



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİSİ OLAN
İDYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ OLGULARINDA
KLİNİK VE EEG ÖZELLİKLERİ, GÖZ KIRPMA REFLEKSİ
İLE *GLUT-1* MUTASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Güneş ALTIOKKA UZUN

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Betül BAYKAN

İSTANBUL

2015

Bu alışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonunun 29783 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRVİT başta olmak üzere tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresinde bana her zaman destek olan, yol gösteren, özverisine sonsuz minnettar olduğum çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAN'a,

Nöroloji bilgimi arttırmanın yanı sıra, bu çalışmanın her aşamasında öneri ve eleştirileri ile tezimin oluşumuna katkıda bulunan Prof. Dr. Ali Emre ÖGE'ye ve Doç. Dr. Elif KOCASOY ORHAN'a,

Tıp fakültesinin ilk gününden beri hayatımda olan, aynı mesleği paylaşmaktan inanılmaz mutlu olduğum, geleceğin en iyi akademisyenlerinden biri olacak olan sevgili dostum Uzm. Dr. Esme EKİZOĞLU'na,

Bu çalışmanın her sürecinde bilgilerini bana aktaran ve sabır gösteren çok değerli arkadaşlarım Özkan ÖZDEMİR ve Feyza Nur TUNCER başta olmak üzere tüm DETAE çalışanlarına,

*Kendileriyle eğitim alma fırsatını yakaladığım tüm çalışma arkadaşlarıma,
Güleryüz ve yardımları için tüm sağlık personeli, sekreter ve teknisyenlere,
Halen benimle kaygılanmaya devam eden annem başta olmak üzere tüm aileme,
Çalışma sürecini benim kadar takip eden, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren sevgili eşime,*

Bu dönemde ne yazık ki vaktinden bol bol çaldığım küçük hanıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Güneş ALTIOKKA UZUN

İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. İDYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ (İJE)	6
2.1.1. İJE Sendromlarında Görülen Ana Nöbet Tipleri	7
2.1.2. Sınıflamalarda Kabul Görmüş İJE Sendromları	8
2.1.3. İJE’lerde Genetik Bulgular	10
2.2. İJE’LERE EŞLİK EDEN BAZI ÖZEL BULGULAR	12
2.2.1. Fotosensitivite	12
2.2.2. Göz Kapama Duyarlılığı.....	12
2.2.3. Fiksasyon Kaybı Duyarlılığı.....	13
2.3. GÖZ KIRPMA (GK) VE FİZYOLOJİSİ	14
2.4. GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİSİ.....	15
2.5. GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİLİ ABSANS EPİLEPSİ SENDROMU.....	16
2.6. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ	19
2.7. <i>SLC2A1</i> GENİ VE GLUT-1 PROTEİNİ.....	20
2.7.1. GLUT-1 EKSİKLİĞİ SENDROMU	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. DENEKLERİN SEÇİMİ	24
3.1.1. Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	25
3.1.2. Olguların Sendromik Olarak Sınıflandırılması.....	25

3.1.3. Olguların EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi	26
3.1.4 Olguların Tedavi Yanıtları ve Nöbet Sıklıklarına Göre Sınıflandırılması.....	26
3.2. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI.....	28
3.3. GENETİK İNCELEMELER	28
3.3.1. Periferik Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu.....	28
3.3.2. DNA Örneklerinin Kalite Kontrolü	29
3.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	30
3.3.3.1. Primerler.....	30
3.3.3.2. PZR uygulaması	34
3.3.4. Agaroz Jel Elektroforezi.....	36
3.3.5. DNA Dizileme	36
3.3.5.1. Dizileme analizi.....	36
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER	37
4. BULGULAR VE SONUÇLAR.....	38
4.1. KLİNİK VE EEG BULGULARI	38
4.1.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	38
4.1.2. Medikal Tedavi ve Prognoz.....	42
4.1.3. EEG Özellikleri.....	44
4.2. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI SONUÇLARI	49
4.3. <i>SLC2A1</i> GENİ MUTASYON TARAMA SONUÇLARI.....	56
5. TARTIŞMA.....	61
5.1. KLİNİK VE EEG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	61
5.2. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ İNCELEMESİ VE TOPARLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	66
5.3. GENETİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	68
6. SON SÖZ.....	73
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER.....	83
Ek 1- Hasta Takip Formu	83
Ek 2- Etik Kurul Onayı	85
Ek 3- Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	86
9. ÖZGEÇMİŞ	87

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Beyin sapı yapılarının göz kapağı hareketleri ile ilişkisi.....	14
Şekil 2.2: Göz kapağı miyoklonisi ve epileptik deşarj oluşumunun hipotetik şematizasyonu	16
Şekil 2.3: Göz kırpma refleksi incelemesi ile alınan yanıtlar.....	19
Şekil 2.4: Mutasyon bölgeleri ile birlikte GLUT-1 protein yapısı.....	20
Şekil 2.5: GLUT-1 eksikliği sendromunun fenotipik spektrumu	21
Şekil 3.1: <i>SLC2A1</i> geni ampikonları üzerinde primer ve ekzon yerleşimleri	32
Şekil 4.1: Olgu grubunda aynı aileden olan hastaların aile ağaçları.....	38
Şekil 4.2: Olguların idyopatik jeneralize epilepsi sendromlarına dağılımları (%)	39
Şekil 4.3: Olguların kullandıkları antiepileptik ilaçların dağılımı (%).....	42
Şekil 4.4: Olguların prognoz açısından dağılımı (%)	43
Şekil 4.5: Juvenil absans epilepsi tanısı almış olgunun (olgu no:3) absans status epileptikus kaydı.....	43
Şekil 4.6: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanılı bir olguda göz kapamayı takiben ortaya çıkan jeneralize hızlı ritm varlığı.....	45
Şekil 4.7: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olguda (olgu no:32) asimetrik epileptiform anomaliye eşlik eden posterior dikensi alfa aktivitesi	45
Şekil 4.8: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olguda (olgu no: 21) fokal epileptiform anomali	46
Şekil 4.9: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı almış bir olguda (olgu no:31) absans nöbet kaydı	47
Şekil 4.10: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olgunun (olgu no:14) EEG' sinde arka yarılarda belirgin spontan göz kapama duyarlılığı...	47
Şekil 4.11: A)Spontan göz kapama duyarlılığı bulunmayan olguda (olgu no:35) fotik stimulasyon ile ortaya çıkan göz kapama duyarlılığı B) Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olguda (olgu no:21) fotik stimulasyon ile ortaya çıkan göz kapama duyarlılığı.....	48

Şekil 4.12: Spontan ve IFS ile göz kapama duyarlılığı saptanan olguların sendromik sınıflandırılması.....	49
Şekil 4.13: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt.....	52
Şekil 4.14: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması alan oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt.....	53
Şekil 4.15: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile kontralateral kayıt.....	54
Şekil 4.16: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması alan oranları: Uyarım ile kontralateral kayıt.....	55

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: İdyopatik jeneralize epilepsi sendromları için bilinen genetik bulgular.....	11
Tablo 2.2: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi ile ortak özellikler gösteren epileptik durumlar	18
Tablo 3.1: Olguların araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	24
Tablo 3.2: Olguların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri	24
Tablo 3.3: Olguların nöbet sıklıklarına göre sınıflandırılması.....	26
Tablo 3.4: Olguların tedaviye yanıtlarına göre sınıflandırılması.....	27
Tablo 3.5: Primer dizileri.....	31
Tablo 3.6: <i>SLC2A1</i> geni polimeraz zincir reaksiyonlarında kullanılan kimyasallar.....	35
Tablo 3.7: <i>SLC2A1</i> geni polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan koşullar	35
Tablo 4.1: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi olgularının klinik ve demografik özellikleri.....	40-41
Tablo 4.2: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi olgu grubunun EEG özellikleri	44
Tablo 4.3: Göz kırpma refleksi incelemesi yapılan kontrol juvenil miyoklonik epilepsi olgularının klinik özellikleri.....	50
Tablo 4.4: Grupların göz kırpma refleksi eşik değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.5: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt	52
Tablo 4.6: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması alan oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt....	53
Tablo 4.7: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile kontralateral kayıt	54

Tablo 4.8: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpma refleksi toparlanması alan oranları:Uyarım ile kontralateral kayıt	55
Tablo 4.9: Genetik tarama için kontrol grubunu oluşturan absans epilepsi olgularının klinik özellikleri.....	56
Tablo 4.10: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi olgularında saptanan varyantlar ve özellikleri	58
Tablo 4.11: Saptanan varyantların olgu sayıları, baz değişimleri ve pozisyon bilgileri	59
Tablo 4.12: Genetik tarama için kontrol grubunu oluşturan absans nöbetli idyopatik jeneralize epilepsi olgularında <i>SLC2A1</i> geninde saptanan varyantlar	60
Tablo 5.1: <i>SLC2A1</i> mutasyonu saptanmış jeneralize epilepsi olgularını içeren çalışmaların özeti.....	71

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
ASE	: Absans Status Epileptikus
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Beyin Tomografisi
ÇÇAE	: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi
dNTP	: Deoksi-nükleotit-trifosfat
ddNTP	: Di-deoksi nükleozit trifosfat
EBAE	: Erken Başlangıçlı Absans Epilepsi
EDTA	: Etinil Diamin Tetraasetik Asit
EEG	: Elektroensefalografi
FKD	: Fiksasyon Kaybı Duyarlılığı
FN	: Febril Nöbet
FS	: Fotosensitivite
FPY	: Fotoparoksizmal Yanıt
GBAE	: Geç Başlangıçlı Absans Epilepsi
GK	: Göz Kırpma
GKD	: Göz Kapama Duyarlılığı
GKM	: Göz Kapağı Miyoklonisi
GKMAE	: Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi
GKMAE-G	: Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi-Genişletilmiş
GLUT-1	: Glikoz Taşıyıcı Tip-1
GLUT-1 ES	: Glikoz Taşıyıcı Tip-1 Eksikliği Sendromu
HV	: Hiperventilasyon
ILAE	: “International League Against Epilepsy”

IFS	: İntermittan Fotik Stimulasyon
ISI	: İnterstimulus İnterval
İJE	: İdyopatik Jeneralize Epilepsi
İJE-S	: İdyopatik Jeneralize Epilepsi-Sınıflandırılmayan
JAE	: Juvenil Absans Epilepsi
JEFN+	: Jeneralize Epilepsi Febril Nöbet Artı
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JK	: Jeneralize konvülziyon
JTKN	: Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
m	: Muskulus
MAE	: Miyoklonik Astatik Epilepsi
MAF	: Minör Allel Frekansı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
m. OOc	: Muskulus Orbikularis Okuli
m. LPS	: Muskulus Levator Palpebra Superior
N	: Nervus
PGKH	: Paroksizmal Gözkapağı Hareketleri
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<i>SLC2A1</i>	: “Solute Carrier Family 2, Facilitated Glucose Transporter Member” ¹
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
VPA	: Valproik Asit

ÖZET

Tez Tanıtımı: Altıokka Uzun G, Göz Kapağı Miyoklonisi Olan İdyopatik Jeneralize Epilepsi Olgularında Klinik ve EEG Özellikleri, Göz Kırpma Refleksi ile *GLUT-1* Mutasyonunun Araştırılması, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2015.

Giriş: Göz kapağı miyoklonisi (GKM), idyopatik jeneralize epilepsilerde (İJE) görülebilen, absans nöbetlerinin de eşlik edebildiği, “International League Against Epilepsy” (ILAE) sınıflamalarında farklı bir nöbet tipi olarak yerini almış ancak az araştırılmış bir tablodur. Bu özgül nöbet tipinin en çok tariflendiği durum ise henüz tartışmalı olan ve ILAE sınıflamasında ayrı bir sendrom olarak kabul görmeyen göz kapağı miyoklonili absans epilepsi (GKMAE) sendromudur. Bilgi eksikliği nedeniyle diğer İJE’lerden ayırdedilemeyen ve geç tanı konulabilen bu sendromda nöbetlerin erken yaşta ortaya çıktığı ve görece antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine dirençli olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, erken başlangıçlı absans epilepsisinde ve mental tutulumu da olan bazı İJE olgularında saptanmış olan *GLUT-1* (diğer adıyla *SLC2A1*) genindeki mutasyonların GKM ile seyreden İJE (GKM-İJE) olgularında taranması, klinik ve EEG özellikleri arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi ve bu özel nöbet tipinin ortaya çıkmasında beyin sapı yapılarının katkısının araştırılması amacıyla göz kırpma refleksi incelemesinin yapılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya ILAE 2010 kriterlerine göre İJE tanısı almış ve GKM tarif eden ardışık hastalar etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş olurları alındıktan sonra dahil edilmiştir. Her hastanın klinik özellikleri ve sendromları, AEİ tedavisine yanıtları, EEG bulguları standart bir form ile incelenmiştir. Genetik incelemeye alınabilen GKM-İJE olgularında ve kontrol grubunu oluşturan absans nöbetli diğer İJE olgularında *GLUT-1* genine ait tüm ekzonlarda dizayn edilen primerlerle polimeraz zincir reaksiyonu sonrası dizileme analizleri yapılmıştır. Ayrıca GKM-İJE grubunda yapılan göz kırpma refleksi incelemesi sonuçları, yaş ve cins olarak benzer kontrol gruplarını oluşturan sağlıklı bireyler ve absans nöbeti olmayan benzer AEİ alan juvenil miyoklonik epilepsi (JME) olguları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: GKM tarif eden ve İJE tanısı almış ardışık 352 hastadan, 31’i (%77,5) kadın, 9’u (%22,5) erkek 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamaları $30,72 \pm 8,92$, takip süreleri $8,48 \pm 6,66$ yıldır. Febril nöbet öyküsü 7 (%17,5) hastada saptandı. Ailede epilepsi öyküsü 24 (%60) olguda mevcuttu. Hastaların ilk nöbet başlangıç yaşı $9,61 \pm 4,69$ idi. Yirmialtı (%65) olgunun ilk ortaya çıkan nöbet tipi GKM idi ve 12 (%30) olguda absans nöbeti yoktu. Hastaların %50’si klinik olarak, %75’i ise EEG incelemesinde fotosensitif özellik göstermekteydi. Tüm olguların %37,5’i GKMAE, %22,5’i İJE-Sınıflandırılmayan, %12,5’i çocukluk çağı absans epilepsisi, %12,5’i juvenil absans epilepsi, %7,5’i JME, %2,5’i geç başlangıçlı absans epilepsi, %2,5’i GKMAE+temporal lob epilepsisi, %2,5’i JME+GKMAE tanısını aldı. Son kontrolde olguların sadece %10’u ilaçsızdı, %75’i monoterapi, %15’i ise politerapi altındaydı. Prognoz açısından %70’i AEİ tedavisine iyi, %20’si orta yanıtlıydı, %10’u ise dirençliydi. GKM-İJE grubumuzda %12,5 oranında absans status epileptikus saptandı. Olguların %27,5’inde AEİ kesimi ya da doz azaltılması sonrasında nöks geliştiği gözlemlendi. Tüm olgularda görülen jeneralize epileptiform anomalinin %79,4 oranında belirgin multidiken özelliği gösterdiği, %38,4’ünde asimetrik olarak başladığı görüldü. Görsel aura tarif eden 6 olgu olduğu dikkati çekti. Eşlik eden fokal epileptiform anomali oranı ise %48,7 idi. Göz kapama duyarlılığı (GKD) olguların %87,1’inde saptanırken, fotik stimülasyon ile GKD %23 oranında vardı. Onbeş olguda (%37,5) posterior dikensi alfa aktivitesi gözlemlendi. EEG incelemesinde 4 olguda miyokloni, 8’inde absans ve 7’sinde de GKMA olmak üzere toplam 19 olguda klinik ve elektrofizyolojik nöbet kaydı izlendi. Genetik açıdan incelenen 25 hastada ve kontrol grubunda *GLUT-1* genine özgü mutasyon saptanmadı. Grupta sık saptanması ile dikkat çeken 9. ekzondaki polimorfizmleri taşıyan 12 olgunun klinik özelliklerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Göz kırpma refleksi incelemesi yapılarak beyin sapı eksitabilitesi araştırılabilen 16 GKM-İJE olgusunda, sağlıklı kontrol ve JME olgularına göre göz kırpma refleksi toparlanmasının eşik değer, alan ve amplitüd oranlarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Tartışma: Çalışmamızda GKM’nin farklı bir nöbet tipi olduğu, GKMAE sendromu için belirleyici olmakla birlikte diğer İJE sendromlarında da görüldüğü doğrulanmıştır. Ayrıca GKMAE sendromunun kadınlarda sık görülme, genetik geçişin belirginliği, GKD ve yüksek oranda fotosensitivite gibi çarpıcı klinik ve EEG özellikleri ile diğer İJE sendromlarından ayrılmasının gerekli olduğu görüşüne varılmıştır. Göz kırpma refleksi sonuçları ele alındığında GKM-İJE grubunda interiktal olarak ilişkili beyin sapı yapılarında belirgin bir hipereksitabilite olmadığı, GKM’nin muhtemelen oksipital korteksle ilişkili mekanizmaların sonucu olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Ayrıca aday gen olabileceği düşünülen *GLUT-1* geninin mutasyonlarının, ön planda GKM-İJE de sorumlu olmadığı ancak bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşüne varılmıştır.

Anahtar kelimeler: göz kapağı miyoklonisi, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi, *GLUT-1*, göz kırpma refleksi toparlanması, idyopatik jeneralize epilepsi.

SUMMARY

Presentation of the Thesis: Altıokka Uzun G, The investigation of clinical and EEG features, blink reflex findings and *GLUT-1* mutations in patients with idiopathic generalized epilepsy presenting with eyelid myoclonia, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, 2015.

Introduction: Eyelid myoclonia (EM) with or without absences which can occasionally be seen in idiopathic generalized epilepsies (IGE), have been classified albeit rarely studied, as a different type of seizures in the "International League Against Epilepsy" (ILAE) proposals. This peculiar seizure type is mostly depicted in eyelid myoclonia with absences (EMA) syndrome which is still debatable and not recognized as a distinct syndrome according to ILAE classification. It is known that, seizures can be seen at an early age and are relatively refractory to antiepileptic drugs (AED) but this syndrome can not be distinguished from other IGEs due to the lack of knowledge and there is a delay in diagnosis. In this study, it is aimed to screen the mutations in *GLUT-1* (also known as *SLC2A1*) gene, found in some IGE patients associated with early-onset absence epilepsy and mental retardation, to investigate the relationships between clinical and EEG features in IGE patients with EM (EM-IGE) and finally to analyze the possible contribution of the brain stem structures by blink reflex studies in this special type of seizure.

Methods: Consecutive patients describing EM, diagnosed with IGE according to ILAE 2010 criteria were included in this study after their written informed consent and ethic committee approval. Clinical characteristics, types of syndromes, EEG findings and response to AEDs of the patients were examined with a standard form. After polymerase chain reaction with designed primers, sequencing analysis were performed in all exons of *GLUT-1* gene in available EM-IGE patients and in other IGEs with absence seizures who constituted the genetic control group. Moreover, results of blink reflex studies in EM-IGE group were compared with two control groups of age and gender-matched healthy volunteers and juvenile myoclonic epilepsy (JME) patients without any absences and using similar AEDs.

Results: Forty patients (31 females, 77.5%; 9 males, 22.5%) suffering from EM were included among 352 patients with IGE. The mean age of the patients was 30.72 ± 8.92 (arithmetic mean $\pm$ standard deviation) with a follow-up period of 8.48 ± 6.66 years. Febrile seizure history was present in 7 (17.5%) and family history was reported in 24 (60%) patients. Mean age at epilepsy onset was 9.61 ± 4.69 years. The presenting seizure type was EM in 26 (65%) patients, and absences were not seen in 12 (30%) patients. Clinical photosensitivity was reported in 50% of the whole group and 75% of them displayed photosensitivity on the EEG. Out of all cases, 37.5% were diagnosed with EMA followed by 22.5% IGE-nonclassified, 12.5% childhood absence epilepsy, 12.5% juvenile absence epilepsy, 7.5% JME, 2.5% late onset absence epilepsy, 2.5% EMA+temporal lobe epilepsy and 2.5% EMA+JME. In the last visit, only 10% of the patients were AED-free, whereas 75% were using monotherapy and 15% were using polytherapy. Regarding to their prognosis, 70% of the group was classified as well-responders, 20% as moderate and 10% as poor responders to AEDs. Absence status epilepticus was diagnosed in 12.5%. There were relapses in 27.5% of the cases after reducing the dose or withdrawal of AEDs. 79.4% of the seen generalized epileptiform discharges showed profound polyspike characteristics and 38.4% had an asymmetric onset. Visual aura was noticed in 6 of the cases. 48.7% of them also had accompanying focal epileptiform anomaly. Eye closure sensitivity (ECS) was seen in 87.1% whereas only 23% of them were noticed during photic stimulation. Fifteen patients (37.5%) had posterior spiky alpha activity on routine EEG. Myoclonia was observed in 4, absences in 8 and EMA in 7 out of the 19 patients with clinical and electrophysiological ictal recordings. No mutation has been found in *GLUT-1* gene analyses in any of the 25 genetically examined patients and control group. No significant statistical difference in clinical features has been detected in 12 individuals with frequent polymorphisms in 9th exon. There were no statistical difference in the threshold, amplitude and area ratios between healthy subjects, JME patients and 16 EM-IGE patients whose brain stem excitabilities were examined by blink reflex studies.

Conclusions: Although EM is a different seizure type, decisive for the EMA syndrome, our study supported that it could be seen in other IGE syndromes. Moreover with the existing high frequency in women, predominance of genetic transition, salient clinical and EEG characteristics like ECS and photosensitivity, allowed us to speculate that there is a need for differentiating EMA from other IGE syndromes. We also thought that there has been no profound interictal hyperexcitability in the related brain stem structures of the EM-IGE group and EM has probably occurred due to potential mechanisms of occipital cortex excitability. Furthermore the *GLUT-1* gene which we selected as a candidate gene, did not seem to be primarily responsible in EM-IGE patients but further research with large number of patients will be needed.

Key words: eyelid myoclonia, eyelid myoclonia with absences, *GLUT-1*, blink reflex recovery, idiopathic generalized epilepsy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Göz kapağı miyoklonisi (GKM), idyopatik jeneralize epilepsilerde (İJE) görülebilen, absans nöbetlerinin eşlik ettiği ve etmediği tipleri olan, hakkında çok yetersiz bilgi bulunan bir tablodur. GKM hakkında en çok araştırma, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi (GKMAE) sendromu için rapor edilmiştir (1, 2). GKM'nin 2001 ve 2010 yıllarında yayınlanan "International League Against Epilepsy" (ILAE) sınıflamalarında bir nöbet tipi olarak kabul edilmiş olmasına rağmen GKMAE tablosuna sendrom listesinde yer verilmemiştir (3, 4).

GKMAE sendromu, absans ile birlikte olabilen GKM nöbetleri, rutin elektroensefalografide (EEG) göz kapama ile tetiklenen jeneralize diken-dalga paroksizmleri ve fotosensitivite, bunlara ek olarak nadir, spontan veya ışık uyarı ile tetiklenen jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN) ile karakterize bir jeneralize epilepsi sendromudur (1, 2, 5). Özellikle video-EEG'nin klinik pratiğe girmesi ile bildirilen tipik özellikleri ile dikkat çekmiş İJE tablolarından biridir (6). Fotosensitif epilepsilerin bu özgün formunun orijinal tanısı, öncelikli olarak EEG ile desteklenen tipik klinik nöbet bulguları ile konmaktadır. İlk olarak 1977 yılında P.M. Jeavons tarafından tanımlanmış olup, 'Jeavons Sendromu' adı ile de anılmaya başlanmıştır (2). Sendromik sınıflama içinde yer almamasına (4) karşın klinik pratikte epilepsi ve EEG ile uğraşanların dikkatini çeken özgün bir durum olarak araştırmaların hedefi konumundadır.

GKMAE olgularında rastlanan tipik özellik, göz kürelerinin yukarı doğru kayması ile göz kapaklarında ortaya çıkan ritmik atmalardır. Bu atmalara, genelde 6 saniyeden kısa süren, absans nöbetleri eşlik edebilir. Nöbetler genellikle göz kapamanın hemen ardından oluşur. Gün içinde birçok kez tekrarlayabilir. Olguların %50'sinde göz kapağı miyoklonik statusu veya absans status epileptikus (ASE) tablosu bildirilmiştir. JTKN ise, çok nadir görülmekle birlikte, genellikle uyku deprivasyonu, ilaçlara uyumsuzluk, parlak ışık, televizyon ve video oyunları gibi provoke edici faktörler ile ortaya çıkmaktadır (6,7).

GKMAE olgularının büyük çoğunluğu aynı zamanda fotosensitiftir. Rutin EEG’de göz kapamakla beliren jeneralize diken-dalga deşarjları kaydedilir (8,9). Sıklıkla erken çocuklukta başlar ve kadın cinsiyette görece sık gözlenir. Bu tabloyu önemli kılan ise mekanizmasının net bilinmemesi, nispeten kötü gidişli olması ve diğer tipik absans epilepsilerinde görülen aksine remisyonun sık gözlenmemesidir (10). Olgular genellikle politerapi altındadır. Genel olarak nörolojik muayene normal olmakla birlikte bazı GKMAE olgularında hafif mental gelişimsel gerilik veya öğrenme güçlükleri görüldüğü ve sanılandan daha sık olduğu bildirilmiştir (8, 9, 11). Bu özellikleri nedeniyle absans nöbetleri ile başlayan bir olguda doğru prognoz bilgisi vermek açısından bu tablonun tanınması büyük önem taşımaktadır.

Öte yandan epilepsi hastalığının genetiğine yönelik araştırmalar son yıllarda giderek hız kazanmıştır. Çoğu yaygın olarak rastlanan hastalıkta olduğu gibi İJE’lerde tek gen kalıtımı nadir görülür. Tüm epilepsi sendromlarının yaklaşık %30’unu oluşturan İJE sendromlarının poligenik kompleks kalıtım paterni gösterdiği bilinmektedir. Kompleks kalıtım, bir veya daha fazla gen ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kalıtım modelidir. İJE’li ailelerin çocuklarında epilepsi riskinin %5-10 oranında artması, semptomatik epilepsilere oranla İJE sendromlarında aile öyküsü pozitifliğinin yüksek bulunması genetik bir yatkınlığa dikkati çekmektedir (12-14). Yapılan çalışmalar henüz İJE’lerin genetik özelliklerini açıklamaktan çok uzaktır, genelde iyon kanal mutasyonları saptanmakla birlikte non-iyonik mekanizmaların ve mikro-delesyonların varlığı üzerinde durulmaktadır. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada ise glikoz taşıyıcı tip-1 (*GLUT-1*) mutasyonu ile İJE birlikteliği gösterilmiştir (15).

GLUT-1 geni diğer adıyla *SLC2A1* (*Solute Carrier Family 2, Facilitated Glucose Transporter Member 1*), glikozun kan-beyin bariyerinden geçişinden sorumlu proteini kodlayan gendir. Otozomal dominant kalıtmımlı *SLC2A1* gen mutasyonu, beyinde glikoz eksikliğine neden olmakta ve metabolik ensefalopatiden, hareket bozukluğuna, epilepsi ve mental retardasyona kadar geniş bir hastalık spektrumu oluşturabilmektedir (16). *GLUT-1* mutasyonunun epilepsi sendromları içinde önem kazanmasının nedeni, son yıllarda yapılan çalışmalarla erken başlangıçlı absans epilepsi olgularının %10’unda bu mutasyonun saptanmış olması ve fenotipik olarak İJE tablolarına benzemeleridir (17). Ayrıca bu tablonun ketojenik diyetle yanıt

vermesi tedaviye yanıtı kötü seyirli olgular açısından umut vericidir **(18-20)**. GKMAE olgularının gerek erken yaşta başlamaları ve mental problemlerinin olabilmesi, gerekse standart tedaviye yanıt vermemeleri nedeniyle *GLUT-1* mutasyonu açısından taranmaları çok önem taşımaktadır ancak henüz böyle bir çalışma mevcut değildir.

Ayrıca GKM ile giden İJE olgularında henüz bir göz kırpma (blink) refleksini inceleyen bir çalışma da bulunmamaktadır. Göz kırpma refleksinin afferent kolunu nervus (N) Trigemini, efferent kolunu ise N. Facialis oluşturmakta, tek taraflı uyarı ile bilateral yanıt elde edilmektedir (R1 ve iki yanlı R2 yanıtları). R1 yanıtı, uyarı ile aynı taraf pons yarısında yer alan oligosinaptik yolu kat ederek oluşur. R2 ve R2' yanıtları ise, uyarının aynı beyin sapı yarısındaki trigeminal spinal traktus ile medulla oblongatanın en alt seviyesine inmesi ve bir kısmının karşıya geçerek, hem ipsilateral hem de kontralateral yanıt oluşturmaları ile oluşur. Günümüzdeki genel kullanım alanı fasyal pareziler, beyin sapına yönelik eksitabilite çalışmaları ve bu yapılarla ilişkili klinik-anatomik korelasyondur **(21)**.

