir batarya sonucunda; kognisyonu bozuk olan grupta dikkat ve yürütücü fonksiyon alanlarında görülen düşük performans önceki çalışmaları

doğrular niteliktedir. Çalışmamızın sonuçlarında düşük eğitim düzeyi, düşük IQ ve yüksek doz valproik asit kullanımı JME hastalarında kognitif bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Nöbet sıklıkları ile kognisyon arasında anlamlı bir ilişkilendirme yapılamadı ancak JTKN geçiren hastaların ilaç atlama ve uykusuz kalma davranışlarının tamamı kognisyonu bozuk olan grupta izlenmiştir.

Çalışmamızda Serum NFL ve GFAP düzeylerinin kognisyon durumunu belirlemede bir biyobelirteç olarak kullanılmasına yönelik anlamlı sonuçlar alamadık. Kognitif bir belirteç olarak kullanılmaya yönelik daha fazla katılımcı ile daha kapsamlı çalışmalar yapılması aydınlatıcı bilgiler sunabilir.

JME hastalarında bilişsel değerlendirmeler ile ilgili çalışmalar mevcuttur ancak bilişsel özelliklerin EEG özellikleri ve serum biyobelirteçleri ile ilişkilendiren çalışma çok bulunmamaktadır. Bu anlamda çalışmamızın literatüre katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive Dysfunction in Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) – A Tertiary Care Center Study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021 Jan;24(1):40–50.
2. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997 Oct;10(4):243–6.
3. Kim SY, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive Impairment in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*. 2007;3(2):86.
4. Piazzini A, Turner K, Vignoli A, Canger R, Canevini MP. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Apr 28;49(4):657–62.
5. Jovic N. Frontal lobe dysfunctions in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *J Pediatr Epilepsy*. 2015 Jul 17;01(02):077–85.
6. Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L, Tuchscherer VN, Morton J, Sheth RD, et al. Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1210–9.
7. O’Muircheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, Kumari V, Symms MR, Thompson P, et al. Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain*. 2012 Dec;135(12):3635–44.
8. Zhong C, Liu R, Luo C, Jiang S, Dong L, Peng R, et al. Altered Structural and Functional Connectivity of Juvenile Myoclonic Epilepsy: An fMRI Study. *Neural Plast*. 2018;2018:1–12.
9. Akel S, Asztely F, Banote RK, Axelsson M, Zetterberg H, Zelano J. Neurofilament light, glial fibrillary acidic protein, and tau in a regional epilepsy cohort: High plasma levels are rare but related to seizures. *Epilepsia*. 2023 Oct 19;64(10):2690–700.
10. Falco-Walter J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020 Dec 5;40(06):617–23.

11. Shorvon SD. The causes of epilepsy: Changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1033–44.
12. Genton P, Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013 Jul;28:S2–7.
13. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5-Year Prospective Study. *Epilepsia*. 1994 Mar 28;35(2):285–96.
14. Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J*. 2003 Feb 1;79(928):78–80.
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676–85.
16. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. <scp>ILAE</scp> classification of the epilepsies: Position paper of the <scp>ILAE</scp> Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr 8;58(4):512–21.
17. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. <scp>ILAE</scp> classification of the epilepsies: Position paper of the <scp>ILAE</scp> Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr 8;58(4):512–21.
18. Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J*. 2003 Feb 1;79(928):78–80.
19. Gilliam F, Steinhoff BJ, Bittermann HJ, Kuzniecky R, Faught E, Abou-Khalil B. Adult myoclonic epilepsy: A distinct syndrome of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2000 Oct 10;55(7):1030–3.
20. Amrutkar C V., Riel-Romero RM. Juvenile Myoclonic Epilepsy. 2024.
21. Gram L, Alving J, Sagild JC, Dam M. Juvenile myoclonic epilepsy in unexpected age groups. *Epilepsy Res*. 1988 Mar;2(2):137–40.
22. Joensen P. Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand*. 1986 Aug;74(2):150–5.

23. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy: review. *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):147–53.
24. Haki C, Gümüştas OG, Bora İ, Gümüştas AU, Parlak M. Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2007 Jun;16(4):287–95.
25. Bernasconi A. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2003 Nov 1;126(11):2447–54.
26. Gilsoul M, Grisar T, Delgado-Escueta A V., de Nijs L, Lakaye B. Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Front Cell Neurosci*. 2019 Sep 27;13.
27. Blumenfeld H. Cellular and Network Mechanisms of Spike-Wave Seizures. *Epilepsia*. 2005 Nov 18;46(s9):21–33.
28. Koepp MJ. Juvenile myoclonic epilepsy - a generalized epilepsy syndrome? *Acta Neurol Scand*. 2005 Dec;112(s181):57–62.
29. Assenza G, Lanzone J, Dubbioso R, Coppola A, Boscarino M, Ricci L, et al. Thalamic and cortical hyperexcitability in juvenile myoclonic epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2020 Aug;131(8):2041–6.
30. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006 May 1;129(5):1269–80.
31. Panayiotopoulos CP, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: An autosomal recessive disease. *Ann Neurol*. 1989 May 8;25(5):440–3.
32. Serratosa JM, Delgado-Escueta A V., Medina MT, Zhang Q, Iranmanesh R, Sparkes RS. Clinical and genetic analysis of a large pedigree with juvenile myoclonic epilepsy. *Ann Neurol*. 1996 Feb 8;39(2):187–95.
33. Delgado-Escueta A V., Greenberg D, Weissbecker K, Liu A, Treiman L, Sparkes R, et al. Gene Mapping in the Idiopathic Generalized Epilepsies: Juvenile Myoclonic Epilepsy, Childhood Absence Epilepsy, Epilepsy with Grand Mai Seizures, and Early Childhood Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 1990 Sep 5;31(s3).

34. Greenberg DA, Delgado-Escueta A V., Widelitz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, et al. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet.* 1988 Sep 5;31(1):185–92.
35. Saint-Martin C, Gauvain G, Teodorescu G, Gourfinkel-An I, Fedirko E, Weber YG, et al. Two novel *CLCN2* mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mutat.* 2009 Mar;30(3):397–405.
36. Pal DK, Durner M, Klotz I, Dicker E, Shinnar S, Resor S, et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev.* 2006 Mar;28(2):92–8.
37. Delgado-Escueta A V., Koeleman BPC, Bailey JN, Medina MT, Durón RM. The quest for Juvenile Myoclonic Epilepsy genes. *Epilepsy & Behavior.* 2013 Jul;28:S52–7.
38. Bailey JN, de Nijs L, Bai D, Suzuki T, Miyamoto H, Tanaka M, et al. Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *New England Journal of Medicine.* 2018 Mar 15;378(11):1018–28.
39. Schulz H, Ruppert A, Zara F, Madia F, Iacomino M, S. Vari M, et al. No evidence for a *BRD* 2 promoter hypermethylation in blood leukocytes of Europeans with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2019 May 4;60(5).
40. Intestinal-Cell Kinase and Juvenile Myoclonic Epilepsy. *New England Journal of Medicine.* 2019 Apr 18;380(16).
41. Pedersen SB, Petersen KA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand.* 2009 Jan 29;97(3):160–3.
42. Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2009 Oct;
43. VIJAI J, CHERIAN PJ, SYLAJA PN, ANAND A, RADHAKRISHNAN K. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands. *Seizure.* 2003 Oct;12(7):490–6.

44. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006 May 1;129(5):1269–80.
45. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, de Weerd A, Beniczky S. Chronodependency and provocative factors in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013 Jul;28:S25–9.
46. da Silva Sousa P, Lin K, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2005 Jul;14(5):340–6.
47. Su Y, Izumi T, Kitsu M, Fukuyama Y. Seizure Threshold in Juvenile Myoclonic Epilepsy with Graves Disease. *Epilepsia*. 1993 May 28;34(3):488–92.
48. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta A V., Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: From founder's observations to current trends. *Epilepsy & Behavior*. 2013 Jul;28:S87–90.
49. Rubboli G, Beier CP, Selmer KK, Syvertsen M, Shakeshaft A, Collingwood A, et al. Variation in prognosis and treatment outcome in juvenile myoclonic epilepsy: a Biology of Juvenile Myoclonic Epilepsy Consortium proposal for a practical definition and stratified medicine classifications. *Brain Commun*. 2023 May 2;5(3).
50. Panzica F, Rubboli G, Franceschetti S, Avanzini G, Meletti S, Pozzi A, et al. Cortical myoclonus in Janz syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2001 Oct;112(10):1803–9.
51. Chaitanya V. Amrutkar; Rosario M. Riel-Romero. Juvenile Myoclonic Epilepsy.
52. Michelle Bureau Pierre Genton Antonio V. Delgado-Escueta MCDRGCATPTPW. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* - 6th ed.
53. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5-Year Prospective Study. *Epilepsia*. 1994 Mar 28;35(2):285–96.

54. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: A clinical and sleep EEG study. *Seizure*. 2001 Jul;10(5):374–8.
55. 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 Mar;18(2):94–9.
56. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000 Mar;9(2):108–11.
57. Baykan-Kurt B, Gökyiğit A, Parman Y, Kinay D, Gürses C. Eye Closure Related Spike and Wave Discharges: Clinical and Syndromic Associations. *Clinical Electroencephalography*. 1999 Jul 1;30(3):106–10.
58. Atakli D, Sözüer D, Atay T, Baybas S, Arpacı B. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1998 Feb;7(1):63–6.
59. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile Myoclonic Epilepsy: Factors of Error Involved in the Diagnosis and Treatment. *Epilepsia*. 1991 Oct 5;32(5):672–6.
60. CP Panayiotopoulos. Review The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.
61. Ferlazzo E, Trenite DKN, Haan GJ de, Felix Nitschke F, Ahonen S, Gasparini S, et al. Update on Pharmacological Treatment of Progressive Myoclonus Epilepsies. *Curr Pharm Des*. 2018 Feb 9;23(37):5662–6.
62. Gilliam F, Steinhoff BJ, Bittermann HJ, Kuzniecky R, Faught E, Abou-Khalil B. Adult myoclonic epilepsy: A distinct syndrome of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2000 Oct 10;55(7):1030–3.
63. Sadleir LG. Familial Adult Myoclonic Epilepsy. *Arch Neurol*. 2012 Apr 1;69(4):474.
64. Oguni H. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures, also known as Doose syndrome: Modification of the diagnostic criteria. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022 Jan;36:37–50.
65. canan aykut bingöl kadriye ağan. juvenil myoklonik epilepsi. In 2018. p. 404.
66. Karlovassitou-Koniari A, Alexiou D, Angelopoulos P, Armentsoudis P, Dimitrakoudi E, Delithanasis I, et al. Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol*. 2002 Apr 1;249(4):396–9.

67. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*. 2008 Feb 19;70(8):607–16.
68. Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Marton R, Ben-Zeev B, Chapman J, Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2011 Jul;124(1):22–7.
69. Kelemen A, Rásonyi G, Neuwirth M, Barcs G, Szucs A, Jakus R, et al. Our clinical experience with zonisamide in resistant generalized epilepsy syndromes. *Ideggyogy Sz*. 2011 Mar 30;64(5–6):187–92.
70. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007 Mar;369(9566):1016–26.
71. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1996 Jun;5(2):149–51.
72. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schück S, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1757–8.
73. Auvin S. Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Jan;Volume 3:729–34.
74. Berkovic SF. Aggravation of Generalized Epilepsies. *Epilepsia*. 1998 Mar 5;39(S3).
75. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006 May 1;129(5):1281–92.
76. Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of Seizures by Oxcarbazepine in Juvenile Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*. 2004 Oct 29;45(10):1282–6.
77. Johannessen Landmark C, Fløgstad I, Syvertsen M, Baftiu A, Enger U, Koht J, et al. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Sep;98:110–6.