Bu bilgiler eşliğinde belirgin göz kırpma ile seyreden nöbetler tanımlayan İJE olgularında, *SLC2A1* (*GLUT-1*) genindeki mutasyon ve polimorfizmlerin rolü ve çeşitli klinik ile EEG özellikleri arasında ilişki olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. Bu olgularda hastalığa neden olan genetik faktörlerin belirlenebilmesi, özellikle tedaviye dirençli olan ve politerapi altında bile nöbet kontrolü sağlanamayan olgularda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Ayrıca literatürde GKM ile seyreden İJE olgularında yapılmış bir göz kırpma refleksi çalışması henüz bulunmadığından, araştırmamızda uzun yıllardır bilinen bu nöbet tipinde, beyin sapı yapılarının epileptik mekanizmalara olası katkısı ve elektrofizyolojik değişkenliğin araştırılması hedeflenmiştir. Yeni yapılacak çalışmalar ve bizim araştırmamızın sonuçları ışığında GKMAE ve benzer epilepsi sendromlarında klinik açıdan göz kırpma refleksinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ (İJE)

İJE'ler altta yatan yapısal bir beyin lezyonu olmayan, genellikle nörolojik muayenesi normal olan bireylerde, jeneralize nöbetler ile birlikte bilateral, senkron, simetrik diken ve dalga veya multi-diken ve dalga değişikliklerinin gözleendiği EEG bulguları ile karakterize, genetik kökeni olduğu öngörülen epilepsilerdir (22).

İJE'ler tüm epilepsilerin en sık formlarından birini oluşturmaktadırlar ve %20-40 oranında görölmektedirler (23). Bu durum, nöbetlerin varlığı dışında sağlıklı olan bireyleri, cinsiyet gözetmeksizin eşit olarak etkiler. Tipik absans nöbetleri, miyokloniler ve JTKN'ler tek başına veya kombinasyonlar halinde İJE'lerin en sık görülen nöbet tipleridir. ASE tablosu nadiren görülebilir. İJE sendromları ise bu nöbet tiplerinin ön planda olanına, tipi/lerine ve başlangıç yaşına göre belirlenir.

Epileptik nöbetler çoğunlukla çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkma eğiliminde olsa da erişkin başlangıç da görülebilir. Bir kısmı yaş ile kaybolma eğilimi gösterebilir ancak nöbetler genellikle yaşam boyu sürer (24).

Nöbet tetikleyicisi olarak fotosensitivite İJE'lerde sık görülen bir özelliktir. Bunun yanı sıra uyku deprivasyonu, ilaç aksatma, yorgunluk diğer sık tetikleyicilerden sayılabilir (25).

Çoğu zaman İJE'lerin deneyimsiz klinisyenler tarafından non-epileptik fenomenler ya da fokal/kriptojenik diğer epilepsiler ile karıştırılabilmesine rağmen, İJE tanısının konulması genellikle zor değildir. EEG, tanı için, tipik anamnezi izleyerek en duyarlı yöntemdir. İktal/interiktal EEG incelemelerinde 3-6 Hz jeneralize diken, multidiken veya diken/multidiken-yavaş dalga deşarjları gözlenir. Bu deşarjlar özellikle hiperventilasyon (HV), uyku deprivasyonu ve intermittan fotik stimülasyon (IFS) ile ortaya çıkar. Tanı açısından zor grubu tedavi altında olmayan ve normal EEG bulgularına sahip olan bireyler oluşturur. Kuşkuilanılan bireylerde EEG'nin tekrarlanması, uyku deprivasyonu ile uyku-uyanıklık EEG incelemesinin yapılması

ipucu sağlayabilir (26,27). İJE'ler antiepileptik ilaç (AEİ) lara oldukça iyi yanıtlıdırlar ancak yan etki görülebilir ve çoğunlukla tedavi uzun yıllar devam ettirilmelidir. Tedavi dışında nöbet tetikleyicilerden kaçınılması da nöbet kontrolü açısından oldukça önemlidir. Bazı fokal epilepsiler için uygun AEİ'lerin kullanılması İJE'lerde nöbet artışına yol açabilir, bu nedenle doğru tanı, doğru tedavi açısından da çok önemlidir (28).

2.1.1. İJE Sendromlarında Görülen Ana Nöbet Tipleri

a) Tipik absans nöbetleri, genellikle 5-15 saniye arasında süren, ani başlayan ve sonlanan tepkisizlik ile karakterizedir. Göz kırpması ve otomatizmalar eşlik edebilir. Postiktal konfüzyon ya bulunmaz ya da çok kısa sürelidir. EEG'de, özellikle HV sırasında belirgin olan, tipik jeneralize, simetrik, senkron, 3 Hz diken-dalga kompleksleri görülür (28,30).

b) Miyokloniler, bilateral, tek veya tekrarlayıcı, aritmik, düzensiz 1 saniye veya daha kısa süreli atımlar olarak tarif edilir. Hastalar tarafından şok benzeri kas kontraksiyonları olarak tanımlanırlar ve genellikle sabahları belirgindirler. Tipik olarak bilinç kaybı bulunmaz, genellikle ortaya çıktıklarında elde tutulan objelerin düşürülmesi ile fark edilirler. Jeneralize miyokloniler hastaların aniden düşmelerine bile neden olabilir. İnteriktal EEG, 4-6 Hz diken veya multidiken ve yavaş dalga komplekslerinden oluşur. Miyoklonik nöbetler esnasında yüksek amplitüdü 12-30 Hz multidikenler dikkati çeker (29).

c) JTKN ise genellikle 1-3 dakika süren şiddetli kas kontraksiyonları ve bilinç kaybı ile karakterize nöbetlerdir. Beş dakika ile saatler sürebilen postiktal konfüzyon gözlenir. EEG'de nöbet sırasında tonik ve klonik tipik iktal nöbet aktivitesi ve interiktal dönemde jeneralize diken dalga deşarjları ile karakterizedir (31).

İJE sendromlarında bu 3 ana nöbet tipi tek tek veya çeşitli bağımsız kombinasyonlarda görülebilir. Bu tez çalışmasında konu edilen ve ilerde ayrıntılı tartışılacak olan GKM ise hem absans hem miyoklonik nöbet öğelerinin lokal olarak göz kapağı çevresinde bir kesişmesi olarak düşünülebilir.

2.1.2. Sınıflamalarda Kabul Görmüş İJE Sendromları

İJE'lerin sınıflaması halen en önemli ve en tartışmalı konulardan biridir. İJE'nin tek bir hastalık grubu olduğunu düşünenlerin yanı sıra, birçok sendromu barındıran geniş bir spektrum olduğunu savunanlar da mevcuttur. İJE'lerin tek bir hastalık olduğu görüşü, kolay bir tanı yaklaşımı sağlamakta ancak genetik çalışmalar, prognoz ve tedavi yaklaşımları için gereken tanısal kesinlik yönünden yetersiz kalmaktadır. Geniş bir spektrum oluşturduğunu düşünmek için ise daha fazla klinik ve elektrofizyolojik verilere gerek vardır (32).

ILAE 2010 sınıflamasında İJE sendromları olarak, süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi, miyoklonik astatik epilepsi (MAE) , jeneralize epilepsi febril nöbet artı (JEFN+), miyoklonik absanslı epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsi, juvenil miyoklonik epilepsi ve sadece jeneralize tonik klonik nöbetler ile seyreden epilepsi sendromları yer almaktadır (4). Bu sendromların en sık rastlanan ve çalışmamızda yer alanlarına aşağıda kısaca değinilmiştir.

a) Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE)

ÇÇAE, genellikle gelişimi normal olan, 4-12 yaş arası çocuklarda tipik absans nöbetleri ile karakterizedir. Basit absans nöbetlere bazen otomatizmalar da eşlik edebilir. Göz kürelerinin yukarı deviasyonu ve göz kapağı hareketleri seyrek ve düzensiz şekilde görülebilir. Kompleks absans nöbetler ise çeşitli motor hareketler içerebilir (33).

EEG incelemelerinde normal temel aktivite zemininde tipik düzenli 3 Hz jeneralize diken-dalga deşarjları izlenir. Deşarjlar frontal veya frontosantral alanlarda daha belirgindir. Sendrom AEİ tedavisine iyi yanıt verir ve prognozu iyidir. Genelde absans nöbetleri tek nöbet tipi olarak kalır. Olgularda erişkinlik döneminde yüksek oranda remisyon beklenir (33, 34).

b) Juvenil absans epilepsi (JAE)

ÇÇAE'ne göre daha ileri yaş başlangıçlı olan bu tablo sıklıkla 12-18 yaşları arasında başlar. Absans nöbetleri, diğer nöbet tiplerinden daha erken ortaya çıkar. ÇÇAE sendromunda görülen absans nöbetlerinden daha hafif bilinç değişikliği ile seyreder ve daha seyrekler ancak süreleri daha uzundur. JTKN çoğu hastada ek olarak görülür ve genellikle sabah saatlerinde ortaya çıkma eğilimindedirler. Az

sıklıkta görülürler. Miyoklonik nöbetler ise olguların beşte birinde karşımıza çıkmaktadır ve geri planda olan bir nöbet tipidir **(35)**.

EEG incelemelerinde temel aktivitenin normal olduğu gözlenir. Absans nöbetlerde gözlenen tipik 3-6 Hz jeneralize diken veya multidiken dalga deşarjları görülür. Prognozu iyidir, ancak ilaçsız remisyon sık değildir. AEİ ile nöbet kontrolü genelde sağlanabilmektedir. Ancak yaş ile absans nöbetlerin sıklığı azalma eğiliminde olsa da bazı hasta gruplarında ömür boyu tedavi gerekebilir **(35)**.

c) Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)

Sık görülen bu epilepsi sendromu tüm epilepsiler içerisinde %5-10, tüm İJE'ler içerisinde de %20-27 oranında görülmektedir. Daha önceden ÇÇAE sendromu tanısı alan bazı hastalar ilerleyen yaşlarda JME'ye dönüşüm gösterebilir. Ergenlik döneminde ortaya çıkar. Miyokloniler ana nöbet tipini oluşturur. Hastalar sıklıkla sabah saatlerinde ellerindeki nesneleri düşürmekten yakınır. Absans nöbetleri üçte bir oranında görülürler. JTKN sık tekrarlayan ya da uzun süren miyokloniler sonrasında ortaya çıkabilir. Gerek klinik gerekse EEG olarak fotosensitivite olguların yaklaşık 1/3'ünde izlenir **(36)**.

EEG incelemelerinde iktal patern olarak jeneralize, orta-yüksek amplitüdlü, 10-16 Hz multidiken ve bunları takip eden düzensiz, 1-3 Hz yavaş dalga deşarjlarının eşlik ettiği miyokloniler görülür. İnteriktal olarak ise 3-6 Hz jeneralize multidiken-dalga deşarjları tipiktir. Fotosensitivite sıktır, %30 ile %90 arasında görülebilir **(37,38)**. Bu tablonun konumuz açısından önemi göz kapama duyarlılığına (GKD) rastlanabilmesidir **(39)**. AEİ tedavisi ile genelde çok iyi nöbet kontrolü sağlanmakla birlikte, tedavi uzun sürmelidir, ancak 40 yaşından sonra miyoklonilerin hafıflediği gösterilmiştir **(40)**.

d) Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetler ile seyreden İJE

Genellikle 16-17 yaşlarında başlayan, özellikle uyanma dönemlerinde JTKN geçirme ile seyreden ve erkeklerde görece daha sık gözlenen bir tablodur. Nöbetler her hangi bir zaman diliminde ortaya çıkabilir. Diğer nöbet tipleri eşlik etmemektedir. EEG incelemesi, 3-4 Hz diken ve multidiken dalga deşarjlarını gösterir **(29,41)**.

2.1.3. İJE’lerde Genetik Bulgular

İJE sendromlarında aile öyküsünde epilepsi varlığı semptomatik ve kriptojenik epilepsilere oranla çok daha belirgindir. Epileptik bireylerin akrabalarında epilepsi olasılığının artmasının yanısıra, %50’e varan oranlarda EEG anormalliklerinin varlığı da bildirilmiştir. Genel olarak toplumdaki epilepsi prevalansı %0,5 iken idyopatik absans nöbetleri olan ebeveynlerin çocuklarında epilepsi olasılığının %9 oranında bildirilmesi genetik bir köken varlığı destekler bilgilerdendir. İJE sendromlarının genetik kökenine yönelik ilk çalışmalar ikiz ve aile çalışmalarına dayanmaktadır. Monozigot ikizlerde %70-95 oranında epilepsi açısından konkordans vardır ve epileptik bireylerin birinci derece akrabalarında da riskin 10-15 kat arttığı görülmektedir (42, 43, 44).

İJE sendromlarının çoğunda, Mendelian kalıttan çok poligenik kompleks kalıtım görülmektedir. Bu durum genetik etyolojinin aydınlatılmasını güçleştirmektedir. Ancak İJE’ler için genetik çalışmalarda en büyük sorunu epilepsilerin fenotip çeşitliliği oluşturmaktadır. Örneğin JAE ve JME sendromları aynı aile ağacı içinde görülebilir hatta birbiri ile örtüşen klinik özellikler sergileyebilmektedirler. Bu sendromlar arasındaki ilişki net bilinmemekle birlikte genotip/fenotip korelasyonu görülebilmektedir. Bir ya da birkaç genin özellikle jeneralize nöbetlere eğilimi arttırdığı diğer genlerin sıklıkla fenotipdeki diğer bulgulara üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (42).

Bu nedenlerle spesifik bazı klinik özelliklerin (örneğin GKM varlığı gibi) genetik çalışmalara yol gösterici olması beklenebilir.

İJE için bugüne dek bazı aile ve küçük serilerde belirlenmiş olan genetik bulgular **Tablo 2.1.**’de gösterilmiştir. Sık rastlanan bir çok İJE’li olgunun ise genetik etyolojisi bugün için belirlenebilmiş değildir ve bu alanda yeni araştırmalar sürmektedir. Toplumsal genetik farklılıklar nedeniyle yurdumuzda da saptanmış genlere yönelik taramalar önem taşımaktadır. Daha sonra ayrıntılı anlatılacak olan *GLUT-1* geni bu tabloda dikkati çeken genlerden biridir.

Tablo 2.1: İdyopatik jeneralize epilepsi sendromları için bilinen genetik bulgular (45)

Sendrom	Gen	Gen fonksiyonu
<i>Hayatın ilk yılında başlayan sendromlar</i>		
Benign neonatal/infantil ailesel konvülziyonlar	SCN2A	Sodyum kanalı subünitesi
Benign ailesel neonatal konvülziyonlar	KCNQ2 KCNQ3	Potasyum kanalı subünitesi
Ohtahara Sendromu	STXBP1 ARX	‘Syntaxin binding protein 1’ ‘Aristaless-related homeobox protein’
Erken başlangıçlı spazmlar	STK9/CDKL5	‘Cyclin-dependent kinase-like 5’
X geçişli infantil spazmlar	ARX	‘Aristaless-related homeobox protein’
<i>Febril nöbet ile seyreden sendromlar</i>		
Dravet Sendromu	SCN1A	Sodyum kanalı subünitesi
Jeneralize epilepsi febril nöbet artı	SCN1A SCN1B GABGR2	Sodyum kanal subünitesi Sodyum kanal subünitesi GABA-A reseptör subünitesi
Çocukluk çağı absans epilepsisi ve febril nöbet	GABGR2	GABA-A reseptör subünitesi
<i>Fokal epilepsiler</i>		
Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi	CHRNA4 CHRNA2 CHRNA2	Nikotinik Asetilkolin reseptör subünitesi nAChR subünitesi nAChR subünitesi
Otozomal dominant temporal lob epilepsi	LGI	‘Leucine-rich repeat protein’
<i>İdyopatik jeneralize epilepsiler</i>		
Erken başlangıçlı absans epilepsisi	GLUT-1	Glikoz transport geni
Juvenil miyoklonik epilepsi	EFHC1 GABRA1	‘EF hand motif protein’ GABA-A reseptör subünitesi

2.2. İJE'LERE EŞLİK EDEN BAZI ÖZEL BULGULAR

2.2.1. Fotosensitivite

Fotosensitivite (FS), aralıklı ışık uyarılarına karşı beynin anormal ışık duyarlılığı olarak tanımlanır. EEG'de ışığa duyarlılık; fotoparoksizmal yanıt (FPY) olarak adlandırılır. Gözler açık veya kapalı iken de görülebilir ancak en sık göz kapama sırasında genellikle frontal bölgede bazen de oksipital bölgelerde ortaya çıkan jeneralize diken/multidiken ve dalga deşarjları ile karakterizedir (46). FPY'nin EEG'de IFS'la ortaya çıkmasının yanında günlük yaşam sırasındaki diğer görsel uyarılar ile ortaya çıkması da muhtemeldir (47, 48). Tipik FPY en çok İJE'lerde görülür, ancak progresif miyoklonik epilepsilerde hatta fokal epilepsilerde de saptanabilir (49, 50).

FPY'nin fenotipik ekspresyonunu yaş, cinsiyet, etnik köken, aile öyküsü, uyanıklık gibi birçok faktör etkilemektedir. Kadınlarda 2,5 kat daha sık görülür. Her yaşta görülebilmese de 12-13 yaşlarında pik yapar. Özellikle 8-25 yaş arasında daha siktir. Tekrarlanan EEG incelemelerinde FPY sebat etmesine rağmen, görsel uyarının etkisi ergenlik döneminden sonra azalır. FS uzun zamandır bilinmesine rağmen hala patofizyolojisi net açıklanamamıştır (51).

FPY, IFS'ye verilen anormal yanıtlara göre 4 alt gruba ayrılmıştır. Bunlar;

Tip 1. Oksipital bölgedeki normal ritimle birlikte diken,

Tip 2. Bifazik yavaş dalga ile birlikte paryetooksipital diken,

Tip 3. Frontal bölgeye yayılan bifazik yavaş dalga ile birlikte paryetooksipital diken

Tip 4. Jeneralize diken dalga ya da multidiken dalgalarıdır.

Tip 1 ve 2 daha ileri yaşlarda tespit edilirken tip 3, 1-10 yaş ile 11-15 yaş arasında eşit oranda görülmüştür. Tip 4 ise 1-10 yaş arasında sık, 15 yaş üzerinde daha az saptanmıştır. Kısacası yaş ile birlikte Tip 4 azalmakta ve Tip 1 görülme oranı artmaktadır (52).

2.2.2. Göz Kapama Duyarlılığı

Göz kapama duyarlılığı (GKD), rutin EEG incelemesinde, göz kapamadan 1-4 sn sonra ortaya çıkan ve genellikle 1-4 sn süren, geçici epileptiform değişiklikler olarak tanımlanır. İlk kez 1939 yılında Robinson tarafından tarif edilmiş olmakla birlikte halen

anlamı ve önemi yanı sıra, epileptik sendromlar ile birlikteliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (53).

Hem idyopatik veya semptomatik hem de fokal veya jeneralize epilepsi sendromlarında GKD saptanabilir. Özellikle GKD varlığının tanıda bir ölçüt olduğu GKMAE sendromu başta olmak üzere JAE, JME ve ÇÇAE gibi çeşitli İJE sendromlarında GKD saptanabilir (53). İdyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi ise GKD'nin görülebildiği fokal epilepsi sendromlarına bir örnektir (54).

Patofizyolojileri farklı olmakla birlikte GKD ile fotosensitivitenin sıklıkla örtüştüğü düşünülmektedir. Ancak altta yatan mekanizmalar hala net bilinmemektedir. GKD'nin, fotosensitivite gibi kadın cinsiyette görülme olasılığı daha yüksektir, ancak ileri yaşlarda fotosensitivite kaybolma eğilimine girerken, GKD hala sebat edebilir (5, 9, 34).

2.2.3. Fiksasyon Kaybı Duyarlılığı

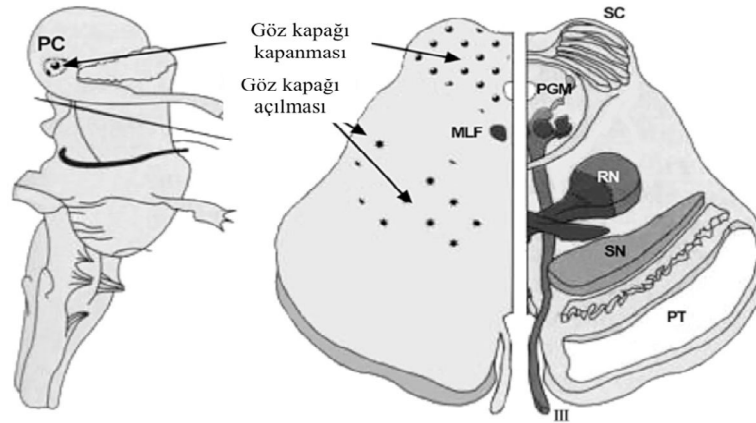
Fiksasyon kaybı duyarlılığı (FKD) ilk olarak Panayiotopoulos tarafından, santral görme ya da fiksasyonun ortadan kaldırılması ile gözlenen EEG değişiklikleri olarak tanımlanmıştır (55). Göz kapama, tam karanlık, Frenzel gözlüklerinin kullanımı gibi santral görmenin ortadan kalktığı durumlar ile meydana gelen bir tablodur. FKD, EEG'de bilateral ya da unilateral oksipital alanlara lokalize diken/multidiken ve dalga deşarjları ile karşımıza çıkar. IFS ile inhibe olur. Çoğunlukla İJE sendromlu çocuklarda gözlenir. Ayrıca GKMAE sendromunda ve fotosensitif idyopatik epilepsilerde de tanımlanmıştır. Patofizyolojisi yeterli oranda anlaşılamamıştır. Ancak klinik pratikte spesifik epileptik sendromların tanısı konusunda yardım sağladığından önemli bir yere sahiptir (56, 57).

İJE'lere eşlik edebildiği bilinen ve mekanizmaları tam bilinmeyen bu özel durumların genetik araştırmalar açısından fenotipik işaretleyici olarak kullanılması mümkündür ancak bu alanda yeterli çalışma yoktur.

2.3. GÖZ KIRPMA (GK) VE FİZYOLOJİSİ

Spontan GK, uyarı ve zorlama olmadan göz kapağının devamlı, çoğunlukla periyodik ve simetrik kısa süreli açılıp kapanma hareketleridir. Göz kırpma, ana kaynağı beyin sapının değişik motor yapıları olan intrinsek sistemin bir parçasıdır. *Refleks GK* ise farklı dış uyaranlara karşı gelişen hızlı yanıtlardır. Işık çakmaları veya muhtemel tehlike oluşturabilecek güçlü görsel uyaranlar da göz kırpmayı tetikleyebilir (58,59). Bu yanıtların afferent yolunu esas olarak trigeminal sinir ve beyin sapının pontin ve medullar tegmental alanlarını içeren premotor alanlar oluşturmaktadır. *İstemli GK*'lar ise içeriden veya dışarıdan alınan bir komuta uygun olarak verilen yanıtlardır. Bu hareketler frontal göz alanına yakın olan kortikal alanlar tarafından oluşturulmaktadır (60).

Spontan ve refleks GK, musculus (m) Orbikularis Okuli (OOc) ve m. Levator Palpebra Superior (LPS)'un karşılıklı innervasyonu ile gerçekleşir. Göz kırpma öncesinde m. OOc aktivitesi ile m. LPS'nin tonik aktivitesi kaybolur. Göz kırpma bitiminde m. OOc aktivitesi kaybolur, m. LPS eski tonik aktivitesine geri döner. Göz kırpma ile birlikte göz küreleri horizontal ve vertikal yönlerde dönüş gösterir. Aynı zamanda göz küreleri orbita içinde 1-2 mm geriye doğru dönüş de gösterir. Uzun süreli göz kırpma veya uzun süreli göz kapama ise, geriye dönük, konjuge göz hareketleri ile birliktelik gösterir (58,61).



PC, Posterior kommissur; *MLF*, Medial longitudinal fasikül; *SC*, Superior kollikulus; *PGM*, Periaquaduktal gri madde; *RN*, "Red" nükleus; *SN*, Substantia nigra; *PT*, Piramidal traktus

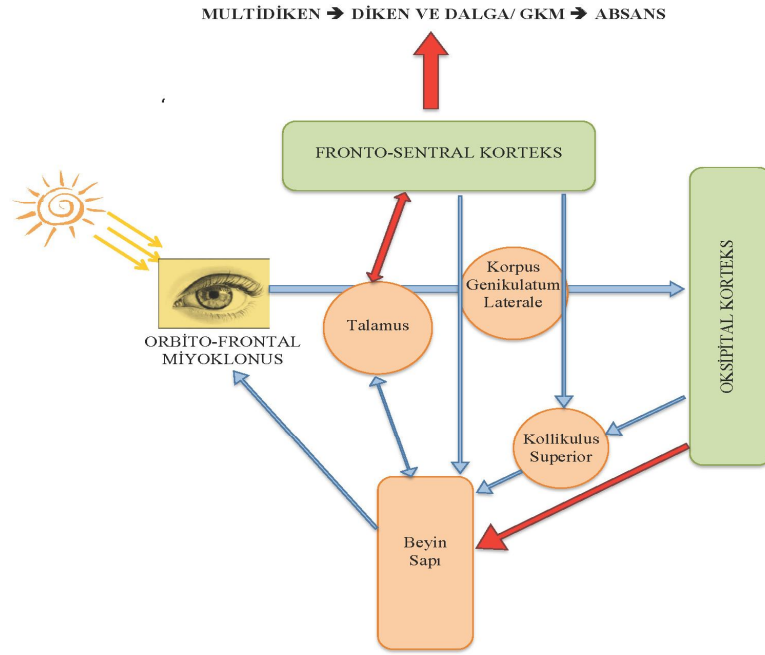
Şekil 2.1: Beyin sapı yapılarının göz kapağı hareketleri ile ilişkisi (60)

2.4. GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİSİ

GKM, göz kürelerinin geriye doğru dönmesi ile birlikte gelişen, hafif göz kapamadan farklı hızlı, epileptik kökenli göz kırpmaları olarak tanımlanır. Göz kapama ve IFS sırasında GK ile tetiklenirler ve bazen kısa süreli absans nöbetleri GKM'sine eşlik edebilir. Absans nöbetlerinin özel bir alt tipi olarak ilk olarak 2001 ILAE sınıflamasında tanımlanmıştır (3, 4, 5).

Aşağıda ayrıntılı olarak aktarılabilecek olan GKMAE sendromunun belirleyici nöbet tipini oluşturmaları dışında diğer idyopatik, kriptojenik/semptomatik fokal epilepsi sendromlarında da GKM görülebilir (5, 62, 63). Oluşum mekanizmaları hakkında yeterli bilgi olmamakla birlikte, ilişkili nöronal ağ üzerinde bir takım hipotezler bulunmaktadır (Şekil 2.2).

Diğer fotosensitif epilepsiler gibi sendrom olarak GKMAE ve nöbet tipi olarak GKM'nin oluşumundaki en önemli bölgenin oksipital korteks olduğu düşünülmektedir. Oksipital kortekse gelen ışık yoğunluğunun, bu bölge nöronlarını aktive ettiği, göz kapama ve IFS ile uyarılabilirliğin arttığı ve sonrasında GKM oluşumuna neden olan beyin sapı yapılarını aktifleştirdiği düşünülmektedir. Oksipital bölge uyarılabilirliğin en üst düzeyine ulaştığında ise epileptik deşarjların transkortikal veya talamokortikal bağlantılar ile frontosantral kortekse yayıldığı, bu yayılımın da tipik jeneralize diken ve dalga deşarjlarına neden olduğu görüşünü düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (63, 64).



Şekil 2.2: Göz kapağı miyoklonisi ve epileptik deşarj oluşumunun hipotetik şematizasyonu (5)

2.5. GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİLİ ABSANS EPİLEPSİ SENDROMU

GKMAE çocukluk çağında başlayan, absans nöbetlerin de eşlik edebileceği GKM, göz kapama ile ortaya çıkan 3-6 Hz jeneralize multidiken dalga deşarjları ve fotosensitivite ile karakterize, etyolojisi net aydınlatılamamış bir epileptik durumdur (1, 2, 6, 8-10, 64-66). Nöbet başlangıç yaşı 2-14 yaş arasında olmakla birlikte en sık 6-8 yaş aralığında görülmektedir ve kadın cinsiyette daha sıktır (10). İdyopatik epilepsilerden beklenileceği üzere nörolojik muayene ve nöro-görüntüleme bulguları sıklıkla normaldir. Hafif bir kognitif bozukluğun olduğu birkaç hasta varlığı da bildirilmiştir (6, 67).

Göz kürelerinin geriye doğru dönmesi ile birlikte gelişen, hafif göz kapamadan farklı hızlı göz kırptırmalar bu sendromun en önemli özelliğini oluşturur. Bu klinik bulguya bazen başın geriye doğru düzensiz atımları da eşlik edebilir. Bu nöbetler göz kapama sonrası ortaya çıkıp, 3-6 saniye süre ile gün içinde birçok kez tekrarlayabilir (8, 62). Bu hastalarda gözleri tekrarlayıcı şekilde, hafif açıp kapamak ile nöbetlerin ortaya çıkartılması-self-indüksiyon ve FKD görülebilmektedir. Göz kapağı miyoklonik status epileptikus tablosu hastaların beşte birinde bildirilmiştir.

Bazı yazarlar tarafından göz kapağı hariç, vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkan miyoklonik atmaların dışlanma kriterleri arasında sayılması gerektiğini düşünülse de (66), diğer

bölgelerde miyoklonik atmalar GKMAE tablosunda nadir de olsa görülmektedir (7). Bu durum JME sendromu ile bir kesişmeye de işaret etmektedir. GKM ilk ortaya çıkan nöbet tipi olmakla birlikte bu hastaların %50' sinde hayatın bir döneminde yoğun ışık, uykusuzluk, yorgunluk ve alkol kullanımının tetiklemesi ile JTKN'ler ortaya çıkar (9). Çocukluk döneminde başlayan nöbetlerin ilk tanısı çoğunlukla JTKN'den sonra olmakta, bu nedenle nöbetin net başlangıç yaşı çoğunlukla fark edilememektedir. Hızlı tekrarlayan göz kırpmalarının varlığı ve başta genellikle bilinç kaybının eklenmemiş olması, hastalığın çoğunlukla tik bozuklukları ile karıştırılmasına neden olmaktadır (5). Israrlı, sık tekrarlayan, non-epileptik paroksizmal göz hareketleri GKM'den ayrımı güçleştirmekte ve çoğunlukla kafa karışıklığına neden olabilmektedir. Tanı konulma güçlüğü ve hastaların göz kırpmaları aktarmaması nedeniyle bu hastalığın, aslında sanıldığından daha sık olduğu varsayılmaktadır (5,10).

EEG incelemelerinde sıklıkla saniyede 3 veya daha hızlı frekanslarda olan 3-6 sn gibi kısa süreli ritmik diken veya multidiken dalga kompleksleri izlenir. GKD oldukça tipiktir ve ana bulgulardandır. Tipik olarak paroksizmal aktivite basit göz kırpmadan farklı olan yavaş göz kapama ile ortaya çıkar. Bu GKD tam karanlıkta kaybolur. FS çok daha ön planda olmak üzere hiperventilasyon ile de jeneralize epileptiform deşarjlar tetiklenebilir (5). Fotosensitivite AEİ kullanımı ve yaş ile birlikte azalma gösterirken göz kapama duyarlılığı ergenlik döneminin sonuna kadar devam eder (11).

Valproik asit (VPA), lamotrijin (LTG) ve levetirasetam (LEV) en uygun tedavi seçeneklerini oluşturur ancak karbamazepin gibi sodyum kanal blokajı yapan AEİ'lar çoğunlukla nöbetlerin kötüleşmesine neden olmaktadır (68). AEİ ile JTKN ve absans nöbetlerin kontrolü sağlanabildiğinden GKMAE, kimi olgularda nispeten iyi prognozludur. Ancak GKM hayat boyu devam edebilir. AEİ tedavisine yanıt alınamayan ve dirençli seyreden bir hasta grubu da mevcuttur (65).

GKMAE konusunda spesifik bir sendrom olup olmadığı yönünde de tartışmalar uzun süredir devam etmektedir. GKD, GKMAE'ye ek olarak JME, JAE ve idyopatik oksipital lob epilepsilerinde de tanımlanmıştır. Bu kesişme GKD veya fotosensitif özellikler sergileyen bu sendromun tanımlanmasında ve net ayrımında güçlüğe neden olmaktadır. GKMAE ile ortak özellik gösteren epileptik durumlar **Tablo 2.2.**'de gösterilmiştir.

Özellikle nöbetleri ileri yaşlarda başlayan ve jeneralize miyoklonisi olan hastaların JME ile ayırıcı tanıya girmesi mümkündür (9). JME hastalarının %30-50'

sinde fotosensitivite gözlenmesi, GKM bildirilmesi ve ayrıca IFS’de göz kapama ile ortaya çıkan epileptik deşarjların varlığı bu hastalık gruplarının yoğun kesişme gösterdiğini düşündürmektedir (62).

Ancak JME’nin ergenlik döneminde başlaması, nöbetlerin tipik diurnal patern sergilemesi, fotosensitivitenin daha az görülmesi, ilaca daha iyi yanıt vermesi yanı sıra dominant nöbet tipinin GKM olmaması, tersine jeneralize miyoklonilerin ön planda olması GKMAE’den ayrılmasını sağlayabilir (62).

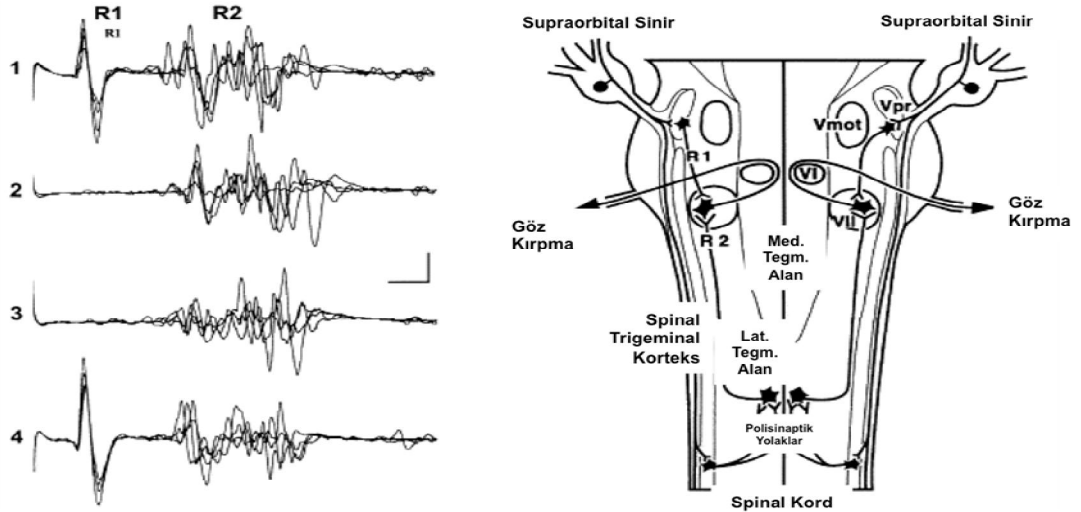
Tablo 2.2: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi ile ortak özellikler gösteren epileptik durumlar (5)

GKMAE İLE ORTAK ÖZELLİKLER GÖSTEREN EPİLEPTİK DURUMLAR
<i>GÖZ KAPAMA DUYARLILIĞI OLABİLEN SENDROMLAR</i>
❖ Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi
❖ Juvenil absans epilepsi
❖ Juvenil miyoklonik epilepsi
❖ Tonik-klonik nöbetler ile seyreden idyopatik jeneralize epilepsi
❖ İdyopatik oksipital lob epilepsisi
<i>GÖZ KAPAĞI MIYOKLONİSİ İLE BİRLİKTE OLAN DURUMLAR</i>
❖ Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi
❖ Çocukluk çağı absans epilepsisi
❖ Juvenil absans epilepsi
❖ Juvenil miyoklonik epilepsi
❖ ‘Self induced’ nöbetler
❖ Fantom absanslar ile seyreden idyopatik jeneralize epilepsiler
❖ Nonprogresif ensefalopatilerin miyoklonik statusu
❖ ‘Sunflower-Günebakan’ nöbetler
<i>FOTOSENSİTİVİTE İLE BİRLİKTE OLAN DURUMLAR</i>
❖ Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi
❖ Görsel refleks nöbetler
❖ ‘Sunflower-Günebakan’ nöbetler
❖ Bebekliğin iyi huylu miyoklonik epilepsisi
❖ Çocukluk çağı absans epilepsisi
❖ Juvenil miyoklonik epilepsi
❖ Tonik-klonik nöbetler ile seyreden idyopatik jeneralize epilepsi
❖ Juvenil absans epilepsi
❖ İdyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi
❖ Bebekliğin şiddetli miyoklonik epilepsisi (Dravet Sendromu)
❖ Progresif miyoklonik epilepsi
❖ Alkol ve benzodiazepin çekilme sendromu

2.6. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Göz kırpma refleksi, supraorbital sinirin elektriksel uyarımı sonucu m.OOc'den kaydedilen, uyarım ile aynı taraftan alınan erken oligosinaptik R1 yanıtı ile iki yanlı alınan multisinaptik geç R2 yanıtlarından oluşur (69). R1 yanıtı ponsta trigeminal sinirin ana duysal nukleusu, R2 ise medulla oblongatadaki trigeminal sinir traktusu ve spinal nukleusu ile ilintilidir. Göz kırpma refleksi trigeminal yapılardaki bozuklukları duyarlı bir şekilde göstermektedir (70).

Bu refleksin uyarılabilirliğinin modülasyonu ikili uyarı (paired stimuli) verilerek incelenebilmektedir. Aynı özellikte ve şiddette verilen iki uyarıdan ilki şartlayıcı (conditioning), ikincisi ise test uyarı olarak tanımlanır (69). İkisi arasındaki süre-interstimulus interval (ISI)- 100 ms düzeylerinde ise test uyarana olan R2 yanıtının baskılandığı, bu süre arttırıldıkça 1 sn ISI düzeylerinde şartlayıcı uyarana yanıtın büyüklüğünün %70'i ve üstüne çıkabilen R2 toparlanmasının gerçekleştiği görülmüştür (71).

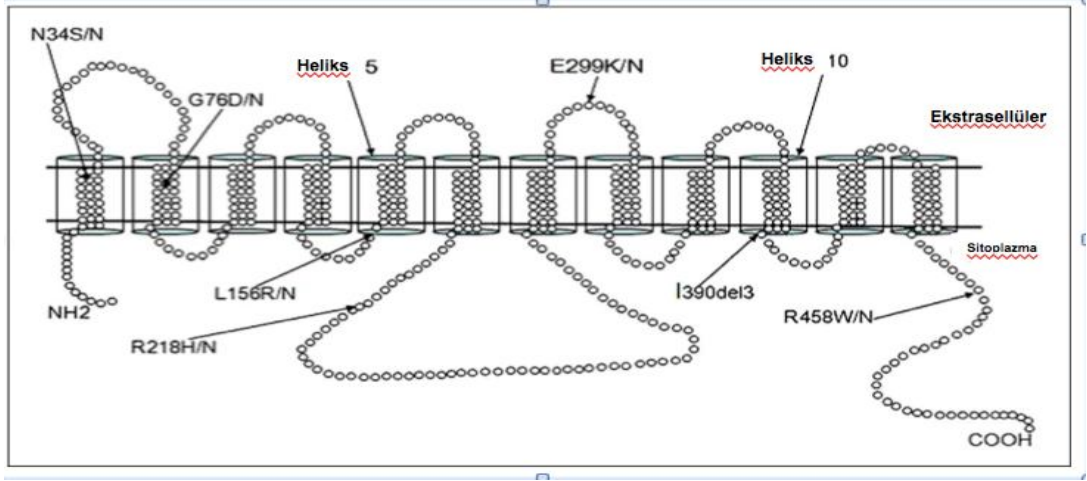


Şekil 2.3: Göz kırpma refleksi incelemesi ile alınan yanıtlar (72)

Göz kırpma refleksi 1896'da ilk olarak tanımlandığından beri nöroloji pratiğinde nörodejeneratif hastalıklar, tik bozuklukları, baş ağrısı, demiyelinizan hastalıklar, iskemik hastalıklar gibi bir çok alanda kullanılmaktadır. Bilgilerimize göre henüz göz kırpma refleksinin epilepsi alanında kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. GKM olan İJE olgularında bu incelemenin beyin sapı yapılarındaki tutulmayı göstererek önemli bilgiler verebileceği hipotezlenmiştir.

2.7. *SLC2A1* GENİ VE GLUT-1 PROTEİNİ

SLC2A1 geni insan genomunda 1p34.2 bölgesinde yer alan 33.802 bp uzunluğunda bir gendir. *SLC2A1* geni 10 ekzondan oluşmakta ve 492 aminoasit ile GLUT-1 proteinini kodlamaktadır (73, 74). GLUT-1 proteinini özellikle eritrositler, beyin damarları ve astrogliada eksprese edilen, beyine glikoz geçişinde görevli bir transmembran proteinidir (Şekil 2.4.) (75). İki farklı moleküler ağırlıklı formu bulunmaktadır (45 ve 55 kDa). 45 kDa form özellikle astrositlerde bulunmakta ve hücrelerin bazal glikoz alımını sağlamaktadır. 55 kDa formu ise beyin damarlarının endotel hücrelerinde ve eritrositlerde bulunmaktadır ve ana görevi beyne glikoz transportudur (76).



Şekil 2.4: Mutasyon bölgeleri ile birlikte GLUT-1 protein yapısı (75)

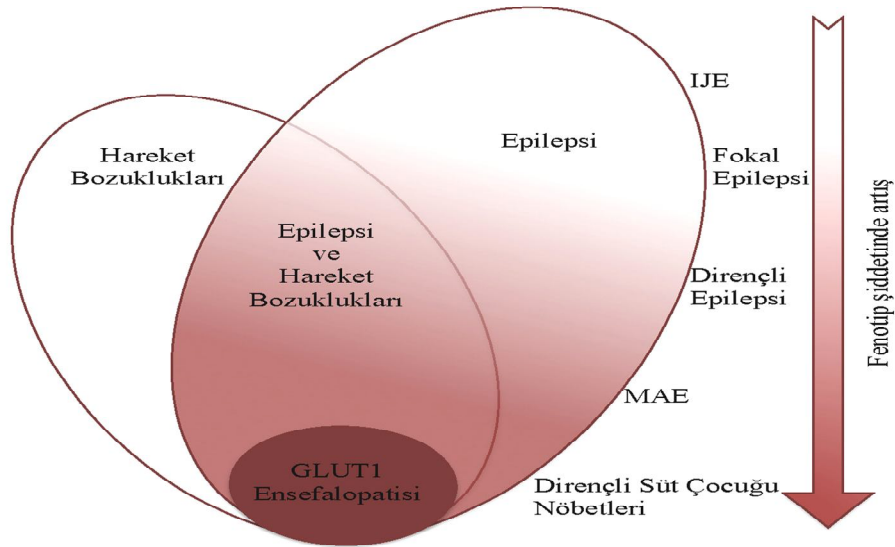
Bu proteinin eksikliğinde kandan beyine geçen glikoz miktarı azalmakta ve buna bağlı merkezi sinir sistemi disfonksiyonu gelişmektedir (76).

SLC2A1 genindeki mutasyonların dominant etkisi ile ortaya çıkan GLUT-1 yetmezliği sendromunun klinik bulguları arasında nöbetler, kompleks hareket bozuklukları, ataksi, mental gerilik ve mikrosefali bulunmaktadır.

2.7.1. GLUT-1 EKSİKLİĞİ SENDROMU

GLUT-1 eksikliği sendromu (GLUT-1 ES) epileptik nöbetler, gelişme geriliği ve beyin omurilik sıvısında (BOS) düşük glikoz konsantrasyonu ile giden bir tablo olarak tanımlanmış bir hastalıktır (76). Tanımlanmasından sonra geçen süre içinde hem tanı alan hasta sayısı artmış, hem de değişik klinik özelliklerin olabileceği fark edilmiştir (75). Görülme sıklığı 2,6/1.000.000'dir ancak fenotipik spektrumun genişlemesinden dolayı tanı almayan hastalar olduğuna inanılmakta ve görülme sıklığının aslında daha yüksek olduğu düşünülmektedir (77).

Klasik GLUT-1 ensefalopatisi spastisite, ataksi, distoni gibi hareket bozuklukları, mikrosefali, kognitif kayıp ve epileptik nöbetlerden oluşmaktadır. Son zamanlardaki araştırmalar sonucunda tablonun bu klinik özellikler ile sınırlı kalmadığını görülmektedir (77-79). Genotip-fenotip korelasyonları *SLC2A1* geninde allel kaybına neden olan ciddi mutasyonların klasik GLUT-1 ES' ye neden olduğunu ancak rezidüel fonksiyon ile seyreden heterojen "missense" mutasyonların ise görece hafif fenotipler ortaya çıkardığını göstermektedir (80). Özellikle jeneralize epilepsiler, paroksizmal egzersiz ile ilişkili diskineziler ve hemolitik anemi tanımlanan hafif fenotipler arasında sayılmaktadır (77).



İJE İdyopatik jeneralize epilepsi, *MAE* Miyoklonik astatik epilepsi

Şekil 2.5: GLUT-1 eksikliği sendromunun fenotipik spektrumu (17)

Hastalık seyrinde epileptik nöbetlerin erken çocukluk döneminde, hareket bozukluklarının ise ergenlik döneminde ortaya çıkmaya başladığı görülmektedir. Bunun gelişen beyindeki glikoz fizyolojisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (77). Yapılan pozitron emisyon tomografisi çalışmaları beyin glikoz ihtiyacının çocukluktan erişkinliğe kadar büyük bir değişime uğradığını göstermiştir. Yenidoğan döneminde glikoz ihtiyacı en az düzeyde iken, 4 yaş düzeyinde erişkinlere kıyasla iki kat arttığı, 4-10 yaş arası en üst düzeyde seyrettiği ve daha sonra bir azalma dönemine girdiği görülmüştür. Bu bulgular klinik olarak epileptik nöbetlerin en sık çocukluk döneminde ortaya çıkması ve ergenlik döneminde azalmaya başlaması ile korelasyon göstermektedir (81).

GLUT-1 ES tanısı, klinik bulgular, düşük BOS glikozu, BOS/kan glikoz oranının düşüklüğü ve normal/düşük BOS laktat düzeyi ile karakterize BOS profili ve *SLC2A1* mutasyon analizi ile konulmaktadır. Ancak klinik ve BOS bulguları ile GLUT-1 ES tanısı alabilen hastaların %10'unda mutasyon saptanmadığı da akılda tutulmalıdır (79).

GLUT-1 ES hastalığının tanı alması ketojenik diyet ile epileptik nöbetlerin, hareket bozuklukların ve mental retardasyonun engellenebilmesinden dolayı önem taşımaktadır. Ketojenik diyet, merkezi sinir sistemine giriş için farklı bir taşıyıcı kullanan ve beyne glikoz dışında alternatif bir yakıt olanağı sağlayan keton cisimlerinin oluşumunu sağlayan bir beslenme yöntemidir. Bu diyet tedavisi yüksek yağ ve düşük karbonhidrattan oluşan normokalorik bir diyetdir. Diyet mümkün olduğu kadar hızlı başlanmalıdır ve ergenlik dönemine kadar hatta daha uzun sürelerle uygulanması gerektiğine inanılmaktadır (82-84). Yapılan çalışmalarda ketojenik diyetin epileptik nöbetleri %86, hareket bozukluklarını %48 oranında azalttığı gösterilmiştir (16).

GLUT-1 ES erken çocukluk döneminden erişkinliğe kadar ortaya çıkabilen İJE fenotiplerine neden olmaktadır. Spektrum, ÇÇAE, JAE, JME ve erişkin başlangıçlı absans epilepsi gibi klasik İJE' lere kadar genişlemiştir.

Çalışmalarda 4 yaş altında başlayan absans epilepsi olgularının %10'unda, MAE olgularının ise %5'inde GLUT-1 mutasyonu saptanmıştır (17). Bu durum sadece epileptik nöbetleri olan ve İJE tanısı ile izlenen GLUT-1 ES olgularının tanı alamamasına neden olabilmektedir. Bundan dolayı İJE fenotipik özelliklerine sahip hastalar için mutasyon analizlerinin rutin incelemeye girmesi düşünülmektedir.

ILAE genetik komisyon raporlarına göre *SLC2A1* mutasyonu İJE nedenleri arasında bulunmakta ve fenotipik özelliklere sahip hastalarda taranması gereken genler arasında ön sıralarda yer almaktadır (45).

DNA üzerinde %1 sıklıktan daha fazla görülen ve herhangi bir patolojik tablo ile ilişki kurulamayan, polimorfizm olarak adlandırılan varyantların, günümüzde "yeni nesil dizileme" gibi teknolojilerin araştırmalarda veya tanıya yönelik olarak sıklıkla kullanılmaya başlanması ile polimorfik varyantların bulunma hızını arttırmıştır. Bu varyantların da araştırılan GKMAE ile ilgisi olabileceği düşünülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEKLERİN SEÇİMİ

Olgular İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Epilepsi polikliniğinden takip edilmekte olan veya çalışma süresince yeni başvuran, ILAE 2010 tanı kriterlerine göre İJE tanısı alan, bağımsız bir nöbet tipi olarak GKM bulunan hastalardan seçilmiştir (**Tablo 3.1. ve Tablo 3.2.**).

Tablo 3.1: Olguların araştırmaya dahil edilme kriterleri

❖ 13-65 yaş aralığında olma
❖ İdyopatik jeneralize epilepsi tanısı almış olma
❖ Öyküsünde göz kapağı hareketleri varlığını sorulmadan bağımsız ifade etme
❖ Göz kapağı miyoklonisi nöbetinin dosyada en az 2 kez bağımsız olarak tarif edilmesi
❖ EEG incelemesinin jeneralize epileptiform anomali ile uyumlu olması
❖ Görüntüleme incelemesinin yapıldıysa normal olması

Tablo 3.2: Olguların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

❖ Fokal epilepsi tanısı almış olma
❖ Çalışmayı devam ettiremeyecek düzeyde motor ve mental retardasyon
❖ Ciddi psikiyatrik semptom ve bulguların varlığı
❖ Gebe ve emzirme döneminde bulunan kadın epileptik hasta olma
❖ Bilgilendirilmiş onamı imzalamama ve/veya çalışmayı kabul etmeme

Çalışmaya dahil edilecek tüm hastalar için demografik, klinik, EEG ve prognoz parametrelerini içeren hasta takip formu oluşturulmuştur (**Ek 1**).

3.1.1. Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Olguların her biri; cinsiyet, doğum tarihi, eğitim düzeyi, özgeçmiş (doğum öyküsü, motor-mental gelişimi, febril nöbet (FN) varlığı, akraba evliliği öyküsü ve ek hastalıklar) ve soygeçmiş özellikleri (ailede epilepsi varlığı), ilk ve son başvuru yaşı, takip süresi, nöbet başlama yaşı, nöbet tipleri (miyokloni, absans, jeneralize ve diğerleri), status epileptikus varlığı, nöbet tetikleyicileri, nörolojik muayene bulguları ve mental durumu, kranyal görüntüleme (Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya beyin tomografisi (BT)) incelemeleri, sendrom tipi, kullandığı AEİ'lar, ilaç yan etkileri, son tedavisi, son nöbet sıklığı ve prognozu açısından gözden geçirilmiştir.

3.1.2. Olguların Sendromik Olarak Sınıflandırılması

ILAE 2010 sınıflamasına göre İJE tanısı almış olan ve GKM nöbeti olan bu olgular, ana GKM-İJE grubu olarak adlandırılmış, nöbet başlangıç yaşlarına ve nöbet tiplerine göre epilepsi sendrom alt sınıflaması yapılmıştır (4).

Dosya bilgilerinde veya hasta görüşmelerinde en az iki kez bağımsız bir nöbet tipi olarak GKM nöbetleri tarif eden ve EEG incelemelerinde fotosensitivitenin yanısıra IFS'dan bağımsız, rutin EEG'de GKD olanlar kesin GKMAE sendromu olarak tanımlanmıştır. GKMAE tanı kriterlerinden sadece bir eksiği olan (EEG'de fotosensitivite veya spontan GKD olmaması) ve diğer sendrom tanımlarını alan hastalar ise, diğer bulguları uyumlu ise GKMAE-Genişletilmiş (GKMAE-G) olarak da alt grup analizine alınmıştır.

Klinik bulguları 4-12 yaş arasında başlangıç gösteren ve tipik absans nöbetleri ile seyreden olgular ÇÇAE, 12-18 yaş arası başlangıç gösteren olgular JAE, 18 yaş ve üzerinde başlayanlar ise geç başlangıçlı absans epilepsi (GBAE) olarak değerlendirilmiştir. Klinik bulguları 12-18 yaş arasında başlayan ve ön planda miyoklonik nöbetler ile seyredenler ise JME olarak sınıflandırılmış, net sendrom tanısına varılamayanlar ise 'İJE-Sınıflandırılmayan (İJE-S)' olarak kabul edilmiştir.

3.1.3. Olguların EEG Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Olguların daha önce var olan ve yeni yapılan tüm EEG incelemeleri EEG sayısı, ilk ve son EEG tarihleri, EEG bulguları (jeneralize ve fokal epileptik deşarjlar, fotosensitivite varlığı, asimetri varlığı, hızlı ritim, rutinde GKD varlığı, hiperventilasyon etkisi, diken sayısı, nöbet kaydı olup olmadığı), video-EEG monitorizasyonunun varlığı ve bulguları yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

3.1.4 Olguların Tedavi Yanıtları ve Nöbet Sıklıklarına Göre Sınıflandırılması

Demografik, klinik veriler, EEG verileri, takip ve tedavi bilgileri hasta dosyalarından ayrıntılı olarak incelenmiş, takip süresince son bir yıl boyunca medikal tedavi altında ya da tedavisiz nöbet gözlenmeyen hastalar iyi prognozlu kabul edilmişlerdir. Tedavi süresince nöbet sıklıklarına göre sınıflandırma ise **Tablo 3.3.** ve **3.4.**'e göre düzenlenmiştir.

Tablo 3.3: Olguların nöbet sıklıklarına göre sınıflandırılması

<u>A. GKM, absans ve miyokloni nöbet sıklıklarına göre alt gruplara ayırma ölçütleri :</u>
A1. ÇOK SIK; Ayda ≥ 30 nöbet
A2. ORTA SIKLIKTA; Ayda < 30 ve > 3 nöbet
A3. -SEYREK ve HAFİF; Ayda < 3 nöbet -FANTOM ABSANSLAR; hafif semptomlu, -YALNIZCA EEG'DE FARKEDİLENLER, -SON 1 YILDIR NÖBETİ OLMAYANLAR,
<u>B. JTK nöbet sıklıklarına göre sınıflama alt gruplara ayırma ölçütleri :</u>
B1. SIK; Yılda ≥ 3 nöbet
B2. SEYREK; Yılda < 3 ,
B.3. SON 1 YILDIR NÖBETİ OLMAYANLAR

Tablo 3.4: Olguların tedaviye yanıtlarına göre sınıflandırılması

<u>PROGNOZ:</u> <u>P1. Tedaviye iyi yanıt (Tek antiepileptik ilaç ile):</u> a) En az 1 yıldır nöbetsiz veya, b) Çok seyrek nöbeti olanlar (1/Yıl veya daha seyrek ve/veya sadece uyaran faktör varlığında) <u>P2. Orta yanıt:</u> a) Nöbet sıklığında en az % 50 azalma olanlar ve P1b den sık olanlar, b) Nöbet kontrolü birden çok ilaç tedavisi ile sağlanabilenler <u>P3. Dirençli:</u> Tedaviyle nöbet sıklığında % 50'den az yanıt (uygun tedavi denemelerine rağmen)
--

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 2012 tarihinde onay alınarak başlanmıştır (**Ek 2**). Olgular yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiş, onayları alınarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (**Ek 3**) imzalatıldıktan sonra araştırmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların göz kırpma refleksi incelemeleri aşağıda tariflenen şekilde uygulanmıştır. Göz kırpma refleksi için kontrol grubunu 15 sağlıklı gönüllü ve absans nöbetleri olmayan 15 JME olgusu oluşturmuştur.

GLUT-1 mutasyonu taramasında, çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Bu grubun kontrol grubunu ise göz kırpma nöbetleri olmayan 15 absans epilepsi olgusu oluşturmuştur. Bu amaçla daha önce imzalanmış onayı alınarak İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Genetik Anabilim Dalı DNA bankasında DNA örneği saklanmış ve birimizden halen takipli İJE tanılı örnekler üzerinde çalışılmıştır.

3.2. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI

Göz kırpma refleksi ve göz kırpma refleksinin toparlanmasının değerlendirildiği incelemeler, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Elektromiyografi Laboratuvarında Nicolet Viking Select EMG cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Olgular 45 derece-yarı yatar pozisyonda, sakin ve sessiz bir odada gözleri açık, karşıya bakar şekilde konumlandırılmış ve inceleme bu pozisyonda gerçekleştirilmiştir.

İncelemede, iki yanlı m.OOc'nin alt parçasının orta noktasına aktif kayıt elektrodları, orbita laterale ise referans elektrodlar yerleştirilmiş, supraorbital çentikten uyarılarak çift kanallı kayıt alınmıştır. Filtre ayarları 10-150 Hz arasında, duyarlılık 50 milivolt (mV) olacak şekilde ayarlanmıştır. En az 50 mV değerinde sabit bir R2 yanıtı oluşturan en düşük elektriksel uyarı şiddeti R2 eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Uyarın şiddeti her defasında R2 eşik değerinin üç katı şiddetinde olacak şekilde 0,1 ms süreli 200, 300, 500, 650, 750, 850, 1000 ms ISI ile 7 çift uyarın verilmiştir. Süpürme hızı ISI değerine göre 0,5-2 sn süre ve 100 mV duyarlılıkta her bir uyarı için sekizer trase kaydedilmiştir. Birinci yanıtın elde edilemediği traseler kayıt dışı bırakılmıştır. Refleksin habituasyonunu önlemek amacıyla uyarılar arasında en az 30 sn dinlenme süresi bırakılmıştır.