78. Kılıç B, Serdaroğlu E, Polat BG, İnce T, Esenülkü G, Topçu Y, et al. Trends in the choice of antiseizure medications in juvenile myoclonic epilepsy: A retrospective multi-center study from Turkey between 2010 and 2020. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2022 Jul;99:48–53.
79. Larch J, Unterberger I, Bauer G, Reichsoellner J, Kuchukhidze G, Trinkla E. Myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2009 Dec;11(4):309–14.
80. Kanner AM. Vagus Nerve Stimulation for Generalized Epilepsy?...Show Me the Evidence! *Epilepsy Curr*. 2008 Mar 26;8(2):35–6.
81. Kostov H, Larsson PG, Røste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand*. 2007 May;115(s187):55–8.
82. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Van Der Beld G, Heynderickx I, Groen P. Visual Stimuli in Daily Life. *Epilepsia*. 2004 Jan 7;45(s1):2–6.
83. Martinovic; Ž. Adjunctive behavioural treatment in adolescents and young adults with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2001 Jan;10(1):42–7.
84. Gelisse P. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Feb 1;70(2):240–3.
85. Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile Myoclonic Epilepsy: Long-Term Response to Therapy. *Epilepsia*. 1989 Dec 5;30(s4).
86. Atakli D, Sözüer D, Atay T, Baybas S, Arpacı B. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1998 Feb;7(1):63–6.
87. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset. *Neurology*. 2009 Sep 29;73(13):1041–5.
88. Baykan B, Altındag EA, Bebek N, Oztürk AY, Aslantas B, Gurses C, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008 May 27;70(22_part_2):2123–9.
89. Guaranha MSB, Filho GM de A, Lin K, Guilhoto LMFF, Caboclo LOSF, Yacubian EMT. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):42–8.

90. Shakeshaft A, Panjwani N, Collingwood A, Crudgington H, Hall A, Andrade DM, et al. Sex-specific disease modifiers in juvenile myoclonic epilepsy. *Sci Rep*. 2022 Feb 21;12(1):2785.
91. Baykan-Kurt B, Gökyiğit A, Parman Y, Kinay D, Gürses C. Eye Closure Related Spike and Wave Discharges: Clinical and Syndromic Associations. *Clinical Electroencephalography*. 1999 Jul 1;30(3):106–10.
92. Sevgi EB, Saygi S, Ciger A. Eye closure sensitivity and epileptic syndromes: A retrospective study of 26 adult cases. *Seizure*. 2007 Jan;16(1):17–21.
93. Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006 Jan;30(1):85–96.
94. Valente KD, Rzezak P, Moschetta SP, de Vincentiis S, Coan AC, Guerreiro CAM. Delineating behavioral and cognitive phenotypes in juvenile myoclonic epilepsy: Are we missing the forest for the trees? *Epilepsy & Behavior*. 2016 Jan;54:95–9.
95. Moschetta S, Fiore LA, Fuentes D, Gois J, Valente KD. Personality traits in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2011 Aug;21(4):473–7.
96. de Araújo Filho GM, Pascalicchio TF, da Silva Sousa P, Lin K, Ferreira Guilhoto LMF, Yacubian EMT. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 100 patients. *Epilepsy & Behavior*. 2007 May;10(3):437–41.
97. Plattner B, Pahs G, Kindler J, Williams RP, Hall RE, Mayer H, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A benign disorder? Personality traits and psychiatric symptoms. *Epilepsy & Behavior*. 2007 Jun;10(4):560–4.
98. Wandschneider B, Kopp UA, Kliegel M, Stephani U, Kurlemann G, Janz D, et al. Prospective memory in patients with juvenile myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2161–7.
99. Roebeling R, Scheerer N, Uttner I, Gruber O, Kraft E, Lerche H. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Nov 23;50(11):2456–65.
100. Paulus FM, Krach S, Blanke M, Roth C, Belke M, Sommer J, et al. Fronto-insula network activity explains emotional dysfunctions in juvenile myoclonic