Her iki taraftan alınan R2 yanıtlarının eşik değerleri kaydedilmiştir. Aynı ISI ile alınan 4 kayıt rektifiye edilerek averajlanmıştır. Elde edilen her trase çifti için ilk ve ikinci uyarı sonrası oluşan R2 yanıtlarının (1R2 ve 2R2) amplitüd ve alan değerleri ölçülmüştür. Göz kırpma refleksinin toparlanma hesapları için esas şartlayıcı uyarının 2R2/R1 alan ve amplitüd oranları hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler; GKM olan İJE olguları ile kontrol gruplarını oluşturan JME olguları ve sağlıklı gönüllüler arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.3. GENETİK İNCELEMELER

3.3.1. Periferik Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu

Moleküler çalışmalar için hasta ve kontrol grubuna ait 10 ml venöz kan örneği vakumlu steril etinil diamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere toplanmış, DNA'lar

Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsünde, QIAamp DNA Blood Kit ile standart protokole uygun olarak izole edilmiştir.

İlk olarak her bireyden alınan 10 ml'lik örnek için, bir adet 50 ml'lik santrifüj tüpüne 500µl Proteinaz K eklenmiş, üzerine EDTA'lı tüpteki kan aktararak hafifçe karıştırılmıştır. Ardından 10 ml kan örneğine 12 ml olacak şekilde Lysis Buffer (Buffer AL) solüsyonu eklenerek, tüp 15 kez çevrilerek karıştırılmış, ardından ise en az 1 dk boyunca sertçe karıştırılmıştır. Daha sonra karışım 70°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyonun ardından 10 ml etanol (%96-100 saflıkta) eklenmiş, 10 kez çevirilerek karıştırılmış, ardından ise sertçe karıştırılmıştır. Karışımın yarısı, içerisinde filtre (QIAamp Maxi kolon) barındıran 50 ml'lik santrifüj tüpüne aktarılmış, 3000 rpm'de 3 dk santrifüj uygulanmıştır. Santrifüj sonrası oluşan filtrat atık olarak ayrılmış, kalan karışım tekrar filtre üzerine aktararak aynı işlem 3000 rpm'de 3 dk santrifüj ile tekrarlanmıştır. Oluşan filtrat tekrar atık olarak ayrıldıktan sonra filtre tekrar 50 ml'lik santrifüj tüpüne konulmuş, filtre üzerine de yıkama solüsyonu eklenmiş ve 5000 rpm'de 1 dk boyunca santrifüj edilmiştir. Ardından filtre üzerine diğer bir yıkama solüsyonu eklenerek 5000 rpm'de 15 dk boyunca santrifüj işlemi uygulanmıştır. Daha sonra filtreyi içeren kolon, yeni 50 ml'lik santrifüj tüpüne yerleştirilmiş, filtre üzerine de 1 ml AE solüsyonu eklenerek 5 dk boyunca oda sıcaklığında inkübasyonun ardından 5000 rpm'de 2 dk santrifüj işlemi uygulanmıştır. Daha sonra aynı işlem AE solüsyonu eklenerek 5000 rpm'de 5 dk santrifüj ile tekrarlanmıştır. Son olarak 50 ml'lik santrifüj tüpünde elde edilen filtrat hedeflenen DNA'nın çözeltisi olup, 1'er ml çözelti içeren iki ayrı tüp içerisine alınmıştır. Uzun süreli saklanacak olan kopya -80°C dolabında, diğer kopya ise -20°C dolabında saklanmıştır.

3.3.2. DNA Örneklerinin Kalite Kontrolü

Elde edilen çözeltilerin konsantrasyon ve saflıkları spektrofotometrik yöntem ile NanoDrop ND-1000 cihazında yapılmıştır. Çözeltilerin 230, 260 ve 280 nm dalga boylarındaki optik dansite değerleri ölçülerek konsantrasyon ve saflık oranları belirlenmiştir. DNA örnekleri için A260/A280 oranının ~1,8 civarında olması deneylerin gerçekleştirilebilmesi açısından gerekli saflık seviyesi olarak değerlendirilmiştir.

3.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR, dizisi bilinen bir DNA bölgesinin in vitro olarak çoğaltılmasını sağlayan ve DNA molekülünün $2n$ (n : PZR reaksiyonundaki döngü sayısı) kopyasını kısa zamanda yapmaya olanak sağlayan bir tekniktir. PZR uygulamasında DNA'nın çift iplikli yapısının yüksek sıcaklık uygulanarak denatürasyonu gerçekleştirilir. Bunun ardından sıcaklık primerlerin spesifik bağlanma sıcaklığına getirilerek, primerlerin DNA üzerine bağlanması gerçekleştirilir. Daha sonra sıcaklık DNA polimeraz enziminin çalışma sıcaklığına getirilerek yeni yapılan DNA'nın uzaması gerçekleştirilir. Bu döngünün defalarca uygulanması DNA'nın primerler arasında kalan spesifik bölgesinin üstel olarak artmasını -amplifiye olmasını sağlar.

3.3.3.1. Primerler

Primerler PZR reaksiyonunda ilgilenilen DNA bölgesinin 3' ve 5' yönlerinde komplementeri olacak şekilde dizayn edilen sentetik oligonükleotidlerdir. Bu çalışmada kullanılan primerlerin özellikleri **Tablo 3.5.**'de, bu primerlerin *SLC2A1* geni üzerinde yerleştiği bölgeler de **Şekil 3.1.**'de gösterilmiştir.

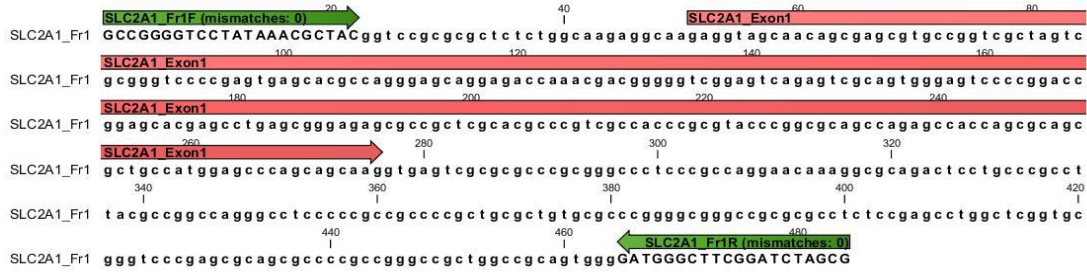
Tablo 3.5: Primer dizileri

<i>Primer adı</i>	<i>Dizisi</i>	<i>Tm°C</i>	<i>CG%</i>	<i>nt</i>
SLC2A1_Fr1F	gccggggctctataaacgctac	68.4	59.1	22
SLC2A1_Fr1R	cgctagatccgaagcccatc	68.3	60	20
SLC2A1_Fr2F	aatgagacccccaagaatcc	64.3	50	20
SLC2A1_Fr2R	ccagaaaactggctggagag	64.3	55	20
SLC2A1_Fr3F	ggaaaaggaagactgggtcc	64.1	55	20
SLC2A1_Fr3R	acatacatgggcacgaagc	64	52.6	19
SLC2A1_Fr4F	actgggcaagtccttgag	62.4	52.6	19
SLC2A1_Fr4R	gtgtccagcacagagaatgg	63.9	55	20
SLC2A1_Fr5F	ctgaagcagcagctgacacaaag	68.7	52.2	23
SLC2A1_Fr5R	ggaacagctccaggatggtgac	69.5	59.1	22
SLC2A1_Fr6F	tgagccaccctcaccttcc	68.1	63.2	19
SLC2A1_Fr6R	tggcatacacaggctgctgc	70.1	60	20
SLC2A1_Fr7F	tttcccttagaccccaagc	64.4	50	20
SLC2A1_Fr7R	tatgaagcccaggcaaactc	64.4	50	20
SLC2A1_Fr8F	ctctgcccacagctgtttgtg	68.5	57.1	21
SLC2A1_Fr8R	gggggtgctgtgaagatgaattg	68.7	47.8	23
SLC2A1_Fr9F	ggatccatcacaaccagtc	64.7	55	20
SLC2A1_Fr9R	ttctctcagcatgattcc	64.5	50	20
SLC2A1_Fr10F	tccaaagtctacagccagg	64.5	55	20
SLC2A1_Fr10R	cttctggacatcattgctgg	63.8	50	20

Tm Erime sıcaklığı*CG%* C ve G nükleotidlerinin tüm primer dizisi içindeki yüzdesi*nt* Primer uzunlukları

Şekil 3.1: *SLC2A1* geni amplikonları üzerinde primer ve ekzon yerleşimleri (Yeşil işaretli diziler primerleri, kırmızı işaretliler ekzon yerleşimlerini göstermektedir).

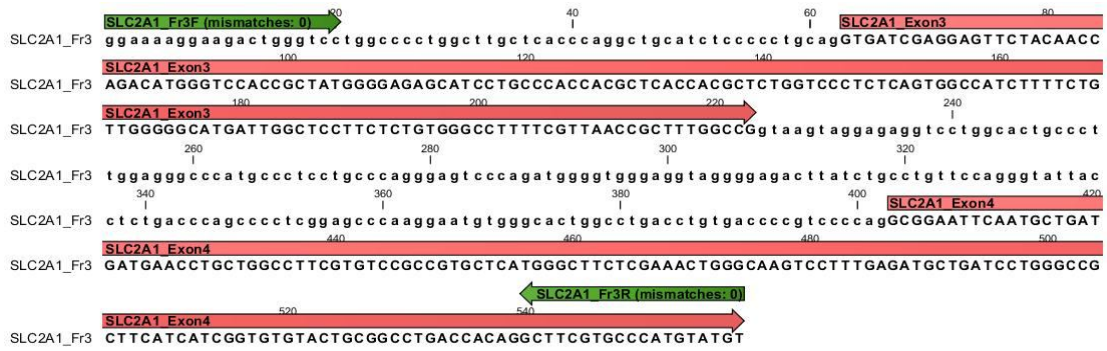
Amplikon 1



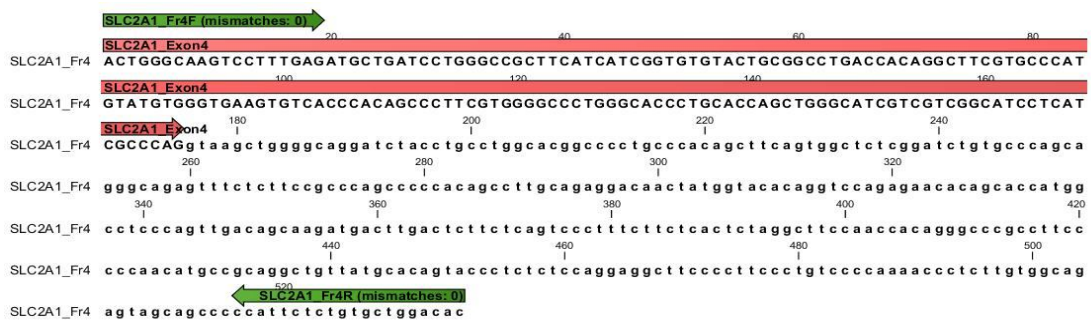
Amplikon 2



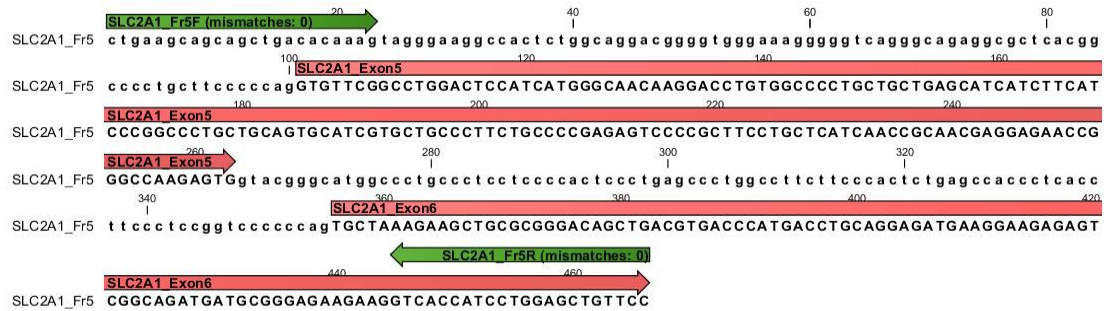
Amplikon 3



Amplikon 4



Amplikon 5



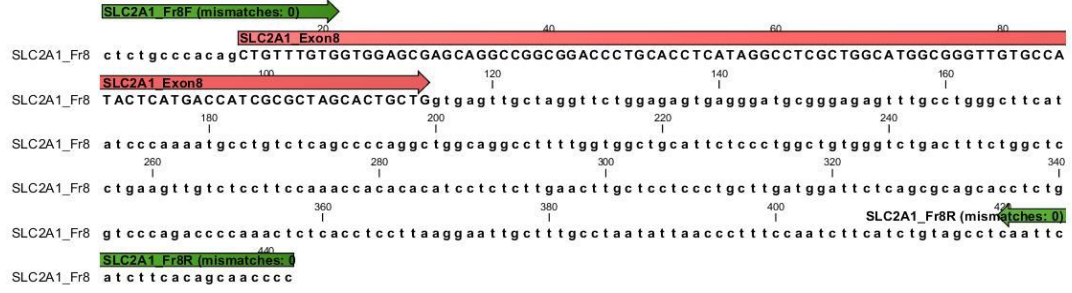
Amplikon 6



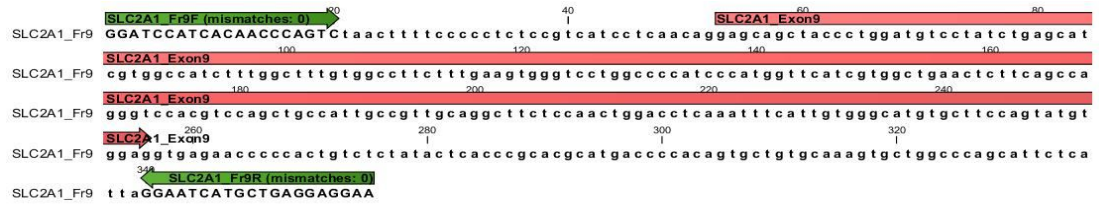
Amplikon 7



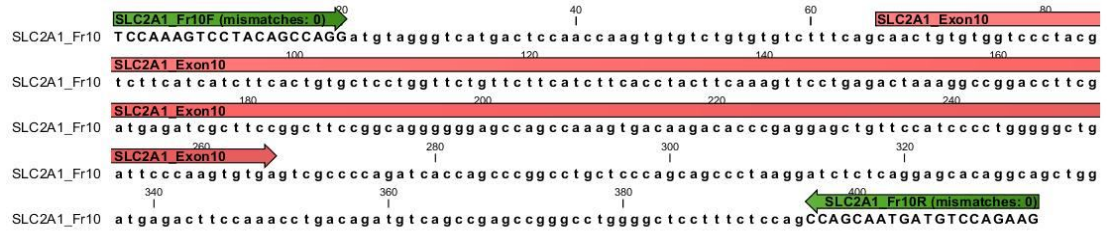
Amplikon 8



Amplikon 9



Amplikon 10



3.3.3.2. PZR uygulaması

PZR döngüsü için aşağıdaki beş ana madde kullanılmıştır.

1. Hasta ve kontrollerin DNA örneği
2. Çoğaltılacak bölgeyi her iki yönden ('forward ve reverse') çevreleyen bir çift sentetik primer
3. Deoksi-nükleotit-trifosfat (dNTP)
4. Yüksek ısıya dayanıklı DNA polimeraz enzimi
5. Uygun PH ve iyon koşullarını sağlayan tampon karışımı olarak MgCl₂

SLC2A1 geninin amplifikasyonu için hazırlanan PZR içeriği **Tablo 3.6.** ve PZR cihazındaki çalışma koşulları **Tablo 3.7.**'de belirtildiği şekilde optimize edilerek çalışılmıştır.

Tablo 3.6:*SLC2A1* geni polimeraz zincir reaksiyonlarında kullanılan kimyasallar

PZR Karışımı	Miktar (μl)	Konsantrasyon
dH ₂ O	13,86	
Reaksiyon Tamponu	2,5	10X
dNTP	0,5	2,5μM
Dimetilsülfoksit (DMSO)	2	
Taq DNA polimeraz	0,14	
Primer ileri (Forward)	2	2,5μM
Primer geri (Reverse)	2	2,5μM
DNA	2	

Tablo 3.7: *SLC2A1* geni polimeraz zincir reaksiyonu için kullanılan koşullar

İŞLEM	SICAKLIK	SÜRE
İlk denatürasyon	95°C	5 dk
Denatürasyon	94°C	45 sn --- 10 siklüs
Bağlanma	61-->53°C (-0,8°C/sk)	45 sn --- 10 siklüs
Uzatma	72°C	1 dk --- 10 siklüs
Denatürasyon	94°C	45 sn --- 35 siklüs
Bağlanma	52°C	45 sn --- 35 siklüs
Uzatma	72°C	1 dk --- 35 siklüs
Son uzatma	72°C	15 dk

DNA'nın 95°C' de birbirinden ayrılması sağlanmıştır. Primerlerin bağlanma basamağında birbirinden ayrılmış DNA zincirlerine primerlerin 55-60°C'de bağlanması gerçekleştirilmiştir. Zincir uzaması-polimerizasyon basamağı taq polimerazın aktivitesinin en yüksek olduğu 70-75°C arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3.4. Agaroz Jel Elektroforezi

PZR aşaması sonrası amplifikasyon kontrolü %3'lük agaroz jel elektroforezi ile yapıldı. Ultraviyole ışık altında kamera ile elde edilen görüntüler bilgisayara aktarıldı. Bu görüntülerin incelenmesi ile gen bölgesinin amplifiye olup olmadığı kontrol edildi, böylece PZR reaksiyonunun çalıştığı ve uygun ürün alınmış olduğu anlaşıldı.

3.3.5. DNA Dizileme

Dizileme, DNA'nın hangi sıradaki baz dizilimlerinden oluştuğunu anlamaya yönelik teknikleri ifade eder. Bu çalışmada Sanger dizileme metodu kullanılmıştır. Bu yöntemde üzerine geldiğinde DNA polimeraz aktivitesini sonlandıran di-deoksi nükleozit trifosfatlar (ddNTP) kullanılmaktadır. Temel olarak bir PZR reaksiyonuna dNTP ve ddNTP'ler bir karışım halinde konulursa, 240 kopya sayılı bir reaksiyonda ampikon içindeki her bazda DNA polimeraz durmak zorunda kalacaktır. Sanger dizileme bu özellikten faydalananak gerçekleştirilen bir DNA dizileme yöntemidir. Çalışma kapsamında bu dizilemeler hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiştir.

3.3.5.1. Dizileme analizi

Dizileme analizleri "CLC Main Workbench" adlı bilgisayar yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Buna göre yapılan analizlerde yabancıl (wild) tip DNA'ya göre farklılık gösteren baz dizilimleri tespit edilmeye çalışılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Katılımcılardan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20 versiyonu kullanılarak istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Hastaların kategorik ve sürekli verileri için tanımlayıcı istatistik analizler, sırasıyla yüzde ve ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.

Dokuzuncu ekzonda polimorfik varyant pozitifliği olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler için non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U, kategorik değişkenler için ise ki-kare testi kullanılmıştır.

Göz kırpma refleksinin amplitüd ve alan oranlarının karşılaştırılmasında, katılan grupların bağımsız, sayılarının ikiden fazla olması, verilerin sürekli değişkenler olması, bu verilerin normal dağılım göstermemeleri ve/veya Levene's testi ile standart sapmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması ve ayrıca grup içi katılımcı sayısının düşük olması sebepleri ile non-parametrik bir test olan Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Tüm testlerde gruplar arası farkın karşılaştırılması ve ilişkinin saptanmasında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR VE SONUÇLAR

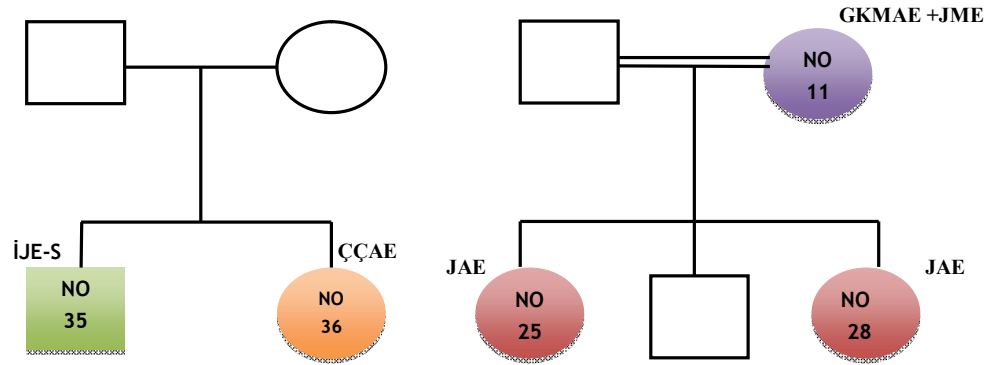
4.1. KLİNİK VE EEG BULGULARI

4.1.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri (Tablo 4.1.)

Çalışmaya, dosyaları incelenen, poliklinikten takipli toplam 352 kesin İJE tanılı hasta içinden, kriterleri karşılayan 40 hasta dahil edildi. Hastaların 31'i (%77,5) kadın, 9'u (%22,5) erkekti. Yaş ortalamaları $30,72 \pm 8,92$ (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma), takip süreleri $8,48 \pm 6,66$ yıldır.

Hastaların 36 (%90) tanesinin doğum öyküsü normaldi. Dört hastanın 2 tanesinde gecikmiş, 1 tanesinde zor doğum öyküsü vardı. Bir olgunun da doğum öyküsü bilinmiyordu.

FN öyküsü 7 (%17,5) hastada bulunuyordu, 1 olgunun FN öyküsü bilinmiyordu. Onaltı (%40) olguda anne-baba akrabalığı, 24 (%60) olguda da ailede epilepsi öyküsü mevcuttu. Grubumuzda 2 aileden 5 hasta yer alıyordu.



Şekil 4.1: Olgu grubunda aynı aileden olan hastaların aile ağaçları

Otuz altı olgunun motor ve mental gelişimi normal iken, bu olgulardan 3 tanesinin nöbetler başladıktan sonra okul başarısında düşme olduğu öğrenildi, 4 (%10) olgunun ise mental retardasyonu mevcuttu. Bir olgunun poliovirüs enfeksiyonuna ikincil sağ alt ekstremitelerinde zaaf olması dışında olgularımızın diğer nörolojik muayeneleri normaldi.

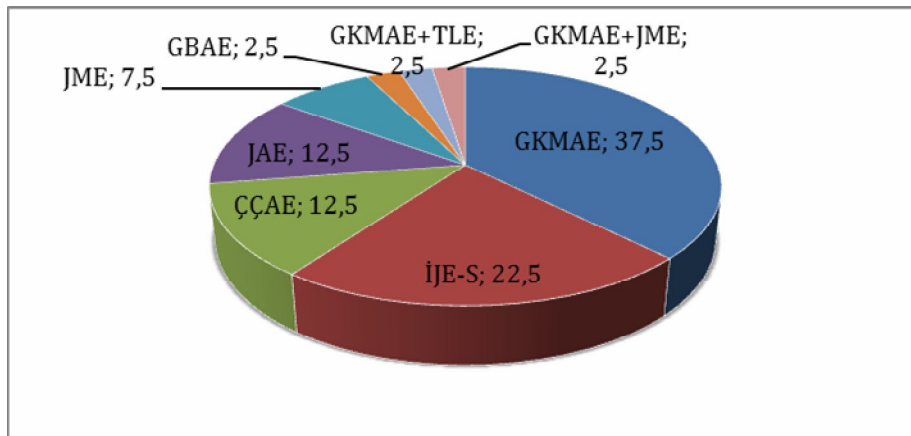
Hastaların ilk nöbet başlangıç yaş ortalaması $9,61 \pm 4,69$ idi. Yirmi altı (%65) olgunun ilk ortaya çıkan nöbet tipi GKM, 3'ünün absans, 3'ünün miyokloni ve 8'inin JTKN idi.

Takiplerde ilk nöbet tiplerine ek olarak absans nöbetleri %70, miyokloniler %50 ve JTKN %82,5 oranında görülmekteydi. Ayrıca olguların 6 tanesinde (%15) var olan nöbet tiplerine ek olarak, görme alanında yanıp sönen ışıklar ve renkli cisimler görme gibi görsel aura ile giden fokal nöbetler de mevcuttu. Bu olguların 4'ünün GKMAE, 2'sinin JAE tanılarını almış oldukları ve hepsinin fotosensitif olduğu görüldü. Görsel aura tarifleyenler dışında bir başka olgu da sıcak su ile ırkilme olduğunu bildirmişti.

Yirmiyedi olgunun MRG'i incelemesi, 6 olgunun BT incelemesi normaldi, 7 olgunun nöro görüntüleme incelemesi yapılamamıştı.

Hastalarımızın yarısının klinik olarak fotosensitif olması dikkat çekiciydi. Televizyon ve bilgisayar ışığını nöbet tetikleyicisi olarak 26 hasta tariflemekteydi. Parlak ışığa maruziyet ise 12 hastada nöbet başlangıcına neden olmaktaydı. Diğer tetikleyiciler ise, ilaç aksatma (n=10), menstruasyon (n=3), yorgunluk (n=7), stres (n=6), uykusuzluk (n=13), enfeksiyon (n=4), banyo yapma (n=1), ani gürültü (n=1), aşı uygulaması (n=2), ilaç kullanımı (alprazolam n=1, okskarbazepin n=1, karbamazepin n=1) idi. Üç olgu ise nöbet tetikleyicisi tariflemiyordu.

Epileptik sendrom dağılım özelliklerine bakıldığında 40 hastanın 15'i GKMAE, 9'u İJE-S, 5'i ÇÇAE, 5'i JAE, 3'ü JME, 1'i GBAE, 1'i GKMAE+ temporal lob epilepsisi (TLE), 1'i JME+GKMAE (iki sendromun kesişmesi) olgusu idi.



Şekil 4.2: Olguların idiyopatik jeneralize epilepsi sendromlarına dağılımları (%)

Tablo 4.1: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi olgularının klinik ve demografik özellikleri

NO	CİNS	YAŞ	TS	NM	FN	AEÖ	NBY	İNT	NT	KF	TANI	AEİ	SON NS ^A
1	K	37	11	N	Ø	Ø	7,5	GKM	GKM,MK,Abs,JK	Var	GKMAE	VPA	A3B2/ P1
2 [★]	K	39	23	MR	Ø	Ø	6	GKM	GKM,MK,JK	Ø	GKMAE	LTG	A3B3/ P1
3 ^{#★}	K	43	25	N	Var	Ø	18	GKM,Abs	GKM,MK,Abs,JK	Var	JAЕ /G	LEV/VPA	A1B3/ P3
4 [★]	E	36	11	MR	Ø	Ø	4	MK	GKM,MK,Abs	Var	İJE-S /G	VPA	A2B3/ P2
5 [★]	K	45	20	N	Ø	Ø	15	JK	GKM, Abs, JK	Ø	JAЕ	LTG/VPA	A3B3/ P2
6	K	48	10	N	Ø	Var (2)	7	GKM	GKM,Abs	Ø	GKMAE	VPA	A3B3/ P1
7 ^{#★}	K	36	20	N	Var	Ø	5	MK	GKM,MK,JK	Ø	İJE-S /G	VPA	A3B3/ P1
8	K	36	19	N	Ø	Ø	16	GKM	GKM,MK,JK	Ø	JME /G	Ø	A3B3/ P1
9	K	33	1	MR	Ø	Var (1)	4	GKM	GKM,Abs,JK	Var	GKMAE	VPA	A3B3/ P1
10	K	32	4	N	Ø	Ø	7	JK	GKM,MK,Abs,JK	Var	İJE-S /G	OXC	A2B1/ P3
11 [#]	K	52	14	N	Ø	Var (3)	12	GKM	GKM,MK,Abs,JK	Var	GKMAE+JME	Ø	A3B3/ P1
12	E	35	3	N	Ø	Var (1)	7	GKM	GKM,MK,Abs,JK	Var	GKMAE	VPA	A3B3/ P1
13 [★]	E	35	14	N	Ø	Var (1)	11	GKM	GKM,MK,JK	Var	İJE-S /G	VPA	A3B3/ P1
14 ^{#★}	K	24	14	N	Ø	Var (1)	4	GKM	GKM,Abs,JK	Ø	GKMAE	Ø	A3B3/ P1
15	K	29	1/12	N	Ø	Var (1)	9	GKM	GKM,MK,JK	Ø	GKMAE	VPA	A3B2/ P1
16 [★]	K	28	11	N	Ø	Var (1)	10	GKM	GKM,MK,JK	Var	GKMAE	VPA	A3B2/ P1
17 [★]	K	46	7	N	Ø	Var (3)	27	JK	GKM,Abs,JK	Var	GBAE /G	VPA	A1B2/ P3
18 [★]	K	29	10	N	Ø	Ø	12	MK	GKM,MK,Abs	Ø	JME	VPA	A3B3/ P1
19	K	23	3	N	Ø	Var (1)	7	JK	GKM,MK,Abs,JK	Ø	GKMAE	VPA	A2B3/ P2
20	E	44	9	MR	Ø	Var (1)	8	JK	GKM,JK	Var	GKMAE	VPA/PB	A1B3/ P3
21 ^{#★}	K	21	12	N	Ø	Var (2)	4	GKM,MK	GKM,MK,Abs,JK	Var	GKMAE	LTG/VPA	A3B2/ P2
22 [★]	K	28	4	N	Ø	Var (1)	8	GKM	GKM,MK,JK	Ø	GKMAE	VPA	A3B3/ P1
23 ^{#★}	E	29	11	N	Ø	Var (1)	10	JK	GKM,Abs,JK	Ø	İJE-S	VPA	A3B3/ P1
24 ^{#★}	E	40	7	N [□]	Var	Var (1)	2	GKM	GKM,Abs,JK	Ø	İJE-S /G	VPA	A3B3/ P1
25 [#]	K	29	7	N	Ø	Var (3)	13	GKM	GKM,MK,Abs,JK	Ø	JAЕ /G	Ø	A3B3/ P1

Tablo 4.1. (Devamı)

NO	CİNS	YAŞ	TS	NM	FN	AEÖ	NBY	İNT	NT	KF	TANI	AEİ	SON NS ^A
26 [★]	K	34	5	N	Ø	Ø	9	GKM	GKM,Abs,JK	Var	ÇÇAE /G	VPA	A3B3/P1
27 [★]	K	24	6	N	Ø	Ø	10	JK	GKM,JK	Ø	GKMAE+TLE	LEV/VPA/TPM	A3B3/P2
28 ^{#★}	K	26	6	N	Ø	Var (3)	15	GKM,Abs	GKM,Abs	Ø	JAE /G	LTG	A3B3/P1
29 ^{#★}	K	23	6	N	Var	Var (2)	9	GKM	GKM,MK,Abs,JK	Var	ÇÇAE /G	VPA	A3B3/P1
30 ^{#★}	K	21	6	N	Ø	Ø	13	GKM	GKM,MK,JK	Ø	JME	LEV	A3B1/P2
31 ^{#★}	E	16	5	N	Var	Ø	10	JK	GKM,Abs,JK	Var	GKMAE	VPA	A2B1/P2
32 ^{#★}	K	23	4	N	Ø	Ø	6	GKM	GKM,MK,Abs,JK	Var	GKMAE	VPA	A3B3/P1
33	K	25	3	N	Var	Ø	6	GKM	GKM,JK	Var	GKMAE	LEV	A3B3/P1
34 [★]	K	27	1	N	Ø	Var (2)	16	Abs	GKM,Abs	Ø	JAE	VPA	A3B3/P1
35 ^{#★}	E	23	4	N	Ø	Var (1)	12	GKM	GKM,JK	Ø	İJE-S /G	VPA	A3B3/P1
36 [#]	K	20	4	N	Ø	Var (1)	10	Abs	GKM,Abs,JK	Var	ÇÇAE	VPA	A3B3/P1
37	K	23	4	N	Ø	Ø	6	GKM	GKM,Abs	Ø	ÇÇAE	VPA	A3B3/P1
38 [★]	K	27	1	N	?	Var (1)	11	GKM	GKM,Abs,JK	Var	İJE-S /G	VPA	A3B3/P1
39	K	22	4	N	Ø	Var (3)	7	Abs	GKM,Abs,JK	Ø	ÇÇAE /G	LEV	A3B3/P1
40 ^{#★}	E	18	6 1/2	N	Var	Var (1)	11	GKM	GKM,Abs	Var	İJE-S /G	VPA/TPM	A2B3/P2

***Abs** Absans, **AEİ** Antiepileptik ilaç, **AEÖ** Ailede epilepsi öyküsü (rakamlar epileptik birey sayısını göstermektedir), **Cins** Cinsiyet, **ÇÇAE** Çocukluk çağı absans epilepsisi, **E** Erkek, **FN** Febril Nöbet, **G** GKMAE-Genişletilmiş **GBAE** Geç başlangıçlı absans epilepsi, **GKMAE** Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi, **GKM** Gözkapağı miyoklonisi, **İJE-S**, İdyopatik jeneralize epilepsi-Sınıflandırılmayan, **İNT** İlk nöbet tipi, **JAE** Juvenil absans epilepsi, **JK** Jeneralize konvülsiyon, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi, **K** Kadın, **KF** Klinik fotosensitivite, **LEV** Levetirasetam, **LTG** Lamotrijin, **MK** Miyokloni, **MR** Mental retardasyon, **N** Normal, **NBY** Nöbet başlangıç yaşı, **NM** Nörolojik muayene, **No** Hasta numarası, **NS** Nöbet sıklığı, **NT** Nöbet tipleri, **TLE** Temporal lob epilepsisi, **TPM** Topiramet, **TS** Takip süresi (yıl), **VPA** Valproik asit, **Ø** Yok*

□ Poliovirus enfeksiyonuna sekonder sağ alt ekstremitte zaafı dışında

Göz kırpmaya refleksi incelemesi yapılan hastaları göstermektedir: [★]*SLC2A1* gen mutasyon taraması yapılan hastaları göstermektedir.

^A Göz kapağı miyoklonisi, absans ve miyokloni nöbet sıklıklarına göre; **A1** Çok sık, **A2** Orta sıklıkta **A3** Seyrek ve hafif/ Son 1 yıldır nöbetsiz

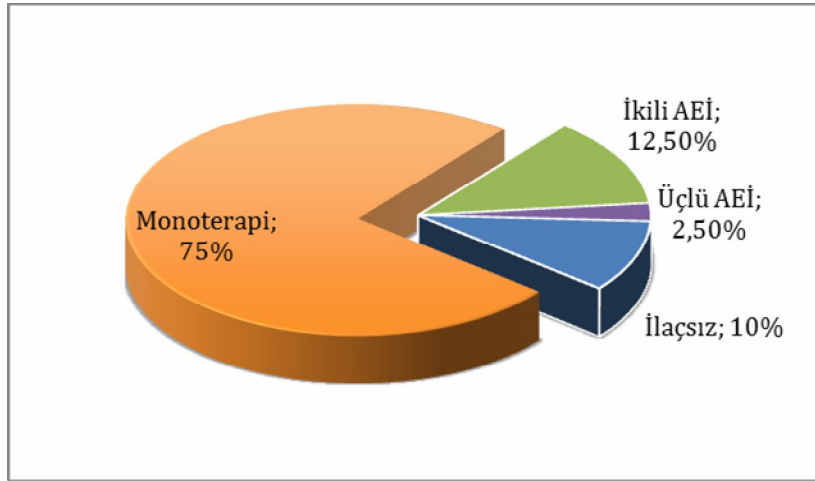
Jeneralize tonik klonik nöbet sıklıklarına göre; **B1** Sık, **B2** Seyrek **B3** Son 1 yıldır nöbetsiz

Tedaviye yanıtı göre; **P1** İyi yanıt, **P2** Orta yanıt, **P3** Dirençli (Tablo 3.3. ve Tablo 3.4.'de tanımlanan kriterlere göre belirlenmiştir).

4.1.2. Medikal Tedavi ve Prognoz

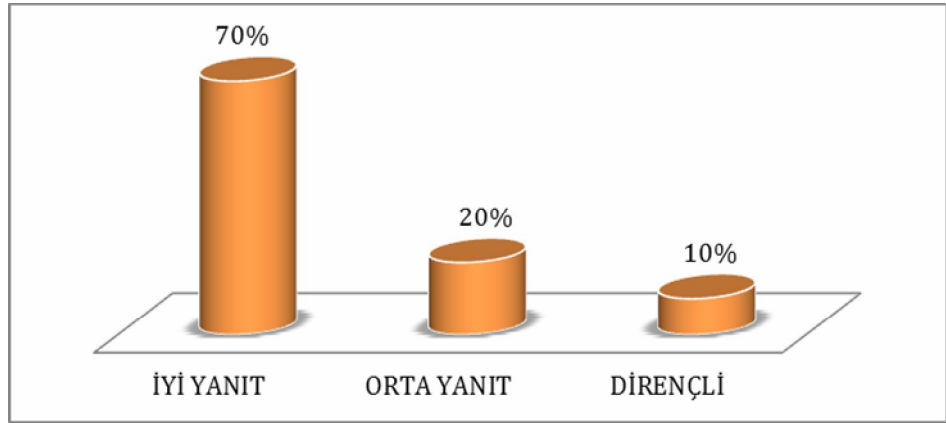
Hastalarımızın, hastalık süresince 1-4 arasında değişik etken maddeye sahip AEİ kullanım öyküleri mevcuttu. Sekiz olgunun takiplerinde AEİ ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle ilaç değişikliği yapılmıştı. İki hastada karbamazepin kullanımı ile nöbet artışı bildiriliyordu. Onbir olguda (%27,5) AEİ kesimi veya doz azaltılması sonrasında epileptik nöbet tekrarı olduğu öğrenildi.

Son kontrollerinde 4 (%10) olgunun ilaçsız takip edildiği, 30 (%75) olgunun ise monoterapi altında olduğu dikkat çekti. Monoterapi altındaki olguların 24 tanesi valproik asit, 3 tanesi levetirasetam, 2 tanesi lamotrijin ve 1 tanesi okskarbazepin tedavisi altındaydı. Beş (%12,5) hasta ikili AEİ tedavisi altındaydı, 1 (%2,5) hasta ise üçlü AEİ kullanıyordu.



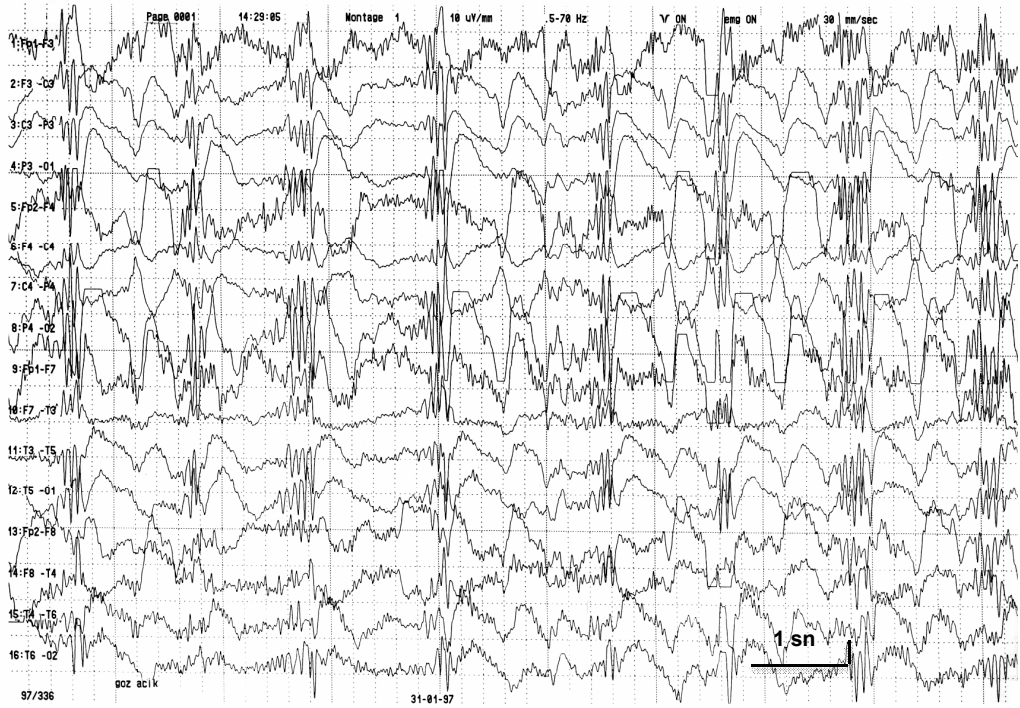
Şekil 4.3: Olguların kullandıkları antiepileptik ilaçların dağılımı (%)

Hastalar, epileptik nöbet sıklıklarına ve mono/politerapi ile nöbet kontrolü sağlanma durumlarına göre prognoz açısından sınıflandırıldı. Tedaviye iyi yanıtı olan 28 (%70) hastanın 20 tanesi son 1 yıldır nöbetsizdi, 8'inin seyrek nöbetleri mevcuttu. Tedaviye orta yanıtı olan 8 (%20) hastanın 4 tanesinde AEİ tedavi ile nöbet sıklığında %50 oranında azalma sağlanabilmişti, 4 olguda ise ancak politerapi ile nöbet kontrolü sağlanmıştı. Dirençli seyreden 4 (%10) hastanın ise 3 tanesi zaman zaman AEİ tedaviye uyumsuz olabilmekteydi.



Şekil 4.4: Olguların prognoz açısından dağılımı(%)

GKM-İJE olgu grubumuzda 5 hastada (%12,5) ASE öyküsü mevcuttu. Bu olguların 4'ü GKMAE, 1 tanesi JAE sendromu tanılarını almıştı. JAE sendromu tanılı olgunun (olgu no:3) çok sık ASE tablosundan geçtiği görülmekteydi (Şekil 4.5.). GKMAE olgularının birinin 3, birinin 2 ve kalan ikisinin ise bir kez klinik ve elektrofizyolojik ASE tablosundan geçtiği görüldü. Ayrıca GKMAE sendrom tanılı başka bir olguda da sadece elektrofizyolojik status epileptikus kaydı mevcuttu.



Şekil 4.5: Juvenil absans epilepsi tanısı almış olgunun (olgu no:3) absans status epileptikus kaydı

4.1.3. EEG Özellikleri

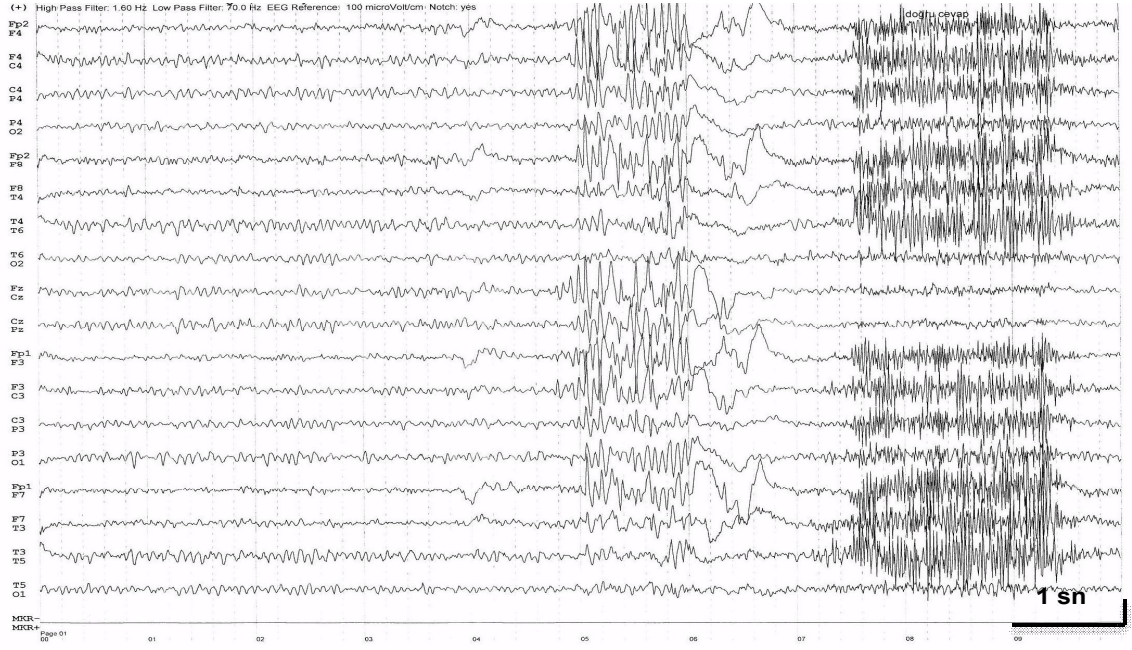
Hastalarımızın bir tanesinin EEG incelemesi farklı bir merkezde yapıldığı ve EEG traseleri elimizde bulunmadığından ileri değerlendirme dışında bırakıldı.

Geri kalan 39 hastanın toplam 201 rutin EEG ve 22 video-EEG incelemeleri gözden geçirildi. Değerlendirilen 39 hastaya ait EEG özellikleri **Tablo 4.2.**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2 Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi olgu grubunun EEG özellikleri			
	<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>
Jeneralize Epileptiform Anomali	39 (100)	GKD	34 (87,1)
<i>Diken-yavaş dalga</i>	8 (20,5)	<i>Spontan ve IFS ile</i>	25 (64,1)
<i>Multidiken-yavaş dalga</i>	31(79,5)	<i>Sadece IFS GKD</i>	9 (23)
Asimetrik Başlangıç	15 (38,4)	Fotoparoksizmal Yanıt	30 (%76,9)
Fokal Bulgu	19 (48,7)	Hızlı Ritim Varlığı	22 (%56,4)
Dikensi posterior alfa aktivitesi	15 (38,4)		

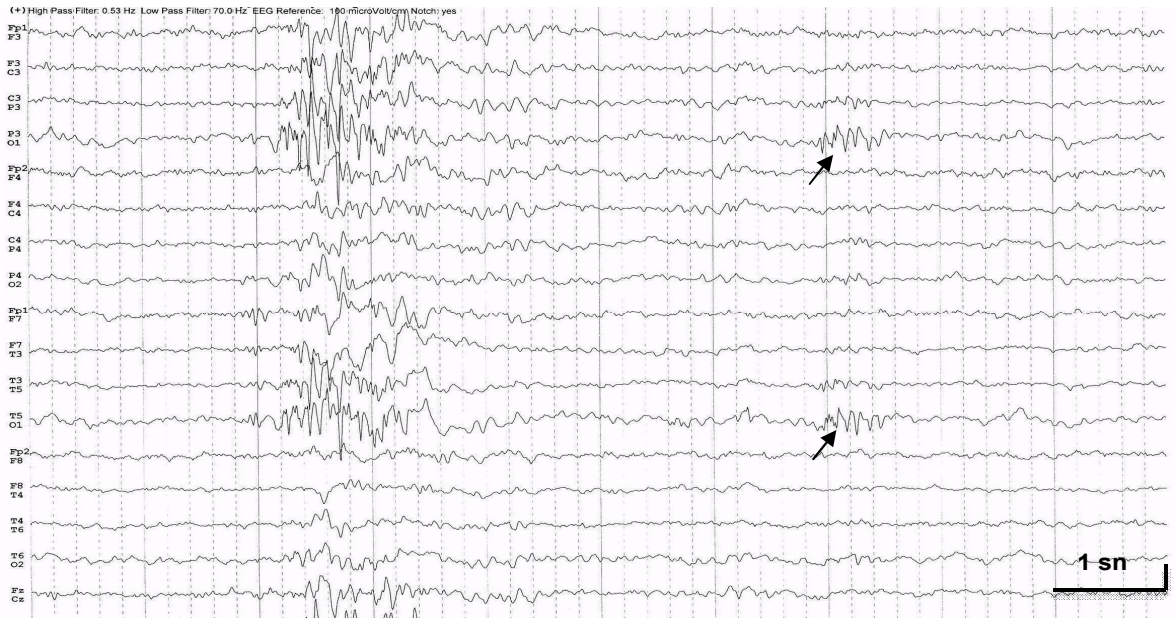
IFS İntermittan fotik stimulasyon, *GKD* Göz kapama duyarlılığı, *n* Olgu sayısı

Tüm hastaların en az 1, en çok 23 EEG incelemesi mevcuttu. Olgu grubumuzun tümünde, mental retarde olan hastalar dahil olmak üzere temel aktivite normaldi. Yirmi iki hastanın EEG incelemesinde bazen temel aktivite içerisine karışan bazen de epileptik deşarjlar sonrasında ortaya çıkan hızlı ritmik aktivite görüldü.



Şekil 4.6: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanılı bir olguda göz kapamayı takiben ortaya çıkan jeneralize hızlı ritm varlığı

Onbeş olguda ise (GKMAE n=9, JME n=2, JAE n=2, ÇÇAE n=1, IJE-S n=1) normal temel aktivite zemininde oksipital bölgelerde dikensi alfa ritmi olduğu görüldü (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olguda (olgu no:32) asimetrik epileptiform anomaliye eşlik eden posterior dikensi alfa aktivitesi

Sekiz hastada tipik 3 Hz ve üstü frekanslarda jeneralize diken-dalga, 31 hastada ise multidiken özellik gösteren jeneralize epileptiform deşarjlar görüldü.

Jeneralize deşarjlar, 15 hastada asimetrik başlangıçlıydı. Fokal epileptiform deşarjlar ise frontal (n=12), frontotemporal (n=4), frontoparietal (n=2), oksipital (n=1) bölgelerde olmak üzere toplam 19 hastada mevcuttu (**Şekil 4.8.**).

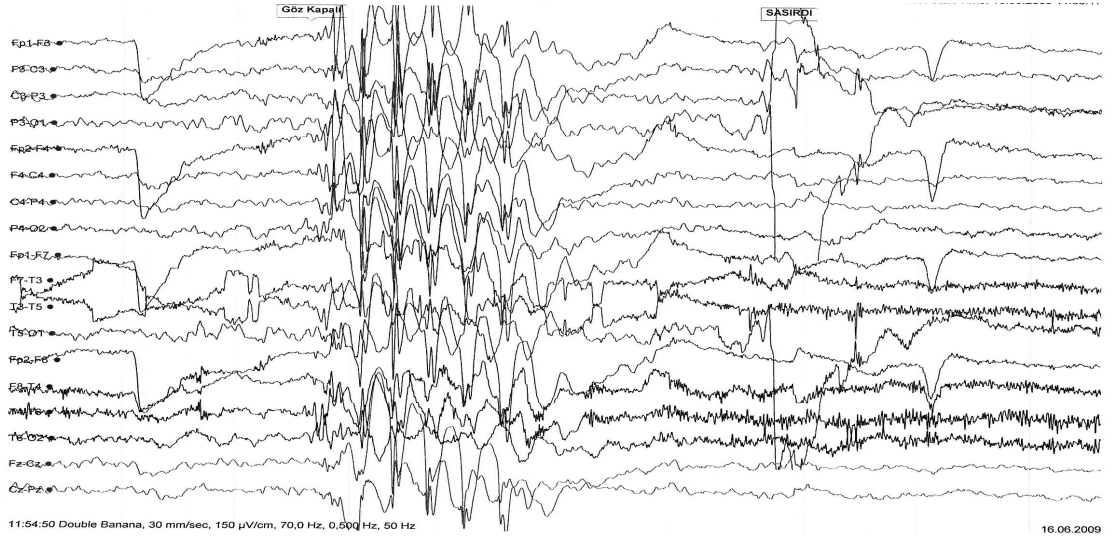


*Olgunun jeneralize EEG bulgularına ek olarak izlenen sağ frontosantral bölgede diken yavaş dalga anomali dikkati çekmektedir.

Şekil 4.8: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olguda (olgu no: 21) fokal epileptiform anomali

Otuzbir hastanın EEG incelemesinde FPY bulunuyordu. En düşük etkileyen IFS frekansı 3 Hz (ort: 12+4,6) ve en yüksek frekans ise 40 Hz (ort:26+6,02) idi. Hiperventilasyon ile 20 hastada fokal yavaşlama ya da epileptik deşarjlarda artış gözlemlendi, 1 hastada ise HV etkisi ile absans nöbeti ortaya çıktı.

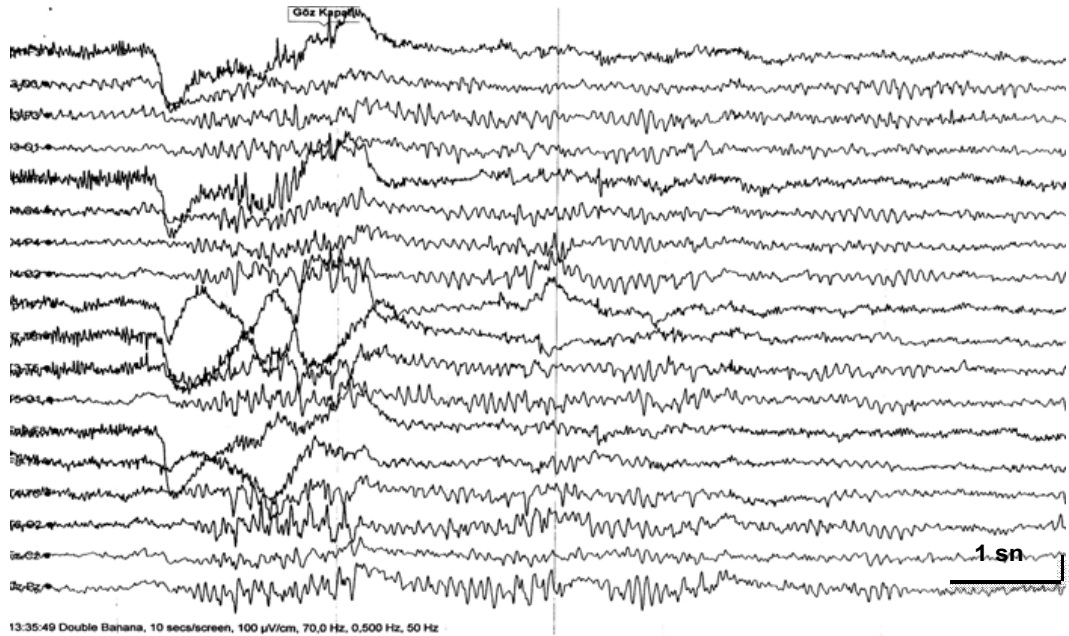
EEG incelemesinde 4 olguda miyokloni, 8'inde absans ve 7'sinde de GKMA olmak üzere toplam 19 olguda klinik ve elektrofizyolojik nöbet kaydı izlendi (**Şekil 4.9.**).



* Göz kapamayı takiben ortaya çıkan 3 sn süreli 2,5-3 Hz diken dalga deşarları sonrasında klinik olarak sorulara cevap verememe ve şaşkınlık hali

Şekil 4.9: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı almış bir olguda (olgu no:31) absans nöbet kaydı

GKD, grubumuzda toplam 34 hastanın EEG incelemesinde saptandı. Aktivasyon yöntemlerinden bağımsız olarak ortaya çıkan GKD, tümü GKMAE tanısı olan (Şekil 4.10.), 15 GKMAE, 1 GKMAE+TLE ve 1 JME+GKMAE tanılı olguda izlendi.

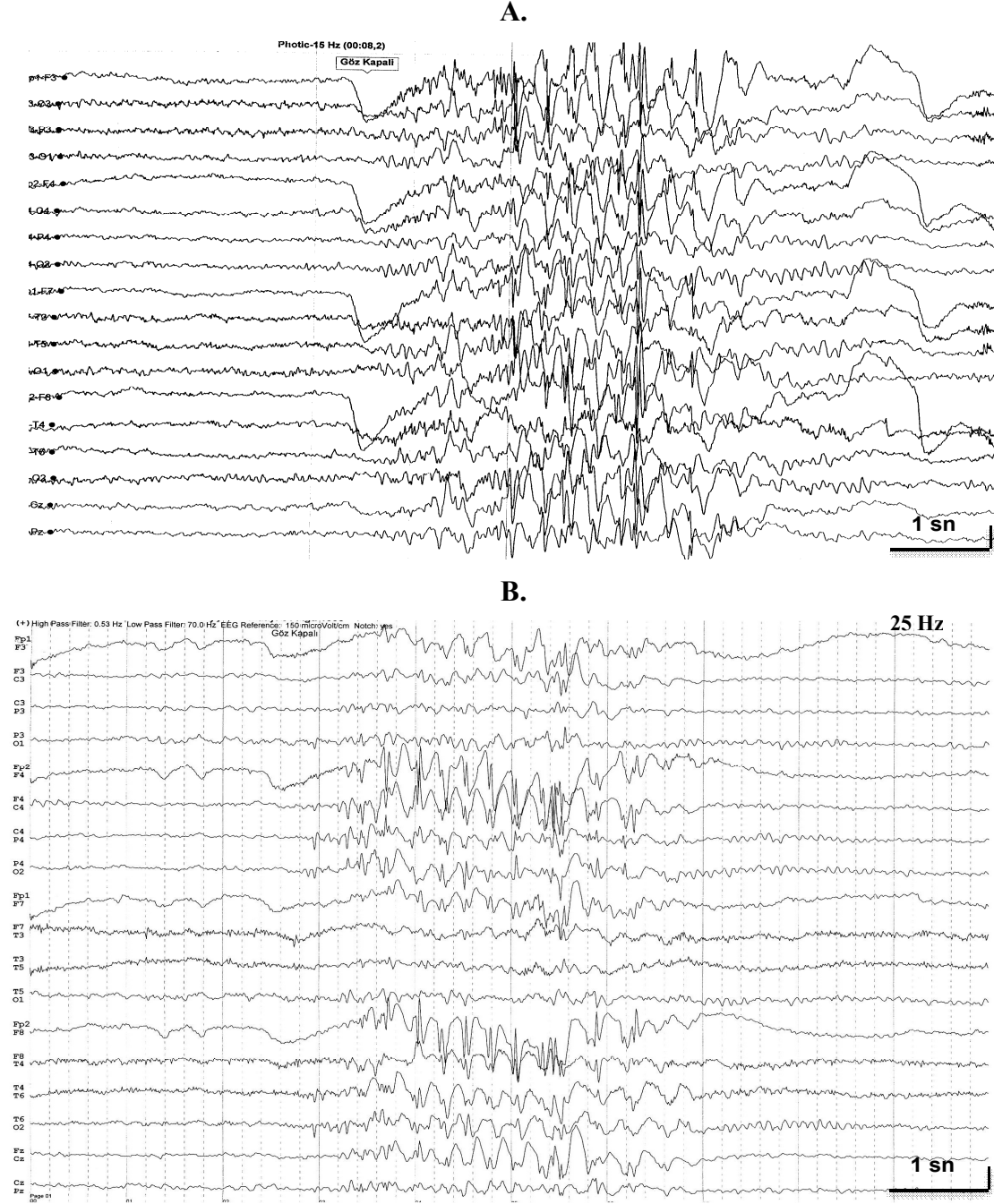


Şekil 4.10: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olgunun (olgu no:14) EEG' sinde arka yarılarda belirgin spontan göz kapama duyarlılığı

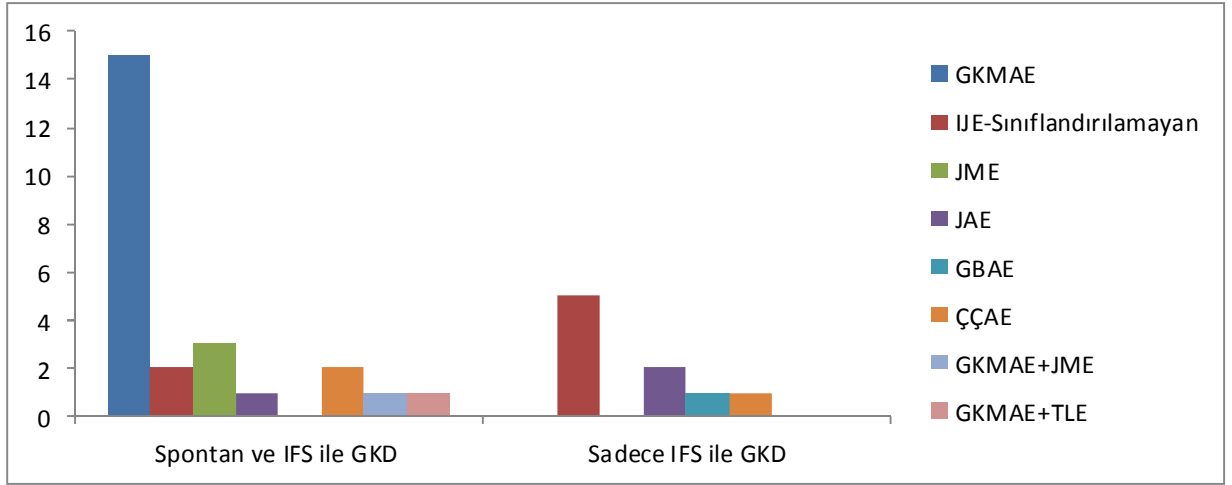
Bu olgular haricinde rutin EEG'de GKD sergileyen 8 hastanın ise 3 tanesi JME, 2'si ÇÇAE, 2'si İJE-S, 1'i JAE sendromu tanılıydı.