- epilepsy: Combined evidence from pupillometry and fMRI. *Cortex*. 2015 Apr;65:219–31.
101. de Araujo Filho GM, Pascualicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EMT. Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy & Behavior*. 2006 May;8(3):606–9.
 102. Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive Dysfunction in Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) – A Tertiary Care Center Study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021 Jan;24(1):40–50.
 103. Raatikainen M, Kälviäinen R, Jutila L, Äikiä M. Cognitive functioning in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 May;106:107015.
 104. Balcik ZE, Senadim S, Tekin B, Ceyhan Dirican A, Eren F, Karahan MG, et al. Do interictal EEG findings reflect cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsy & Behavior*. 2020 Oct;111:107281.
 105. Ratcliffe C, Wandschneider B, Baxendale S, Thompson P, Koepp MJ, Caciagli L. Cognitive Function in Genetic Generalized Epilepsies: Insights From Neuropsychology and Neuroimaging. *Front Neurol*. 2020 Mar 10;11.
 106. Kim JH, Kim J Bin, Suh S il, Kim DW. Subcortical grey matter changes in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2018;17:397–404.
 107. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, García García ME, Di Capua D, García-Morales I. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Dec;89:99–104.
 108. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, García García ME, Gil-Nagel A, García-Morales I. Praxis induction and its relationship with cognition in genetic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 Jan;102:106638.
 109. Vogt VL, Äikiä M, del Barrio A, Boon P, Borbély C, Bran E, et al. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*. 2017 Mar 9;58(3):343–55.
 110. Gregory P. Lee. *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery (AACN Workshop Series)* 1st Edition.
 111. Zetterberg H. Neurofilament Light: A Dynamic Cross-Disease Fluid Biomarker for Neurodegeneration. *Neuron*. 2016 Jul;91(1):1–3.

112. Ueda M, Suzuki M, Hatanaka M, Nakamura T, Hirayama M, Katsuno M. Serum neurofilament light chain in patients with epilepsy and cognitive impairment. *Epileptic Disorders*. 2023 Apr 3;25(2):229–36.
113. Yang Z, Wang KKW. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015 Jun;38(6):364–74.
114. Mayer CA, Brunkhorst R, Niessner M, Pfeilschifter W, Steinmetz H, Foerch C. Blood Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Patients with Neurological Diseases. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e62101.
115. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a Potential Biomarker for Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023 May 4;12(9):1309.
116. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175–91.
117. Godoy S, Dias NM, Seabra AG. Executive and Non-Executive Cognitive Abilities in Teenagers: Differences as a Function of Intelligence. *Psychology*. 2014;05(18):2018–32.
118. necla öner. Türkiye’de kullanılan psikolojik testlerden örnekler. boğaziçi üniversitesi yayınevi, 2012.
119. Yotsidi V, Pezirkianidis C, Karakasidou E, Stalikas A. The Client Attachment to Therapist Scale (CATS) in a Greek Clinical Population: A Validation Study. *Open J Med Psychol*. 2018;07(04):59–81.
120. Sirel KARAKAŞ Hacettepe Üniversitesi Deneysel Psikoloji UA TÜBİTAK Beyin Dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu. Bilişsel Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler. *türk nöroloji dergisi* 2002, Volume 8 - Issue 3.
121. Karakaş S, YS, (2009). Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi Kullanım Kılavuzu . Ankara:Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik .
122. Lowery N, Ragland D, Gur RC, Gur RE, Moberg PJ. Normative Data for the Symbol Cancellation Test in Young Healthy Adults. *Appl Neuropsychol*. 2004 Dec;11(4):216–9.