Bu hastalara ek olarak spontan olarak olmayan ancak IFS yöntemiyle GKD saptanan 9 hastanın ise 5'i İJE-S, 2'si JAE, 1'i ÇÇAE, 1'i GBAE tanılı idi (Şekil 4.11).

Sendrom tanısı için rutin EEG'de GKD olması veya FPY olması diğer tüm kriterler karşılandığı takdirde GKMAE tanısı için zorunlu olmaktan çıkarıldığında GKMAE olgu sayısı sırasıyla 26 ve 20 olmakta idi.



Şekil 4.11: A) Spontan göz kapama duyarlılığı bulunmayan olguda (olgü no:35) fotik stimülasyon ile ortaya çıkan göz kapama duyarlılığı
B) Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi sendromu tanısı ile izlenen bir olguda (olgü no:21) fotik stimülasyon ile ortaya çıkan göz kapama duyarlılığı



ÇÇAE Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi **GBAE** Geç Başlangıçlı Absans Epilepsisi **GKD** Göz Kapama Duyarlılığı, **GKMAE** Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsisi **İFS** İntermittan Fotik Stimülasyon, **İJE** İdyopatik Jeneralize Epilepsisi **JAE** Juvenil Absans Epilepsisi **JME** Juvenil Miyoklonik Epilepsisi **TLE** Temporal Lob Epilepsisi

Şekil 4.12: Spontan ve IFS ile göz kapama duyarlılığı saptanan olguların sendromik sınıflandırılması

GKD bulunan olgularda epileptik deşarjların göz kapamayı izleyerek ortaya çıkış süreleri de değişkenlik göstermekteydi. Onaltı olguda deşarjlar göz kapamayı takiben hemen ortaya çıkıyordu. Sıklık olarak 500 ms-1 sn arasında (10 olgu), ilk 500 ms içinde (6 olgu) ortaya çıkan deşarjlar izlemekteydi. Ayrıca deşarjların göz kapama sonrasında ortaya çıkma süresinin en uzun 2 sn (2 olgu) olduğu görüldü. Deşarjların belirme süreleri aynı olgu içinde de değişmekteydi, değerlendirmeye en erken epileptiform anomali belirme süresi alındı. Ancak bu sürelerin olgular arasında farklı bir fenotipik özelliğe etkisi olmadığı ve sendrom tanıları ile örtüşmediği görüldü.

4.2. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMASI SONUÇLARI

Göz kırpma refleksi incelemesinin, işlem esnasında hafif ağrı hissettirmesi ve yaklaşık 1 saat sürmesi nedeniyle katılmak istemeyen ve ulaşılamayan olgulardan dolayı, çalışmamıza GKM-İJE grubundan 16 olgu (11 kadın, 5 erkek; yaş ortalaması $27,3 \pm 9,9$), kontrol amaçlı 15 JME olgusu (11 kadın, 4 erkek; yaş ortalaması $29,4 \pm 7,7$) ve 15 sağlıklı kontrol (9 kadın, 6 erkek; yaş ortalaması $28,8 \pm 7,4$) dahil edilmiştir.

Tablo 4.3: Göz kırpma refleksi incelemesi yapılan kontrol juvenil miyoklonik epilepsi olgularının klinik özellikleri

NO	CİNS	YAŞ	TS	NM	FN	AEÖ	NBY	İNT	NT	KF	AEİ
1	K	21	1	N	Ø	Var(1)	13	MK	MK,JK	Var	LEV/VPA
2	K	32	1	N	Ø	Ø	16	MK	MK,JK	Var	LTG
3	K	22	2	N	Ø	Ø	10	MK	MK,JK	Ø	VPA
4	E	43	15	N	Ø	Ø	15	MK	MK,JK	Ø	VPA
5	K	31	3	N	Ø	Ø	22	MK	MK,JK	Ø	LEV
6	K	28	6	N	Ø	Var(1)	14	JK	MK,JK	Ø	VPA
7	E	25	3	N	Ø	Ø	16	JK	MK,JK	Ø	LEV
8	E	29	12	N	Ø	Var(2)	17	MK	MK,JK	Ø	VPA
9	K	41	27	N	Ø	Ø	13	MK	MK,JK	Ø	VPA
10	E	44	7	N	Var	Ø	6	JK	MK,JK	Ø	LEV/VPA
11	K	25	1	N	Ø	Var(1)	18	MK	MK,JK	Ø	LEV
12	K	29	2	N	Ø	Var(1)	12	MK	MK,JK	Ø	LEV
13	K	24	5	N	Ø	Var(2)	16	MK	MK	Ø	LEV
14	K	20	3	N	Ø	Ø	17	MK	MK,JK	Var	VPA
15	K	27	3	N	Ø	Ø	16	MK	MK,JK	Ø	VPA

AEÖ Ailede epilepsi öyküsü (rakamlar epileptik birey sayısını göstermektedir), *Cins* Cinsiyet *E* Erkek, *FN* Febril nöbet, *İNT* İlk nöbet tipi *JK* Jeneralize konvülsiyon, *K* Kadın *KF* Klinik fotosensitivite *LTG* Lamotrijin *LEV* Levetirasetam *MK* Miyokloni *N* Normal, *NBY* Nöbet başlangıç yaşı, *NM* Nörolojik muayene *No* Hasta numarası, *NT* Nöbet tipleri *TS* Takip süresi (yıl) *VPA* Valproik asit

GKM nöbetleri olan olgularımız ile kontrol gruplarını oluşturan, absans ve GKM görülmeyen, benzer AEİ kullanan JME olgularında ve sağlıklı gönüllülerde göz kırpma refleksinin R2 yanıtlarının eşik değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4: Grupların göz kırpma refleksi eşik değerlerinin karşılaştırılması

	GKM-İJE	JME	SK	
	ort±SS	ort±SS	ort±SS	p değeri
Eşik değeri	5,05±0,64	4,6±2,5	4,58±2,3	0,994

GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi, **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma

Her üç grupta da 200, 300, 500, 650, 750, 850, 1000 ms ISI ile yapılan ikili uyarımlar sonucu ipsilateral alınan yanıtlardan, 2. R2 dalgasının amplitüdünün 1. R2 dalgasının amplitüdüne, yine 2. R2 dalgasının alanının 1. R2 dalgası alanına oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 4.5., Tablo 4.6., Şekil 4.13., Şekil 4.14.**). Yine gruplar arasında yapılan ayrıntılı ikili istatistiksel analizler sonucunda da anlamlı fark bulunmamıştır.

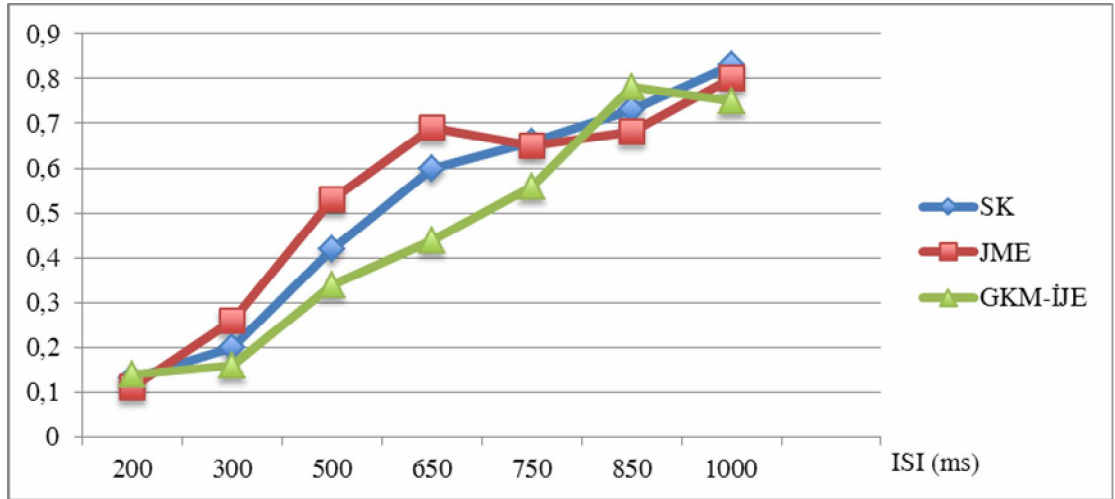
Benzer şekilde her üç grubun yine aynı ISI değerlerinde alınan kontralateral 2R2/1R2 amplitüd ve alan değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (**Tablo 4.7., Tablo 4.8., Şekil 4.15., Şekil 4.16.**)

Ancak GKM-İJE olgu grubunun toparlanma eğrisinin, özellikle erken toparlanma değerlerinde JME ve sağlıklı kontrollere oranla daha düşük olarak belirmiş olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.5: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt

ISI (ms)	GKM-İJE ort±SS	JME ort±SS	SK ort±SS	p değeri
200	0,14±0,24	0,11±0,28	0,13±0,24	0,818
300	0,16±0,23	0,26±0,26	0,2±0,24	0,432
500	0,34±0,32	0,53±0,29	0,42±0,28	0,126
650	0,44±0,24	0,69±0,56	0,6±0,36	0,301
750	0,56±0,37	0,65±0,31	0,66±0,36	0,549
850	0,78±0,51	0,68±0,28	0,73±0,4	0,795
1000	0,75±0,39	0,80±0,4	0,83±0,47	0,909

GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI(ms)** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi, **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma



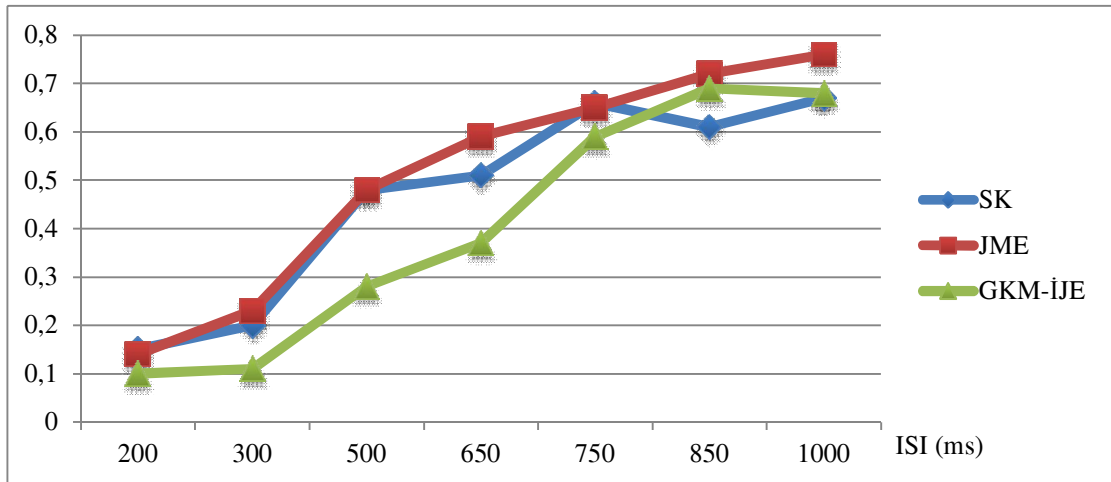
GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI(ms)** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma

Şekil 4.13: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt

Tablo 4.6: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması alan oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt

ISI (ms)	GKM-İJE ort±SS	JME ort±SS	SK ort±SS	p değeri
200	0,1±0,14	0,14±0,38	0,15±0,3	0,845
300	0,11±0,16	0,23±0,25	0,2±0,26	0,349
500	0,28±0,26	0,48±0,34	0,48±0,51	0,215
650	0,37±0,19	0,59±0,48	0,51±0,36	0,368
750	0,59±0,45	0,65±0,46	0,66±0,55	0,885
850	0,69±0,73	0,72±0,47	0,61±0,37	0,819
1000	0,68±0,38	0,76±0,39	0,67±0,36	0,767

GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI(ms)** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma



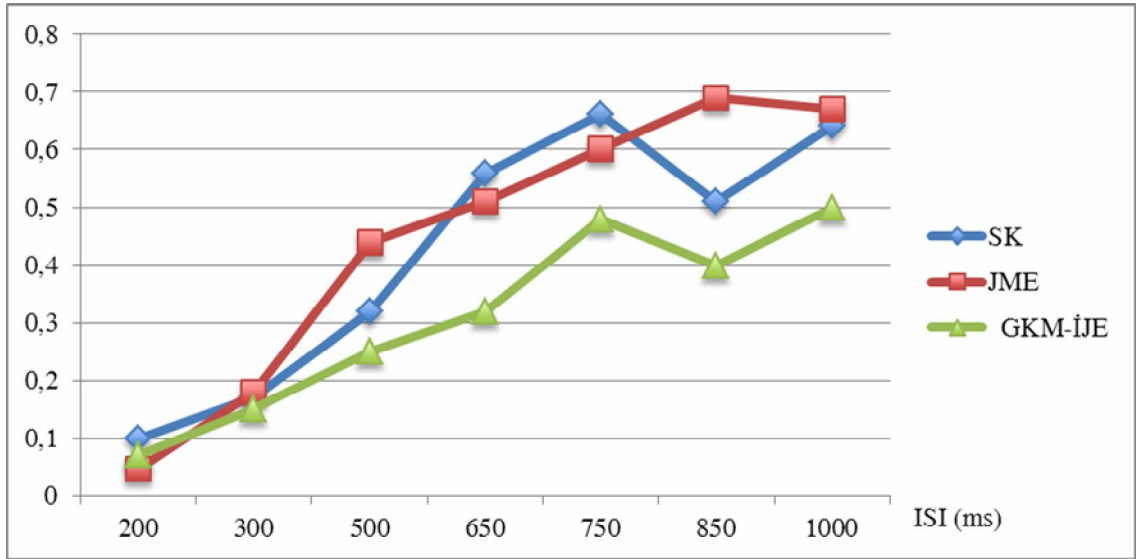
GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI(ms)** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma

Şekil 4.14: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması alan oranları: Uyarım ile ipsilateral kayıt

Tablo 4.7: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile kontralateral kayıt

ISI (ms)	GKM-İJE	JME	SK	p değeri
	ort±SS	ort±SS	ort±SS	
200	0,07±0,15	0,04±0,09	0,1±0,18	0,65
300	0,15±0,22	0,18±0,27	0,17±0,22	0,865
500	0,25±0,29	0,44±0,41	0,32±0,29	0,362
650	0,32±0,23	0,51±0,52	0,56±0,36	0,191
750	0,48±0,26	0,60±0,56	0,66±0,46	0,429
850	0,4±0,37	0,69±0,45	0,51±0,42	0,158
1000	0,5±0,41	0,67±0,5	0,64±0,41	0,485

GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI(ms)** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi, **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma



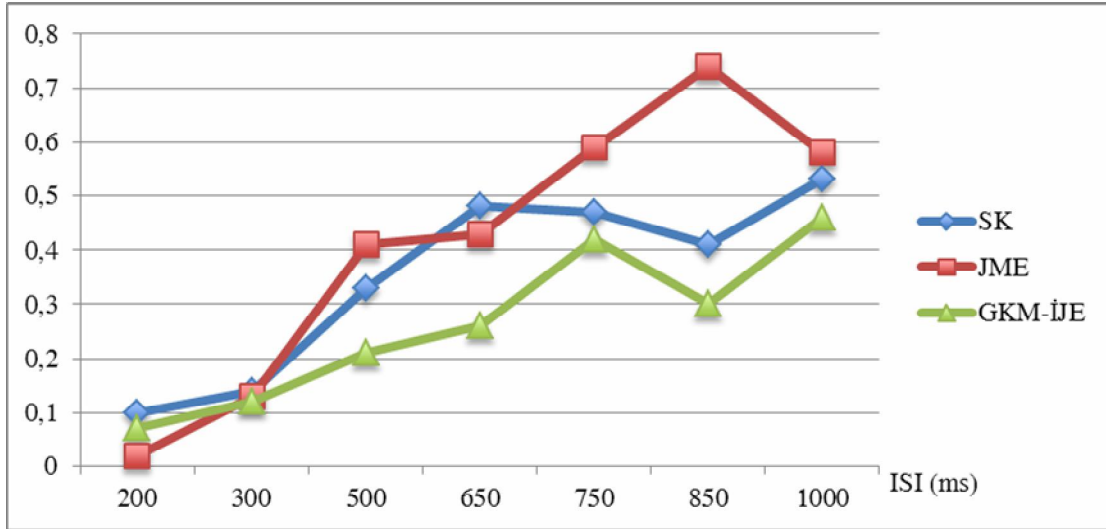
GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI(ms)** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi, **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma

Şekil 4.15: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması amplitüd oranları: Uyarım ile kontralateral kayıt

Tablo 4.8: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması alan oranları: Uyarım ile kontralateral kayıt

ISI (ms)	GKM-İJE ort±SS	JME ort±SS	SK ort±SS	p değeri
200	0,07±0,18	0,02±0,05	0,1±0,24	0,665
300	0,12±0,22	0,13±0,23	0,14±0,21	0,77
500	0,21±0,23	0,41±0,5	0,33±0,34	0,422
650	0,26±0,21	0,43±0,39	0,48±0,38	0,22
750	0,42±0,55	0,59±0,66	0,47±0,35	0,475
850	0,3±0,27	0,74±0,8	0,41±0,38	0,106
1000	0,46±0,36	0,56±0,38	0,53±0,31	0,605

GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi, **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma



GKM-İJE Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi, **ISI(ms)** İnterstimulus interval, **JME** Juvenil miyoklonik epilepsi, **SK** Sağlıklı kontrol, **ort±SS** ortalama±standart sapma

Şekil 4.16: Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi ve kontrol gruplarında göz kırpmaya refleksi toparlanması alan oranları: Uyarım ile kontralateral kayıt

4.3. SLC2A1 GENİ MUTASYON TARAMA SONUÇLARI

GKM-İJE olgularından 8 tanesi son 2 yılda kontrole gelemediğinden ve telefon ile de ulaşılamadığından, 4 tanesi de kan vermeyi kabul etmediğinden çalışmamızın genetik kısmına katılmamıştır. Ailesel olan üç olguda da, sadece indekslerin taranması yeterli görüldüğünden genetik incelemeye gerek görülmemiştir. Genetik çalışma için kontrol grubunu, kesin İJE tanısı ve farklı yaşlarda başlamış absans tipi nöbetleri olan ancak GKM'si bulunmayan 15 olgu oluşturmuştur. Bu olguların klinik özellikleri **Tablo 4.9.**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Genetik tarama için kontrol grubunu oluşturan absans epilepsi olgularının klinik özellikleri

NO	CİNS	YAŞ	NM	FN	AEÖ	NBY	İNT	NT	KF	TANI
1	E	38	N	Ø	?	7	Abs	Abs	?	ÇÇAE
2	E	20	N	Ø	Ø	10	Abs	Abs	Ø	ÇÇAE
3	K	27	N	Ø	Ø	5	Abs	Abs	Ø	ÇÇAE
4	K	19	N	Ø	Var(2)	8	Abs	Abs	Ø	ÇÇAE
5	E	38	N	Ø	Ø	13	Abs	Abs,JK	Ø	JAE
6	K	23	N	Ø	Var(1)	9	Abs	Abs	Ø	ÇÇAE
7	K	30	N	Ø	Ø	13	Abs	Abs,MK,JK	Var	JAE→JME
8	K	68	N	Ø	Ø	13	Abs	Abs	Var	JAE
9	K	23	N	Ø	Ø	12	Abs	Abs,JK	Var	JAE
10	K	13	N	Ø	Ø	5	Abs	Abs	Ø	ÇÇAE
11	K	30	N	Ø	Ø	12	Abs	Abs,JK	Ø	JAE
12	E	15	N	Ø	Var(1)	3	Abs	Abs,JK	Ø	ÇÇAE
13	K	27	N	Ø	Var(1)	14	Abs	Abs,JK	Var	JAE
14	K	23	N	Ø	Ø	8	Abs	Abs,JK	Ø	ÇÇAE
15	E	23	N	Ø	?	8,5	Abs	Abs	?	ÇÇAE

Abs Absans *AEÖ* Ailede epilepsi öyküsü (rakamlar epileptik birey sayısını göstermektedir), *Cins* Cinsiyet, *ÇÇAE* Çocukluk çağı absans epilepsi, *E* Erkek, *FN* Febril nöbet, *İNT* İlk nöbet tipi, *JAE* Juvenil absans epilepsi, *JK* Jeneralize konvülsiyon, *JME* Juvenil miyoklonik epilepsi, *K* Kadın *KF* Klinik fotosensitivite *MK* Miyokloni *N* Normal, *NBY* Nöbet başlangıç yaşı, *NM* Nörolojik muayene *No* Hasta numarası, *NT* Nöbet tipleri

GKM grubumuzdan genetik açıdan incelenebilen ayrıntılı klinik bilgileri yukarıdaki tabloda (**Tablo 4.1.**) mevcut olan 25 olguda ve 15 olgudan oluşan kontrol grubunda konvansiyonel PZR ve takip eden dizi analizi ile *SLC2A1* genine ait ekzon ve ekzon-intron bağlantı kısımlarında mutasyon tarama çalışması sonucunda tespit edilen varyantların tamamı, ilgili veri tabanlarında daha önceden tek nokta polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) olarak bildirilmiştir ve dolayısıyla mutasyon niteliği taşımamaktadır.

Çalışma kapsamında tespit edilen varyantların listesi, minör allelik frekans bilgisi ve içerdiği baz değişim bilgileriyle birlikte **Tablo 4.10.** ve **Tablo 4.11.**'de özetlenmiştir. Bu kapsamda tespit edilen varyantlardan 8 tanesi genin ekzon (1 tanesi 5'UTR bölgesi dahil olmak üzere), 6 tanesi ise intron bölgesine özgü SNP'lerdi. Ekzonik bölgelere özgü olan SNP'lerden hiçbirisi aminoasit değişikliği yaratmıyordu. Dört olguda ise *SLC2A1* genine özgü herhangi bir varyant saptanmadı.

Nöbetlerin erken yani 4 yaşından önce başlangıç gösterdiği 5 olgudan 4 tanesine genetik analiz yapılabilirdi. Nöbetlerinin 4 yaşında başladığı öğrenilen **14** ve **21** numaralı olgular GKMAE sendrom tanılıydı. İJE-S tanısı almış olan **4** ve **24** numaralı olgulardan birinde klinik tablo 2, diğerinde ise 4 yaşında başlamıştı. Yirmibir ve 24 numaralı olgulardan ikisinde de tabloda tanımlanmış olan sık görülen rs2229682 SNP mevcudiyeti dışında benzer değişiklik gözlenmedi. Dolayısıyla erken başlangıçlı absans epilepsi grubunda da *SLC2A1* gen mutasyonu bulunmadı.

Tablo 4.10:Göz kapağı miyoklonili idyopatik jeneralize epilepsi olgularında saptanan varyantlar ve özellikleri

Olgu No	SNP	Amplikon	Hom/Het
2	rs189056097; rs76672402; rs34418800	2;3;9	Het;Het;Het
3	Ø		
4	rs76672402;rs34418800	3;9	Het;Het
5	rs11537640; rs1385129;rs76672402;rs11282849	1;2;3;9	Het;Het;Het;Het
7	Ø		
13	rs11537640	1	Hom
14	rs41310434	2	Het
16	rs34418800	9	Het
17	rs1385129; rs1153764; rs1385129; rs34418800	2;4;5;9	Het;Het;Het;Het
18	rs1385129; rs 2229682; rs11282849	2;5;9	Het;Het;Hom
21	rs11537641; rs2229682	4;5	Het;Het
22	rs12718444; rs11282849	2;9	Hom;Het
23	rs2229682; rs11282849	5;9	Het;Hom
24	rs1385129; rs2229682	2;5	Hom; Hom
26	rs1385129;11537641; 11282849	2;3;9	Het;Het;Hom
27	Ø		
28	rs11537640	1	Het
29	rs76672402	3	Het
30	rs11282849	9	Het
31	rs41310434; rs11282849	2;9	Het;Het
32	Ø		
34	rs11282849	9	Het
35	rs13306757; rs2228490; rs2228490; rs2306663; rs13306758;	5;7;8;8;10	Het; Het;Het;Het;Het
38	rs1385129; rs11537641; rs11282849	2;4;9	Het; Het;Het
40	rs11537640	1	Het

Hom Homozigot, **Het** Heterozigot

*Tabloda yer almayan numaralar genetik çalışmaya katılmamış olgulardır.

Saptanan SNP değişikliklerinin 12 olguda 9. ekzonda bulunması dikkat çekiciydi. Bu olguların klinik özellikleri, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında diğer olgulardan anlamlı bir farklılık göstermemekteydi.

Çalışma kapsamında tespit edilen SNP'lerden allelik frekansları %1'in altında olanlar, bir aminoasit değişikliğine sebep olmadıkları için klinik anlamı olmadığı düşünüldü.

Tablo 4.11: Saptanan varyantların olgu sayıları, baz değişimleri ve pozisyon bilgileri

SNP		Olgu sayısı	MAF	Pozisyon
rs41310434	c.19-207T>C	2	0,0086	İntron
rs1385129	c.45C>T	6	0,2404	Ekzon
rs11537641	c.399C>T	4	0,1414	Ekzon
rs11282849	c.1278+30_1278+31ins ATTTCTCACC	9	0,3826	İntron
rs2229682	c.588G>C	4	0,1196	Ekzon
rs11537640	c.197A>T	4	0,1534	5' UTR
rs13306757	c.679+7G>T	1	0,0208	İntron
rs2228490	c.1065A>G	1	0,0543	Ekzon
rs2306663	c.1074+118G>C	1	0,0463	İntron
rs13306758	c.1372C>A	1	0,0064	Ekzon
rs11537641	c.399C>T	3	0,1414	Ekzon
rs76672402	c.312C>T	4	0,0002	Ekzon
rs189056097	c.19-168G>C	1	0,0002	İntron
rs12718444	c.19-187C>A	1	0,1534	İntron

MAF: Minör allel frekansı (Ekzonda yer alan ve MAF değeri <%1 olan SNP'lerinlerin hepsi daha önce bildirilmiştir. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Kontrol grubunu oluşturan 15 absans nöbetli İJE olgusunda saptanan *SLC2A1* genine ait SNP değişiklikleri ise **Tablo 4.12.**'de gösterilmiştir. Bu grup içinde de benzer şekilde 9. ekzonda klinik anlamlılık oluşturmayan SNP değişikliklerinin tüm hastalarda mevcut olduğu görülmüştür.

Tablo 4.12: Genetik tarama için kontrol grubunu oluşturan absans nöbetli idyopatik jeneralize epilepsi olgularında *SLC2A1* geninde saptanan varyantlar

No*	SNP	Ekzon	Hom/Het
1	rs11282849	9	Hom
2	rs11282849	9	Hom
3	rs11537641; rs11537641; rs2229682; rs11282849	3;4;5;9	Het;Het;Het;Het
4	rs12718444; rs11282849	2;9	Hom;Het
5	rs11282849	9	Het
6	rs11282849	9	Hom
7	rs11282849	9	Hom
8	rs11282849	9	Het
9	rs11537640; rs12718444 ; rs1385129; rs11537641; rs11537641; rs11282849	1;2;2;3;4;9	Het;Het;Het;Het;Het;Het
10	rs11282849	9	Hom
11	rs11537640; rs12718444 ; rs1385129; rs11537641; rs11537641; rs11282849	1;2;2;3;4;9	Het;Het;Het;Het;Het;Hom
12	rs12718444; rs11537641; rs11537641; rs2229682; rs11282849	2;3;4;5;9	Hom;Het;Het;Het;Hom
13	rs11537640; rs11282849	1;9	Het; Hom
14	rs11537640; rs11282849	1;9	Het; Het
15	rs11537641; rs2229682; rs11282849	4;5;9	Het;Hom:Het

Hom Homozigot, **Het** Heterozigot

Söz konusu SNP değişikliklerinin web tabanında (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) daha önce bildirildiği görülmüştür.

* Olgu numaraları Tablo 4.9. 'da klinik özellikleri verilen bireyleri temsil etmektedir.

5. TARTIŞMA

5.1. KLİNİK VE EEG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda bağımsız bir nöbet tipi olarak GKM tarifleyen ardışık 40 İJE olgusu incelenmiştir. Literatürde bu spesifik grubun incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır, çalışmalar daha çok GKMAE sendromuna yöneliktir. Olgu grubumuzun %37,5'inin kesin olarak GKMAE tanı kriterlerini doldurduğu görülmüştür. Sıklığı tam bilinmeyen ve çelişkili veriler olan bu sendromu Giannokodimos ve ark.'ları tüm İJE gruplarında %12,9, Caraballo ve ark.'ları ise %2,7 olarak saptamışlardır **(6,85)**. Çalışmamızda ise kesin GKMAE tüm İJE olgularımız içinde % 4,26 olarak bulunmuştur. Bir nöbet tipi olarak GKM'nin İJE sendromlarında görülme sıklığı için net bir bilgi bulunmamakla birlikte tipik ÇÇAE'de görülmediği ancak ÇÇAE'den JME sendromuna dönüşüm gösteren olgularda %30 oranında görülebildiği belirtilmektedir **(29)**. Kendi olgu grubumuzda ise GKM nöbet tipi tüm İJE olguları içinde % 11,3 olarak saptanmıştır.

Çalışmamız süresinde yayınlanan bir çalışmada, GKM tarifleyen, GKMAE, diğer İJE ve bizim çalışmamızdan farklı olarak semptomatik epilepsi tanılarını almış olan 61 olgu incelenmiş ve bu grubun yaklaşık %50'sinin GKMAE tanısı aldığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada GKMAE tanı kriterlerinin görece esnek tutulduğu, çalışmamızda olduğu gibi GKD ve FS'nin kesin tanı kriterleri içinde kabul edilmediği dikkati çekmiştir **(86)**. Kendi olgu grubumuzda da tanı olarak GKMAE düşündürmelerine rağmen 5 olgu EEG incelemelerinde fotosensitivite bulunmadığından, 11 olgu da EEG'de spontan GKD saptanmadığından diğer İJE sendrom tanılarını almışlardır. Klinik özellikleri kuvvetle GKMAE düşündüren bu olgular dahil edildiğinde, olgu grubumuzun %77,5'inin, tüm İJE olgularımızın ise % 8,8'inin GKMAE-G tanısı alabildiği görülmüştür.

GKMAE'nin kadın cinsiyette 2-3 kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir **(32)**. Bizim kesin GKMAE olgu grubumuzda da kadın cinsiyet oranı yaklaşık 4 kat yüksek bulunmuştur.

Literatürde GKMAE sendromunda epileptik nöbet başlangıç yaşının 2-14 arasında olduğu belirtilmektedir, GKM nöbetlerinin başlangıç yaşı ise 6-8 olarak verilmiştir **(8,10)**. Çalışmamızda da kesin GKMAE tanısı alan 15 olgunun başlangıç yaş ortalaması benzer şekilde $6,9 \pm 1,96$ bulunmuştur. Bu olgularda nöbet başlangıç yaşı özellikle ÇÇAE ile benzerlik göstermektedir. Ancak nöbetlerin zaman içinde değişimi, adölesan dönemi boyunca ve sonrasında da devam etmesi GKMAE olgularında sık görülmektedir. Bu nedenle iki tablonun ayrımı için anamnezin iyi alınmasına, nöbet semiyolojisinin iyi değerlendirilmiş olmasına, ek nöbet tipleri varlığına ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesine özen gösterilmelidir. Çoğunlukla ÇÇAE olgularında beklenen remisyonun GKMAE olgularında beklenmediği unutulmamalıdır **(66)**.

Ayrıca GKMAE’de görülen absans nöbetlerinin değişken ve çok kısa süreli olmasından ötürü fark edilemedikleri ancak takip eden GKM’nin klinik olarak daha belirleyici olduğu bilinmektedir. Panayiotopoulos ve ark. ‘ları GKMAE sendromunda göz kapaklarına sınırlı bir miyokloninin olması ve bu nedenle absanstan ziyade bir miyoklonik sendrom olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir **(87)**. Bu durumda tablonun FS ya da GKD gibi ortak özellikleri taşıyabilen JME sendromundan da ayırt edilmesi önem taşımaktadır. Yine nöbetlerin ortaya çıkış yaşı ve miyoklonilerin topografik dağılımı, özellikle de dominant olan nöbet tipi, GKMAE ve JME olgularını ayırt etmekte yardımcı olmaktadır.

Öte yandan GKM-İJE olgularımızın %15’inde görsel aura tariflenmiş olması dikkat çekicidir. İJE sendromlarında fokal epileptiform anomalilerin ve fokal nöbet özelliklerinin görülebileceği uzun zamandır bilinmektedir **(88)**. Güngör-Tuncer ve ark.’larının yaptığı bir çalışmada İJE sendromları içinde görsel aura tarifleyen olguların %27’sinin GKMAE tanısı almış olduğu belirtilmiştir. GKD ve IFS’nin oksipital korteksi aktive etmesi, sonrasında beyin sapının aktivasyonu ile GKM nöbetlerinin ortaya çıktığı, uyarıcı etken yeterli düzeyde ise transkortikal ve talamokortikal yol ile frontosantral kortekse yayılması sonucunda jeneralize diken ve absans nöbetlerin ortaya çıktığı öne sürülmüştür **(89)**. Görsel aura tarifleyen olgularımızın dördünün GKMAE tanısı almış olması, hepsinin klinik ve elektrofizyolojik olarak fotosensitif olması, bu görüşü destekler niteliktedir.

Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde literatürde GKMAE olgularında bildirilmiş olan self-indüksiyon gözlenmemiştir. Ancak tüm olgu grubumuzdaki 4 mental retarde

olgunun 3'ünün, okul başarısında düşüklük gösteren 3 olgunun da hepsinin GKMAE tanısını aldığı görülmüştür. Bu bulgular da GKMAE için daha önce bildirilmiş olan kognitif tutulum verileri ile benzerlik göstermektedir (11, 67).

Paroksizmal göz kapağı hareketleri (PGKH) ile nöroloji pratiğinde sıklıkla karşılaşılmaktadır. Camfield ve ark.'ları idyopatik fotosensitif jeneralize epilepsi ve PGKH bulunan 19 olguyu içeren çalışmalarında PGKH'nin, göz kapağının tamamen kapalı hale gelmesi, daha hızlı olması, genellikle emosyonel durum ile bağlantılı olarak ortaya çıkması, günde 200 üzerinde olması, AEİ'lara hiç yanıt alınamaması ve hiç remisyon olmaması ile semiyolojik olarak GKMAE'den ayrılabilceğini belirtmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada epilepsi bulunmayan aile bireylerinde de benzer göz kapağı hareketlerinin gözlenmesi, bu hareketlerin İJE sendromları ile ortak bir son yola sahip olabileceğini de akla getirmektedir (90). Ancak bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamıza epilepsi nöbetleri olmayan ve EEG'de kesin epileptiform deşarjları olmayan hastalar alınmadığından PGKH ile ayırıcı tanıya giren olgu saptanmamıştır.

GKM-İJE ana grubumuzun tümünde, kesin GKMAE ve diğer İJE sendromlarının EEG inceleme özelliklerine paralel şekilde jeneralize multidiken ve diken dalga aktiviteleri görülmüştür (6, 8, 27, 66). FPY ve GKD bulguları çalışmamızda kesin GKMAE tanı kriterleri arasında sayıldığından bu olgu grubunun tümünde saptanmıştır. Aynı zamanda grubumuz içindeki diğer İJE sendrom tanımlarını alan olgular arasında da, bu sendromlarda görülebildiği bildirilmiş olan GKD ve FPY bulunan olgular olduğu görülmüştür (39, 53, 62). Aynı zamanda İJE sendromlarında %30-40 oranında görülebildiği bilinen fokal epileptiform anomaliler de (27) grubumuzda %47,5 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla grubumuz farklı bir İJE sendromu profili sergilememekte ve genel çerçeve içinde EEG bulguları açısından kesişmeler göstermektedir.

Viravan ve ark.'ları, GKMAE olgu serilerinin interiktal EEG incelemelerinin yarısında, dikensi posterior alfa aktivitesinin olduğu belirtmişlerdir (63). Bu aktivite kesin tanımı net olarak belirlenmiş ve EEG rehberlerinde kullanılan bir terim olmamakla birlikte dikkat çeken özelliklere sahiptir (Şekil 4.7). Öte yandan kontrol gruplarında EEG bu açıdan incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda da GKM-İJE olgu grubumuzun %37,5'inde bu tip bir aktivitenin varlığı saptanmış, bu olguların ise çoğunluğunun kesin GKMAE tanısı aldığı görülmüştür. Kesin GKMAE olgularımızın

posterior dikensi alfa aktivitesi literatür verilerine benzer şekilde %60 oranında saptanmıştır **(63)**. Bu durum klinik olarak görsel aura ile birlikte ele alındığında oksipital korteksin GKMAE ve GKM nöbetlerinde ön planda tutulmuş olabileceğini düşündürmüştür.

Belirleyici bir EEG paterni bulmak amacıyla incelediğimiz parametrelerden biri de göz kapama anı ile epileptiform deşarjın zamansal ilişkisi açısından değerlendirilmesi olmuştur. Bu değerlendirme sonucunda epileptik deşarjların göz kapamanın hemen ardından geliştiği, en geç olarak da 2 sn sonra belirdiği görülmüştür. Bu sürenin, olgularımızda klinik bir anlamı saptanamamıştır ve bu konu hakkında literatürde de bir veri yoktur.

Joshi ve ark.'ları göz açma ve kapama uygulanırsa rutin EEG incelemesinin GKMAE tanısında yeterli olabileceğini belirtmiş olsalar da **(9)** nöbet öyküsü net elde edilemeyen, PGKH ile karışabilen ve klinik özellikleri inceleme sırasında gözlenemeyen olgularda tanı sorunu yaşanabilmektedir. Bu nedenlerle video-EEG incelemesi altın standart oluşturmaktadır ve GKMAE video-EEG incelemesinin klinik pratiğe girmesinden sonra fark edilen bir tablo olarak dikkati çekmiştir **(87)**. Çalışmamızda 15 GKMAE olgusunun 9'unda video-EEG incelemesi sırasında klinik nöbet gözlenmiş ve EEG korelasyonu yapılmıştır. Video-EEG incelemesinin, hem paroksizmal aktivite ile ilişkili klinik fenomenlerin gözlemlenmesi hem de aktivasyon yöntemleri ile ilişkinin değerlendirilme olasılığını sağlaması nedeniyle GKMAE tanısında en önemli inceleme yöntemi olduğu düşünülmüştür **(5,91)**.

Tipik ASE tablosunun bilinen İJE sendromlarında görülebildiği ancak henüz ayrı bir sendrom olarak sınıflamada bulunmayan GKMAE, fantom absanslı İJE ve perioral miyoklonili absans gibi sendromlarda da bulunabildiği belirtilmektedir **(92)**. Merkezimizde yapılmış İJE ölçütlerine uyan ve tekrarlayan ASE atakları olan 8 olgunun klinik ve EEG özellikleri ile sendrom tanılarını derleyen bir çalışmada bu 8 olgunun ikisinin GKMAE tanısı ile izlendiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların 100 ve üzeri ASE tablosundan geçebildikleri belirtilmektedir **(93)**. Bu çalışmamızda da GKM-İJE olgularımızın %12,5'unda, kesin GKMAE olgularımızın ise %20'sinde ASE tablosu geliştiği görülmüştür. Sık ASE atakları nedeniyle sınıflamanın çerçevelerini zorlayan atipik bir JAE olgumuzun ise uzun dönem takip süresinde 80-100 kez ASE tablosundan geçtiği görülmüştür.

ASE tablosunda, özellikle hastaların daha önce epilepsi hastası olduğu bilinmiyor ise, uzamış bir status kliniğinden sonra jeneralize konvülziyon geçirmediği sürece hastanın tanısında gecikme olabilmektedir. Özellikle GKMAE olgularında GKM'nin tik ve psikiyatrik bozukluklar ile karıştırılması nedeniyle bu gecikme süresi daha da uzayabilmektedir. Bu durum, yapılacak olan video-EEG incelemesinin önemini daha da arttırmaktadır.

GKMAE'nin bilinen İJE sendromlarından ayrı bir klinik sendrom olup olmadığı yönünde tartışmalar halen devam etmektedir. Henüz AEİ almayan absans nöbeti bulunan 70 çocukta nöbet süresi, göz kapağı hareketleri, göz açma süresi ve bilinç düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, göz bölgesine yakın video çekimleri yapılarak göz kapağı hareketleri kayıtlanmış, bu hareketler normal ve anormal göz hareketleri olarak iki gruba ayrılmıştır **(94)**. Elli altı olguda (%80) anormal göz hareketleri tespit edilmiş ve bunlar da kendi içinde yavaş (%27), 3 Hz frekanslı (%42) ve hızlı (%19) olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Hızlı göz hareketleri IFS'de HV'ye oranla daha sık görülürken, 3 Hz frekanslı göz hareketlerinin HV'de daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Yine 3 Hz frekanslı göz hareketlerinin olgu sayıları az olmakla birlikte JAE sendrom tanılı olgularda ÇÇAE'ye göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu anormal göz kapağı hareketlerinin varlığının ve kliniğinin istatistiksel olarak yaş ve sendrom ile anlamlı bir birlikteliği saptanmamış, bu klinik özelliklerin sendroma spesifik olamayacağı belirtilmiştir **(94)**. Ancak anılan çalışmada olgu grupları içinde GKMAE tanısı olmadığı ve tesadüfi göz kırpma ile GKM nöbetinin tam olarak ayrılmadığı dikkati çekmektedir. Çalışmamızda video-EEG'de nöbet kaydı yapılan olgu az olduğundan, büyük kısmı ilaç tedavisi altında incelendiğinden çok ayrıntılı bir semiyolojik analiz yapılmamıştır.

Aile öykülerine bakılan bir çalışmada ise 18 GKMAE olgusunun 15'inde ailede epilepsi tespit edilmiş, sendromik sınıflandırma yapılabilmüş olan 26 aile bireyinin %62'sinde çarpıcı şekilde jeneralize epilepsi febril nöbet artı sendromu tanısı konulmuş ve klasik İJE sendrom tanılarına sahip aile bireylerine göre bu genetik tablo daha yüksek oranda saptanmıştır **(10)**. Ayrıca ÇÇAE, JAE ve JME'lere göre aile içindeki bireylerde daha az sendromik konkordans olduğu görülmüştür. Bunun nedeni net olarak bilinmemekle birlikte JEFN+ ile ilişkili şüpheli genlerin, klasik İJE sendromlarına oranla GKMAE sendromu ile daha ilişkili olduğu düşünülebilir **(10)**. Çalışmamızda

olgu grubumuz içinde ailede epilepsi öyküsü değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu çalışmaya benzer şekilde aile bireylerinin tümünde klinik ve EEG özellikleri ile sendrom tanıları ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Sadleir ve ark.'larının bu ikinci çalışmalarında, diğer çalışmalarında ileri sürdüklerinin tersine GKMAE' nin ayrı bir sendrom olduğunu savunmuş olmaları da dikkat çekicidir (10,94).

Sonuç olarak çalışmamızın klinik, semiyolojik ve EEG bulguları GKM'nin farklı İJE sendromlarında görülebildiğini ancak GKMAE sendromu için belirleyici nöbet tipi olduğunu ve İJE sendromları içinde bilinen sendromlar arası kesişmelerin GKMAE için de mevcut olduğunu, tek başına tanı koydurucu ve ayırt ettirici bir özellik olmadığını göstermiştir. Bulgularımız, GKM, GKD ve GKMAE sendromunun net nesnel tanı kriterleri ile ele alındığında ayrı özellikler taşıdığını ve ileriki çalışmalarda ayrı ele alınmasının İJE patogenezi aydınlatmak açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir.

5.2. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ İNCELEMESİ VE TOPARLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda, literatürde ilk kez, göz kırpma refleksine ilişkin alan ve amplitüd gibi tüm verilerin ipsilateral ve kontralateral ölçümlerde tutarlı şekilde GKM-İJE olgularında normallerden ve hasta kontrol grubunu oluşturan GKM ve absans nöbeti olmayan JME'lilerden farklı olmadığı saptanmıştır. Bu durum GKM nöbetlerinde beyin sapındaki ilgili yollar ve mekanizmaların ön planda etkili olmadığı ve bu tablonun beyin sapı açısından belirgin bir interiktal hipereksitabilite göstermediğini düşündürmektedir. Göz kırpma refleksine ilişkin benzer metodolojisi olan çalışmalarda, örneğin Ekizoğlu ve ark.'larının çalışmasında migrenli ve allodinili olgularda hipereksitabilite görülmüştür (95). Oysa GKM olguları için bu durum geçerli değildir. GKMAE'nin patofizyolojisine yönelik olarak alfa jeneratör disfonksiyonunun varlığının önemli olduğu şeklinde bir hipotez ileri sürülmüştür (96).

Viravan ve ark.'ları da yaptıkları bir çalışmada daha önce belirtildiği gibi 12 GKMAE olgusunun yarısında interiktal EEG bulgusu olarak normal alfa ritminden farklı olarak "dikensi posterior alfa ritmi"ni saptadıklarını bildirerek bu hipotezi desteklemişlerdir (63). Bizim çalışmamızda da bu farklı alfa paterni görülmüştür (%60). Adı geçen çalışmada GKMAE olgularında epileptik özellik taşıyan oksipital korteksi

aktive edebilecek yeterli uyaran ile karşılaşılır ise, beyin sapının superior kollikulus ve pretektal alanlarının da aktive olduğu ve bu aktivasyonun sonucu olarak GKM ‘nin, talamokortikal ağın etkilenmesi ile de absans nöbetlerinin ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir (63). Yine GKMAE olgularında yapılan bir EEG-fMRG (fonksiyonel MRG) çalışmasında iktal ve interiktal jeneralize diken dalga aktiviteleri sırasında, talamik kan oksijen düzeylerinde değişiklik saptanmış olması, bu bölgenin de etkilenmiş olduğunu göstermektedir (97). Oksipital korteksin tek başına GKM’ni üretmediği, talamusun ve hatta beyin sapının olası epileptik nöral ağlarının bu klinik tablodan sorumlu olduğunu iddia edilmişse de çalışmamızın sonuçları interiktal dönemde beyin sapında (göz kırpma refleksi döngüsü ile incelenebilen yapılar için) bir hipereksitabilite göstermemiştir. Hatta anlamlı düzeyde olmasa da GKM grubunda değerler daha düşük düzeylerde izlenme eğilimdedir. Bu durum kullanılan AEİ ile açıklanmaya çalışılsa da JME grubunda da benzer ilaçlar kullanılmasına rağmen değerlerin normallerle tam örtüşmüş olması çarpıcıdır. Dolayısıyla anlamlı bir farklılık olmayan bu hipoeksitabilite eğilimi için net bir açıklama bulunamamıştır. Hipotez olarak kortikal kökenli devamlı ve artmış uyarımlara beyin sapının görece alt bir düzeyde yanıt verdiği ileri sürülebilir.

Başka önemli bir çalışmada ise göz kapama ile tetiklenen GKM ve absansların, santral sinir sistemindeki fonksiyonel ve yapısal korelatlarını belirlemek amacıyla EEG ile korele fMRG ve voksel beyin morfometri incelemeleri yapılmıştır. GKMAE olgularında, GKD bulunmayan İJE ve sağlıklı gönüllülere oranla görsel korteks, posterior talamus ve göz hareketlerinin motor kontrolünü sağlayan ağlarda göz kapama ile ilişkili olarak yüksek kan oksijenizasyon seviyeleri tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada oksipital korteks ile kortiko-subkortikal yapıların göz kapama ve göz hareketleri esnasında fizyolojik olarak etkilendiğini düşündürmüş ve beyin sapı için etkilenme kanıtı saptanmamıştır (64).

Ancak GKM/GKMAE olgularında göz kapağı hareketleri semiyolojisine ve sayısına yönelik olarak göz bölgesine yakın çekim olacak şekilde video-EEG incelemesi yapılan başka bir çalışmada ise GKM nöbetlerinin normal göz kırpma ile değil, yavaş göz kapama ile ortaya çıktığı, bu nedenle motor ve görsel bir komponentlerinin olması gerektiği, göz kırpma ile GKM’nin aynı beyin sapı yapılarını etkileyebileceği ancak ortaya çıkış mekanizmalarının arasında farklılık olabileceğinin düşünüldüğü belirtilmiştir (98).

GKM gibi özellikli bir epileptik nöbet tipinin kaynağına duyulan merak doğrultusunda yapılan çalışmaların beyin sapına da işaret etmesi nedeniyle, olgu

grubumuzda beyin sapında bir hipereksitabilite olduğu düşünülmüş ancak olgu grubu ile kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İJE olgularının interiktal dönemde göz kırpmaya reflekslerinin elektrofizyolojik olarak tamamen normal olması, incelemenin interiktal dönemde yapılmış olması ve bu dönemde oksipital korteksin yeteri oranda aktive olmayıp, beyin sapını da aktive etmemiş olması bunun bir nedeni olarak görülebilir.

Epileptik miyokloniler serebral korteks, subkortikal yapılar ve beyin sapı gibi yapıların eksitasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Bu nöbet tipinin belirmesinde azalmış inhibisyon nedeniyle kortikal aktivenin artmış olmasının da anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle progresif miyoklonik epilepsi ve JME gibi miyokloniler ile seyreden epilepsi olgularında yapılan transkranyalmanyetik stimülasyon (TMS) çalışmalarında, motor korteksin inhibitor ve eksitator regülasyonunda bozulma gösterilmiştir (99,100). GKMAE olgularında yapılmış böyle bir çalışma henüz olmadığından, bu olgulara dikkatli ve güvenlik rehberlerine uygun bir şekilde TMS incelemeleri yapılabileceği, motor ve fosfen eşikleri belirlenerek, interiktal olarak oksipital korteksin aktive olup olmadığının ileriki çalışmalarda araştırılabileceği düşünülmüştür.

5.3. GENETİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bir hastalık ile ilgili genleri belirleme de birbirinden farklı stratejiler uygulanabilir. Bunlardan bir tanesi genetik bağlantı ilkesinden faydalanarak olabirlik oranı (likelyhood ratio) istatistiksel yöntemi ile bağlantı analizi yaparak fenotipin bağlantılı olduğu genomik lokusun tespit edilmesi esasına dayanır. Bu genomik lokusta fenotiple ilişkili olabilecek genler seçilerek aday gen yaklaşımı uygulanır. Bunlardan bir diğeri genetik ilişkilendirme çalışmalarıdır. Bu yöntemde ise genom boyunda belirteç özelliği taşıyan polimorfik varyasyonların homojen bir hasta grubu ve buna karşılık akrabalık ilişkisi taşımayan bir sağlıklı kontrol grubundaki kümelenmeleri incelenir. Hasta grubunda daha sık olduğu tespit edilen varyasyonlar fenotip ile ilişkili kabul edilir ve genomda bu varyantın etrafındaki bölgelerde aday gen yaklaşımı yapılır. Bununla birlikte genomda fenotiple ilişkili doku spesifik anlatım şekline bağlı olarak da aday genler saptamak mümkündür (13).

Aday genler yukarıda da anlatıldığı gibi birçok değişik şekilde tespit edilebilir. Ancak fenotiple ilişkilendirmenin kesin bir sonuca ulaşabilmesi için tespit edilen aday genlerde bulunabilecek olası anomalilerin tespit edilmesi ve bu şekilde bulunan varyantların

fenotiple ilişkisinin fonksiyonel çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir. Bu noktada aday genler üzerindeki varyantların tespit edilmesi ile ilgili günümüzde en sık kullanılan yöntemlerden biri konvansiyonel dizileme yöntemidir.

Çalışmamızda daha önce literatürde erken başlangıçlı absans nöbetli İJE ve MAE olgularında tespit edilebildiği öne sürülen *SLC2A1* geni ardışık homojen bir hasta grubunda (GKM-İJE) incelenmiştir **(78, 101-103)**.

Hastalıklara sebep olan genetik faktörler sık görülenler veya bunların tersi olarak nadir görülen varyantlardan oluşur. Nadir varyantların belirlenmesi dikkatli bir şekilde aday genlerin seçimini gerektirmektedir. Şüpheli SNP assosiasyonunun istatistiksel anlamlılığından emin olmak, sık görülen varyantlar için çok sayıda olguda ve kontrolde genotipleme yapılması ile mümkün olmaktadır. Nadir görülen varyantların aranması ise aday genlerde tercihen bir veya daha fazla akrabası etkilenmiş erken başlangıçlı olgularda DNA sekanslaması ile yapılır. Aday gen taraması genetik hastalıkların kökenlerini araştırmak için sık kullanılan bir yöntemdir. Hastalığa neden olduğu düşünülen genin seçimi yapıldıktan sonra o genin kodlayan bölgeleri mutasyon tarama yöntemleri ile hasta ve kontrol gruplarında taranarak olası mutasyonların varlığı bulunmaya çalışılır. Belli bir grupta aday gen araştırması yapılabilmesi için, iyi belirlenmiş homojen bir grubun tercih edilmesi önem taşımaktadır **(104)**. Bu nedenle genetik çalışmamızda klinik olarak GKM ve EEG bulgusu olarak GKD endofenotipik işaretler olarak ele alınmış ve homojen bir İJE altgrubu oluşturulmuştur. Aday gen olarak ise İJE'lerin erken başlangıçlı bazı tiplerinde ve mental retarde olgularda da zaten saptanabilen GLUT-1 geni seçilmiştir. Ancak çalışmamızın sonucunda en azından Türk popülasyonunda bu aday genin GKM ile ilişkili İJE'ler için ana sorumlu gen olmadığı sonucuna varılmıştır. Olgu grubumuz görece küçük olmakla birlikte hiçbir olguda özellikle GKMAE (7 olgu), erken başlayanlar (4 olgu) ve mental sorunu olanlarda (2 olgu) da mutasyon saptanmamış olması dikkat çekicidir. Mental tutulum normalde İJE tanısı için atipiktir ancak mental sorunu olan olguların GKMAE sendromunda görülebildiği bildirilmiştir **(11, 67)**. GLUT-1 mutasyonları da bu tip olgularda incelenmesi önerilen genler arasındadır.

Sık olarak görülmesine rağmen epilepsinin patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Yapılacak araştırmalar ve epilepsi pratiğinde kullanımı için, epilepsi için risk oluşturabilecek genlerin tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Mutasyonların

nörofizyolojik ve nörogelişimsel etkilerinin belirlenmesi, nöbet patolojisinin aydınlatılmasına da yardım sağlayabilir (45).

Bugün epilepsi hastalığının etyolojisinde genetik faktörlerin oldukça önemli bir yeri olduğu kabul edilmektedir. Sendromların altta yatan nedeninin çoğunlukla poligenik kompleks kalıtım gösterdiği düşünülmektedir. Bu kalıtım tipinde fenotipin ortaya çıkışında özellikle bir veya birden fazla gen ve çevresel etkenin ortak etkileşimi söz konusudur. Farklı ailelerde benzer klinik sendrom için yapılan çalışmalarda farklı gen lokuslarının gösterilmiş olması da bu görüşü kanıtlar niteliktedir. Ortaya çıkan bu heterojenitenin ise farklı hastalarda ilgili genlerdeki gen ekspresyon değişikliği ve düşük penetransdan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir. Bu durum epilepsi sendromları için, hastalığın ortaya çıkmasına neden olan major gen ve diğer gen defektlerinin belirlenmesinde güçlük yaratmaktadır (105). Aynı aile içinde bizim olgularımızda da olduğu gibi farklı fenotipik özellikler ve farklı epilepsi sendromları gösteren olguların olabilmesi farklı genlerin etkileşimine veya altta yatan diğer genetik modifiye edici özelliklere bağlı olabilir (10). Burada çevresel faktörlerin etkisi henüz bilinmemektedir.