123. Kurt M, KS (2000). Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 8(4), 251-265.
124. Öktem Ö (1992). Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST). *Nöropsikiyatri Arşivi*, 29(4): 196-206,.
125. Colella D, Monacis D, Limone P. Active Breaks and Motor Competencies Development in Primary School: A Systematic Review. *Advances in Physical Education*. 2020;10(03):233–50.
126. Goodglass HKP. The assessment of aphasia and related disorders. 1983.
127. Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ. Clock Drawing Is Sensitive to Executive Control: A Comparison of Six Methods. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1999 Sep 1;54B(5):P328–33.
128. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Jun;15(6):548–61.
129. Yıldız GB. Alzheimer Hastalığında Nörokognitif Testler . 2016;s:350-367.
130. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991;109(2):163–203.
131. Kumral emre. Klinik Nöropsikoloji ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar. 2013. 152–155 p.
132. Muriel Deutsch Lezak DBHEDB and DT. *Neuropsychological Assessment* Fifth edition. 2012.
133. Lezak MD, HDB, & LDW. *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press. 2004.
134. Aldenkamp AP, Bodde N. Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005 Dec;112(s182):19–25.
135. Sanjari Moghaddam H, Doost Hoseini M, Khaleghi MR, Tafakhori A, Dolatshahi M, Pourmirbabaei S, et al. Evaluating Executive Functions in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy Using Frontal Assessment Battery. *Behavioural Neurology*. 2020 Sep 10;2020:1–10.
136. Syvertsen M, Selmer K, Enger U, Nakken KO, Pal DK, Smith A, et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Jan;90:122–8.

137. Moschetta S, Valente KD. Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2013 May 26;54(5):866–70.
138. Smith A, Syvertsen M, Pal DK. Meta-analysis of response inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 May;106:107038.
139. Carvalho KC de, Uchida CGP, Guaranha MSB, Guilhoto LMFF, Wolf P, Yacubian EMT. Cognitive performance in juvenile myoclonic epilepsy patients with specific endophenotypes. *Seizure*. 2016 Aug;40:33–41.
140. Zakzanis KK, Mraz R, Graham SJ. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*. 2005 Jan;43(13):1878–86.
141. Pascalicchio TF, de Araujo Filho GM, da Silva Noffs MH, Lin K, Caboclo LOSF, Vidal-Dourado M, et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 50 patients. *Epilepsy & Behavior*. 2007 Mar;10(2):263–7.
142. Balcik ZE, Senadim S, Tekin B, Ceyhan Dirican A, Eren F, Karahan MG, et al. Do interictal EEG findings reflect cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsy & Behavior*. 2020 Oct;111:107281.
143. Lowery N, Ragland D, Gur RC, Gur RE, Moberg PJ. Normative Data for the Symbol Cancellation Test in Young Healthy Adults. *Appl Neuropsychol*. 2004 Dec;11(4):216–9.
144. Tucker-Drob EM, Johnson KE, Jones RN. The cognitive reserve hypothesis: A longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Dev Psychol*. 2009;45(2):431–46.
145. Valente KD, Rzezak P, Moschetta SP, de Vincentiis S, Coan AC, Guerreiro CAM. Delineating behavioral and cognitive phenotypes in juvenile myoclonic epilepsy: Are we missing the forest for the trees? *Epilepsy & Behavior*. 2016 Jan;54:95–9.
146. Hirsch E, Schmitz B, Carreño M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand*. 2003 Oct;108:23–32.
147. de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EMT. Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy & Behavior*. 2006 May;8(3):606–9.

148. Wu T, Chen CC, Chen TC, Tseng YF, Chiang CB, Hung CC, et al. Clinical efficacy and cognitive and neuropsychological effects of levetiracetam in epilepsy: An open-label multicenter study. *Epilepsy & Behavior*. 2009 Nov;16(3):468–74.
149. Unterberger I, Zamarian L, Prieschl M, Bergmann M, Walser G, Luef G, et al. Risky Decision Making in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Front Neurol*. 2018 Mar 26;9.
150. Ueda M, Suzuki M, Hatanaka M, Nakamura T, Hirayama M, Katsuno M. Serum neurofilament light chain in patients with epilepsy and cognitive impairment. *Epileptic Disorders*. 2023 Apr 3;25(2):229–36.
151. Dobson H, Al Maawali S, Malpas C, Santillo AF, Kang M, Todaro M, et al. Elevated plasma neurofilament light and glial fibrillary acidic protein in epilepsy versus nonepileptic seizures and nonepileptic disorders. *Epilepsia*. 2024 Sep 20;65(9):2751–63.