GLUT-1 ES'nin epilepsi açısından fenotipik özellikleri son yıllarda genişleme göstermiş, İJE tanısı ile izlenen olgularda *SLC2A1* gen mutasyonları tanımlanmaya başlanmıştır. EBAE olgularının %10'unda (106), MAE olguların ise %5'inde mutasyon saptandığı bildirilmektedir (101). Bu çalışmalarda GLUT-1 ES klinik spektrumuna benzer şekilde epileptik nöbetlerin tedaviye dirençli olduğu ve hareket bozukluğu tabloları ile birlikte seyrettiği dikkati çekmektedir. Hem hareket bozukluklarının hem de epileptik nöbetlerin ketojenik diyet tedavisine yanıt vermesi nedeniyle özellikle EBAE ve MAE tanılarını almış hasta gruplarında *SLC2A1* gen mutasyon analizinin rutin inceleme şeması içerisinde bulunması gerektiği önerilmektedir.

Ayrıca farklı yaşlarda ortaya çıkan ve değişik epileptik sendrom tanılarını içeren Türkiyeden de 5 ailenin yer aldığı 95 ailesel İJE olgusunu içeren bir çalışmada da, hareket bozukluğu bulunmayan bir tek aile içinde *SLC2A1* genine ait bir "missense" mutasyon saptanması ilgi çekicidir (80). Bu durumda asıl merak uyandıran ise epilepsi, hareket bozuklukları ve kognitif disfonksiyon sergileyen bu olgulardaki fenotipik çeşitliliğin nedenidir.

Tablo 5.1 *SLC2A1* mutasyonu saptanmış jeneralize epilepsi olgularını içeren çalışmaların özeti (107)

Yazar	Yıl	Epilepsi Sendromu	Toplam hasta sayısı	SLC2A1 mutasyonu saptanan olgu sayısı	SLC2A1 mutasyonlu hastaların diğer özellikleri		
					Ek Nöbet tipleri	Hareket Bzk. Varlığı	Aile öyküsü
<i>Suls ve ark(106)</i>	2009	EBAE	34	4 (%11,7)	JTKN, MK	Evet	-Epilepsi
<i>Mullen ve ark (101)</i>	2011	MAE	84	4 (%5)	Ø	Evet	Ø
<i>Arsov ve ark (78)</i>	2012	İJE	504	7 (%1,4)	MK	Evet	-Epilepsi -Hareket bozukluğu
<i>Striano ve ark (80)</i>	2012	Ailesel İJE	95	1 (%1)	Ø	Ø	-Epilepsi MR
<i>Arsov ve ark (102)</i>	2012	EBAE	55	7 (%12,7)	JTKN	Evet	-Epilepsi -Hareket bozukluğu
<i>Muhle ve ark(103)</i>	2013	EBAE/ ÇÇAE+ JAE	26/124	2 (%7,7/0)	JTKN	Evet	-Epilepsi
<i>Agostinelli ve ark(108)</i>	2013	EBAE	188	4(2,1)	?	?	?

ÇÇAE Çocukluk Çağı Absans Epilepsi **EBAE** Erken Başlangıçlı Absans Epilepsi **İJE** İdyopatik Jeneralize Epilepsi **JAE** Juvenil Absans Epilepsi **JTKN** Jeneralize Tonik Klonik Nöbet **MAE** Miyoklonik Astatik Epilepsi **MK** Miyokloni **MR** Mental Retardasyon

Tablo 5.1.'de görüldüğü gibi çalışmamıza dek GKM-İJE tanılı ve GKMAE sendrom tanılı olgularda yapılmış olan bir *SLC2A1* mutasyon taraması bulunmamaktadır. Görece ilaç tedavisine dirençli olan ve kognitif disfonksiyonun da bulunabileceği bu tablonun, GLUT-1 ES'nin fenotipik değişkenliğinin içerisinde olabileceği tarafımızdan düşünülmüş ancak çalışmamız sonucunda mutasyon saptanmamıştır.

Literatürde GKMAE'de ailede epilepsi öyküsü %40-78 olarak bildirilmişken (8, 66), Sadleir ve ark.'ları ise kendi gruplarında bu oranı %83 olarak saptamışlardır (10). Çalışmamızda da bu oranın benzer şekilde %66,6 olduğu görülmüştür. Sadleir ve ark.'ları, GKMAE hasta gruplarının etkilenmiş aile bireylerinin yaklaşık %74 oranında heterojen jeneralize epilepsi fenotipleri gösterdiklerini belirtmişlerdir. Bu yüksek oran, İJE sendromlarına benzer şekilde, GKMAE tablosunun kuvvetli bir genetik geçiş özelliğinin olduğunu düşündürmektedir. Ancak GKMAE'nin diğer epileptik sendromlar ile birliktelik ve kesişmeler göstermesi halen bağımsız bir epileptik sendrom olarak değerlendirilmemesine neden olmaktadır. Bu amaçla geniş hasta grupları ile yapılacak klinik ve genetik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

GKM'nin İJE'lerde bilinen standart nöbet tiplerinden farklı bir epileptik nöbet tipi olması ayrı bir patofizyolojik kökeninin olduğu düşündürmektedir. Öte yandan değişik sendromlarda görülebilmesi, değişken fenotiplere eşlik edebilmesi gibi çalışmamızda da gösterilen nedenlerle etyolojisinde birçok genin sorumlu olabildiği kompleks kalıtım paterninin yer aldığı akla getirmektedir. Ancak bu konuda daha geniş olgu gruplarında ve farklı popülasyonlarda yapılacak ve GKM bulgusunun endofenotip olarak belirlendiği ileri genetik incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SON SÖZ

Çalışmamızın sonucunda GKM'nin farklı ve dikkatle anamnez alındığında saptanabilen bir nöbet tipi olduğu, GKMAE sendromu için belirleyici olmakla birlikte diğer İJE sendromlarında da görüldüğü dikkati çekmiştir. İJE'lerin yaklaşık %11'inde saptadığımız bu nöbet tipi kadınlarda 3 kat sık görülmektedir ve ailede epilepsi öyküsü %60 oranındadır.

GKM nöbetleri; fotosensitivite ve yanısıra ilginç bir EEG fenomeni olan GKD ile, gerek klinikte nöbet tetiklenmesi gerekse EEG bulguları açısından çarpıcı bir bağlantı göstermektedir. GKMAE sendromu için uluslararası kabul görmüş kriterler henüz belirlenmemiş olduğundan bu konuda daha genişletilmiş ve esnek yapılandırılmış (örneğin ilerleyen yıllarda veya tedavi altında ana bulguların birinin eksikliğine izin verecek) ölçütler de tartışmada ele alınmalıdır. Çünkü GKM ön planda olduğunda bu tablo oldukça özgün bir klinik sergilemekte ve çalışmalarda daha yoğun ele alınmayı hak etmektedir.

Genelde kötü prognozlu olduğu bildirilen bu tabloda olgularımızın %70'inin AEİ tedavilerine iyi yanıt verdikleri buna karşın ilaç değişimi ya da kesimi ile nöbet nüksü geliştiği, tüm olgu grubunun sadece %10'unun AEİ almadan nöbetsiz kalabildiği, ileri yaş grubundaki hastaların bile halen AEİ tedavisi almak zorunda kaldığı görülmüştür.

GKM-İJE olgu grubunun %15'inde görsel auranın eşlik etmesi ve %37,5'unun EEG incelemesinde posterior dikensi alfa aktivitesi gözlenmesi yanı sıra fotosensitivite varlığı oksipital korteksin patogeneizde katkısının yüksek olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca interiktal dönemde yaptığımız göz kırpma refleksi incelemesinde, ilişkili beyin sapı yapılarında hipereksitabilite saptanamamış olması da bu seviyenin üstündeki döngülerde ve özellikle kortikal uyarılabilirliğin ön planda artmış olabileceği hipotezine katkı sağlamıştır.

Çalışmamıza dek çeşitli özellikte İJE olgularında *SLC2A1* gen mutasyonunun saptanabildiği belirtilmiş olmakla birlikte, GKM-İJE bireylerinde yapılmış bir genetik analiz bulunmamaktaydı. Özellikle remisyonun sık gözlenmediği, erken başlangıçlı olabilen, mental retarde bireylerin bulunabildiği ve göz hareketlerinde atipik bir tutulumla giden bu olgu grubunda *SLC2A1* gen mutasyonu saptanmamış olması dikkat çekicidir. GKM'nin genetik kökeni için geniş olgu serilerinde ileri çalışmalara gerek vardır.

ÇALIŞMAMIZIN ZAYIF VE GÜÇLÜ YÖNLERİ:

GKM-İJE ve GKMAE tanılı olgu sayımızın tek merkezde toplanabilecek yüksek bir hasta sayısını içermekle birlikte görece az olması, bu olguların çoğunun ileri yaşta görülmüş ve AEİ tedavi altında olmaları, video-EEG incelemeleri ile az sayıda klinik nöbet kaydı yapılabilmiş olması, olguların epilepsi öyküsü olan aile bireylerine ulaşarak klinik değerlendirme ve EEG incelemeleri ile sendromik sınıflandırmalarının yapılamaması, genetik ve göz kırpma refleksi incelemesine katılan olgu sayısının da görece az olması çalışmamızın zayıf yönleridir.

Öte yandan GKM tipi nöbet geçiren İJE'li olgularla ilgili yayınların sayısının çok az olduğu göz önüne alındığında sistemli şekilde, çok çeşitli klinik ve EEG parametrelerinin ayrıntılı olarak incelenmiş olması çok değerlidir. Bu spesifik nöbet tipine sahip bireylerde aday gen olabileceğini hipotezlediğimiz *SLC2A1* mutasyonu taraması yanı sıra GKM patofizyolojisine yönelik olarak göz kırpma refleksi incelemesi yapılan hiç bir çalışma olmaması, sonuçlarımızın yeni yapılacak araştırmalara örnek oluşturacak olması ise çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Appleton RE, Panayiotopoulos CP, Acomb BA, Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: An epilepsy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1312-1316.
2. Jeavons PM. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol*. 1977;19:3-8.
3. Engel J, Jr. International League Against. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, ve ark. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-685.
5. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, ve ark. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): A well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 5:15-19.
6. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, Chacon S, Ross N, Fiorini E, ve ark. A study of 63 cases with eyelid myoclonia with or without absences: Type of seizure or an epileptic syndrome? *Seizure*. 2009;18:440-445.
7. Covanis A. Eyelid myoclonia and absence. *Adv Neurol*. 2005;95:185-196.
8. Capovilla G, Striano P, Gambardella A, Beccaria F, Hirsch E, Casellato S, ve ark. Eyelid fluttering, typical EEG pattern, and impaired intellectual function: A homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eyelid myoclonia. *Epilepsia*. 2009;50:1536-1541.
9. Joshi CN, Patrick J. Eyelid myoclonia with absences: Routine EEG is sufficient to make a diagnosis. *Seizure*. 2007;16:254-260.
10. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53:2141-2148.
11. Sevgi Demirci EB, Saygi S. Unusual features in eyelid myoclonia with absences: a patient with mild mental retardation and background slowing on electroencephalography. *Epilepsy Behav*. 2006;8:442-445.

12. Lucarini N, Verrotti A, Napolioni V, Bosco G, Curatolo P. Genetic polymorphisms and idiopathic generalized epilepsies. *Pediatr Neurol.* 2007;37:157-164.
13. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics--past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21:325-332.
14. Durner M, Keddache MA, Tomasini L, Shinnar S, Resor SR, Cohen J, ve ark. Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type. *Ann Neurol.* 2001;49:328-335.
15. Roulet-Perez E, Ballhausen D, Bonafe L, Cronel-Ohayon S, Maeder-Ingvar M. Glut-1 deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49:1955-1958.
16. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, ve ark. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010;133:655-670.
17. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.* 2010;75:432-440.
18. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type i deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012;53:1503-1510.
19. Friedman JR, Thiele EA, Wang D, Levine KB, Cloherty EK, Pfeifer HH, ve ark. Atypical glut1 deficiency with prominent movement disorder responsive to ketogenic diet. *Mov Disord.* 2006;21:241-245.
20. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:342.
21. Syed NA, Delgado A, Sandbrink F, Schulman AE, Hallett M, Floeter MK. Blink reflex recovery in facial weakness: an electrophysiologic study of adaptive changes. *Neurology.* 1999;52:834-838.
22. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:1052-1057.
23. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:10-14.
24. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:192-196.

25. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;33:101-105.
26. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53:234-248.
27. Koutroumanidis M, Smith S. Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:96-107.
28. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:125-132.
29. Duron RM, Medina MT, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, Perez-Gosiengfiao KT, Ramos-Ramirez R, ve ark. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:34-47.
30. Bouma PA, Westendorp RG, van Dijk JG, Peters AC, Brouwer OF. The outcome of absence epilepsy: a meta-analysis. *Neurology.* 1996;47:802-808.
31. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:1-6.
32. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:57-66.
33. Ma X, Zhang Y, Yang Z, Liu X, Sun H, Qin J, ve ark. Childhood absence epilepsy: Electroclinical features and diagnostic criteria. *Brain Dev* 2011;33:114-119.
34. Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C, Curatolo P. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2014;50:205-212.
35. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions for future research. *Epilepsia.* 2008;49:2131-2139.
36. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, Duron RM, Bailey JN, Lopez-Ruiz M, ve ark. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006;129:1269-1280.
37. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord.* 2008;10:136-143.
38. Taylor I, Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity. *Neurology.* 2013;80:1322-1329.
39. Tekin Guveli B, Baykan B, Dortcan N, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A. Eye closure sensitivity in juvenile myoclonic epilepsy and its effect on prognosis. *Seizure.* 2013;22:867-871.

40. Baykan B, Martinez-Juarez IE, Altindag EA, Camfield CS, Camfield PR. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28 Suppl 1:18-24.
41. Nordli DR, Jr. Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:48-56.
42. Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, ve ark. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1465-1472.
43. Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. Molecular genetics of human familial epilepsy syndromes. *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 9:21-25.
44. Hirose S, Okada M, Yamakawa K, Sugawara T, Fukuma G, Ito M, ve ark. Genetic abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain Dev.* 2002;24:211-222.
45. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL, ve ark. Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia.* 2010;51:655-670.
46. Groppa S, Siebner HR, Kurth C, Stephani U, Siniatchkin M. Abnormal response of motor cortex to photic stimulation in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49:2022-2029.
47. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, di Corcia G, Chiarelli F. Photosensitivity and epilepsy. *J Child Neurol.* 2004;19:571-578.
48. Dose H, Waltz S. Photosensitivity--genetics and clinical significance. *Neuropediatrics.* 1993;24:249-255.
49. Hennessy MJ, Binnie CD. Photogenic partial seizures. *Epilepsia.* 2000;41:59-64.
50. Girard JM, Turnbull J, Ramachandran N, Minassian BA. Progressive myoclonus epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1731-1736.
51. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:67-72.
52. Waltz S, Christen HJ, Dose H. The different patterns of the photoparoxysmal response--a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;83:138-145.
53. Baykan-Kurt B, Gokyigit A, Parman Y, Kinay D, Gurses C. Eye closure related spike and wave discharges: clinical and syndromic associations. *Clin Electroencephalogr.* 1999;30:106-110.
54. Sevgi EB, Saygi S, Ciger A. Eye closure sensitivity and epileptic syndromes: A retrospective study of 26 adult cases. *Seizure.* 2007;16:17-21.

55. Panayiotopoulos CP. Fixation-off, scotosensitive, and other visual-related epilepsies. *Adv Neurol.* 1998;75:139-157.
56. Ogura K, Maegaki Y, Koeda T. EEG evaluation of fixation-off sensitivity in eyelid myoclonia with absences. *Pediatr Neurol.* 2005;33:142-145.
57. Fattouch J, Casciato S, Lapenta L, Morano A, Fanella M, Lombardi L, ve ark. The spectrum of epileptic syndromes with fixation off sensitivity persisting in adult life. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 7:59-65.
58. Bour LJ, Aramideh M, de Visser BW. Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans. *J Neurophysiol.* 2000;83:166-176.
59. Delgado-Garcia JM, Gruart A, Trigo JA. Physiology of the eyelid motor system. *Ann N Y Acad of Sci.* 2003;1004:1-9.
60. Esteban A, Traba A, Prieto J. Eyelid movements in health and disease. The supranuclear impairment of the palpebral motility. *Neurophysiol Clin.* 2004;34:3-15.
61. Bour L, Ongerboer de Visser B, Aramideh M, Speelman J. Origin of eye and eyelid movements during blinking. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 2:30-32.
62. Yalcin DA, Forta H, Kilic E. Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2006;15:359-365.
63. Viravan S, Go C, Ochi A, Akiyama T, Carter Snead O, 3rd, Otsubo H. Jeavons syndrome existing as occipital cortex initiating generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:1273-1279.
64. Vaudano AE, Ruggieri A, Tondelli M, Avanzini P, Benuzzi F, Gessaroli G, ve ark. The visual system in eyelid myoclonia with absences. *Ann Neurol.* 2014;76:412-427.
65. Hannawi Y, Satpute SS, Maheshwari A. Mystery case: Eyelid myoclonia with absences in an adult patient. *Neurology.* 2014;82:63-64.
66. Striano S, Striano P, Nocerino C, Boccella P, Bilo L, Meo R, ve ark. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin.* 2002;32:287-296.
67. Scuderi C, Musumeci SA, Ferri R, Calabrese G, Elia M. Eyelid myoclonia with absences in three subjects with mental retardation. *Neurol Sci.* 2000;21:247-250.
68. Striano P, Sofia V, Capovilla G, Rubboli G, Di Bonaventura C, Coppola A, ve ark. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (jeavons syndrome). *Epilepsia.* 2008;49:425-430.
69. De Vito A, Gastaldo E, Tugnoli V, Eleopra R, Casula A, Tola MR, ve ark. Effect of slow rTMS of motor cortex on the excitability of the blink reflex: a study in healthy humans. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:174-180.

70. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Bogdanova D, Tassorelli C, Bartolo M, ve ark. Reduced habituation of trigeminal reflexes in patients with episodic cluster headache during cluster period. *Cephalalgia*. 2008;28:950-959.
71. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin*. 1999;29:7-38.
72. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve*. 2002;26:14-30.
73. Baroni MG, Oelbaum RS, Pozzilli P, Stocks J, Li SR, Fiore V, ve ark. Polymorphisms at the GLUT1 (HepG2) and GLUT4 (muscle/adipocyte) glucose transporter genes and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Hum Genet*. 1992;88:557-561.
74. Wang D, Kranz-Eble P, De Vivo DC. Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut-1 deficiency syndrome. *Hum Mutat*. 2000;16:224-231.
75. Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, Marcu S, Anikster Y, ve ark. The many faces of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol*. 2014;29:349-359.
76. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure*. 2013;22:803-811.
77. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol*. 2014;261:589-599.
78. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, ve ark. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72:807-815.
79. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, Verbeek MM, Willemsen MA. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol*. 2013;70:1440-1444.
80. Striano P, Weber YG, Tolia MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, ve ark. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2012;78:557-562.
81. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med*. 1998;27:184-188.
82. Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B, Gertsen E, Binder S, Leferink M, ve ark. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics*. 2005;36:302-308.

83. Klepper J, Leiendecker B, Bredahl R, Athanassopoulos S, Heinen F, Gertsen E, ve ark. Introduction of a ketogenic diet in young infants. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25:449-460.
84. Ramm-Pettersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, ve ark. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:440-447.
85. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia.* 1996;37:36-44.
86. Nar Senol P, Tezer FI, Saygi S. Eyelid myoclonia seizures in adults: An alternate look at the syndrome paradox. *Epilepsy Behav.* 2015;45:265-270.
87. Panayiotopoulos CP, Agathoniku A, Koutroumanidis M, Giannakodimos S, Rowlinson S, Carr CP. Eyelid myoclonia with absences: the symptoms. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid myoclonia with absences.* London: John Libbey and Company Ltd.1996:17-26.
88. Lombroso CT. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia.* 1997;38:797-812.
89. Gungor-Tuncer O, Baykan B, Altindag E, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A. Prevalence and characteristics of visual aura in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012;25:573-576.
90. Camfield CS, Camfield PR, Sadler M, Rahey S, Farrell K, Chayasirisobbon S, ve ark. Paroxysmal eyelid movements: a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. *Neurology.* 2004;63:40-42.
91. Burneo JG, Miller S, Bebin EM, Prasad A. Video-EEG study in an adult and a child with eyelid myoclonia with absences. *Epileptic Disord.* 2004;6:287-291.
92. Genton P, Ferlazzo E, Thomas P. Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia.* 2008;49:642-649.
93. Baykan B, Gokyigit A, Gurses C, Eraksoy M. Recurrent absence status epilepticus: clinical and EEG characteristics. *Seizure.* 2002;11:310-319.
94. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Carlin J, Connolly MB, ve ark. Factors influencing clinical features of absence seizures. *Epilepsia.* 2008;49:2100-2107.
95. Ekizoglu E, Sozer-Topcular N, Baykan B, Oge AE. Assessment of excitability at the brainstem and cortex in primary headaches with allodynia. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32:119-129.
96. Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, editor. *The epilepsies :seizures, syndromes and management.* Oxford:Bladon Medical.2005; 449-496.

97. Liu Y, Yang T, Liao W, Yang X, Liu I, Yan B, ve ark. EEG-fMRI study of the ictal and interictal epileptic activity in patients with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2008;49:2078-2086.
98. da Conceicao PO, Guaranha MS, Uchida CG, Carvalho K, Guilhoto LM, De Araujo-Filho GM, ve ark. Blinking and eyelid myoclonia: Characteristics and correlations of eyelid movements. *Seizure*. 2015;24:12-16.
99. Lefaucheur JP. Myoclonus and transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2006;36:293-297.
100. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2005;31:157-174.
101. Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, ve ark. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*. 2011;68:1152-1155.
102. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, ve ark. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53:204-207.
103. Muhle H, Helbig I, Froslev TG, Suls A, von Spiczak S, Klitten LL, ve ark. The role of SLC2A1 in early onset and childhood absence epilepsies. *Epilepsy Res*. 2013;105:229-233.
104. Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet*. 2008;40:695-701.
105. Thomson G, Esposito MS. The genetics of complex diseases. *Trends Cell Biol*. 1999;9:17-20.
106. Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, Ceulemans B, Guerrini R, ve ark. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*. 2009;66:415-419.
107. Lebon S, Suarez P, Alija S, Korff CM, Fluss J, Mercati D, ve ark. When should clinicians search for GLUT1 deficiency syndrome in childhood generalized epilepsies? *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:170-175.
108. Agostinelli S, Traverso M, Accorsi P, Beccaria F, Belcastro V, Capovilla G, ve ark. Early-onset absence epilepsy: SLC2A1 gene analysis and treatment evolution. *Eur J Neurol*. 2013;20:856-859.

8. EKLER

EK 1- HASTA TAKİP FORMU

AD SOYAD:

CİNSİYET:

DOĞUM TARİHİ-DOĞUM YERİ:

MEDENİ DURUMU:

ÖĞRENİM DURUMU:

ADRES:

TEL NO: 1)

2)

ÖZGEÇMİŞ:

DOĞUM ÖYKÜSÜ:

MOTOR-MENTAL GELİŞİM:

FEBRİL KONVÜLZİYON:

AKRABA EVLİLİĞİ:

EK HASTALIK:

DİĞER:

SOYGEÇMİŞ:

(AİLEDE EPİLEPSİ ÖYKÜSÜ, VARSA TİPİ)

İLK BAŞVURU TARİHİ:

SON BAŞVURU TARİHİ:

TAKİP SÜRESİ:

NÖBET BAŞLAMA YAŞI:

İLK NÖBET TİPİ:

GÖRÜLEN NÖBET TİPLERİ:

MİYOKLONİ

ABSANS

JENERALİZE

GÖZ KIRPMA

DİĞER

NÖBET SIKLIĞI:

KLİNİK FOTOSENSİTİVİTE VARLIĞI:

STATUS EPİLEPTİKUS VARLIĞI:

TETİKLEYEN FAKTÖRLER:

NÖROLOJİK MUAYENE VE MENTAL DURUM:

NÖROGÖRÜNTÜLEME:

EEG:

İLK EEG TARİHİ:

SON EEG TARİHİ:

EEG BULGULARI:

JENERALİZE:

FOKAL:

NONSPESİFİK:

FOTOSENSİTİVİTE:

ETKİLEYEN FS ARALIĞI:

ASİMETRİ:

HIZLI RİTM VARLIĞI:

RUTİNDE GÖZ KAPAMA DUYARLILIĞI:

HİPERVENTİLASYON ETKİSİ:

DİKEN SAYISI:

POSTERİOR DİKENSİ ALFA AKTİVİTESİ VARLIĞI:

NÖBET KAYDI:

VEM:

SENDROM:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

TEDAVİYE YANIT:

İLAÇ YAN ETKİSİ:

(VARSA HANGİ İLAÇ İLE HANGİ BULGUNUN GELİŞTİĞİ)

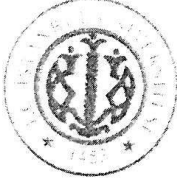
İLAÇLI VE İLAÇSIZ REMİSYON VARLIĞI:

NÜKS:

SON ALDIĞI TEDAVİ:

SON TEDAVİYE YANIT:

EK 2- ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 651

Tarih : 11.04.2012

Konu : Prof. Dr. Betül BAYKAN hk,

Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAN
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi :Nöroloji Anabilim Dalının 12/03/2012 gün ve 884 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr.Güneş ALTIOKKA UZUN'un yürüteceği 2012/525-1019 dosya numaralı "Göz kapağı miyoklonisi olan idyopatik jeneralize epilepsi olgularında klinik ve EEG özellikleri, göz kırpmı refleksi ile GLUT-1 mutasyonunun araştırılması" başlıklı çalışması kurulumuzun 23.03.2012 tarihli 06 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

EK 3- BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın Dr. Güneş Altıokka tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Güneş Altıokka Uzun'u, 0212 4142000-32578 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün veya Vekilinin Adı-Soyadı, İmzası, Tarih:

Adres, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası, Tarih:

Görevi, Adres, tel/fax:

9. ÖZGEÇMİŞ

ARAŞTIRICININ ÖZGEÇMİŞİ

Ad: Güneş
Soyad: Altıokka Uzun
Doğum yeri: Trabzon
Doğum Tarihi: 08.04.1982
Yabancı Dil: İngilizce, Almanca
E-posta adresi: mavilapina@gmail.com

EĞİTİM ALDIĞI KURUMLAR

24 Şubat İlkokulu	1989-1993
Trabzon Anadolu Lisesi	1993-2000
İstanbul Üniversitesi	
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2000-2006
İstanbul Üniversitesi	
İstanbul Tıp Fakültesi	2009-

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR

Kağıthane Sanayi Sağlık Ocağı/İstanbul	2006-2009
--	-----------

HAKEMLİ DERGİLERDE YER ALAN YAZILAR

1. Altıokka Uzun G, Tüzün E, Ekizoğlu E, Ulusoy C, Yentür S, Kürtüncü M, Saruhan-Direskeneli G, Baykan B. Oligoclonal bands and increased cytokine levels in idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2015. Baskıda. pii: 0333102415570762.
2. Baykan B, Ekizoğlu E, Altıokka Uzun G. An update on the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension alias pseudotumor cerebri. Agri. 2015; 27: 63-72.
3. Tuncer F, Görmez Z, Calık M, Altıokka Uzun G, Sağıroğlu M, Yücetürk B, Yüksel B, İşcan A, Uğur Işeri S, Ozbek U. A clinical variant in SCN1A inherited from a mosaic father cosegregates with a novel variant to cause Dravet Syndrome in a consanguineous family. Epilepsy Reseach. 2015;113:5-10.
4. Atmaca MM, Altıokka Uzun G, Durmuş H, Kürtüncü M, Eraksoy M. Association of multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: A case series and overview of the literature. Arch Neuropsychiatr. Baskıda. DOI:10.5152/npa.2015.8725.

BİLDİRİLER (Ulusal Kongreler)

1. Kocasoy Orhan E, Altıokka Uzun G, Yumerhodza S, Yıldız S, Gündüz T, Baslo MB, Öge AE. Gastrik by-pass sonrası gelişen polinöropati olgusu (Poster Bildiri). 26. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (2010, Antalya) Kongre Kitabı; s:117.
2. Altıokka Uzun G, Akça Kale Ş, Bilgiç B, Hanagası H, Gürvit H, Emre M. Striatokapsüler hemorajiye bağlı frontal sendrom (Poster Bildiri). 47. Ulusal Nöroloji Kongresi (2011, Antalya) Kongre Kitabı; s:252.
3. Altıokka Uzun G, Gündüz T, Kocasoy Orhan E, Bilgiç B, Baslo MB. Radyoterapi ile ilişkili bulber felç ve miyokimi: bir olgu sunumu (Poster Bildiri). 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (2012, Antalya) Kongre Kitabı 2012; s:90.
4. Güngör İ, Altıokka Uzun G, Kocasoy Orhan E, Güzelant G, Osmanbaşıoğlu E, Baslo MB. Serebrovasküler hastalığı taklit eden trombotik trombositopenik purpura olgusu (Poster Bildiri). 48. Ulusal Nöroloji Kongresi (2012, Antalya) Kongre Kitabı; s:121.
5. Altıokka Uzun G, Durmuş H, Kocasoy Orhan E, Bingöl Z, Kıyan E. Multikranyal nöropati ile ortaya çıkan nörosarkoidoz olgusu (Poster Bildiri). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi (2013, Antalya) Kongre Kitabı; s:150.
6. Altıokka Uzun G, Karaarslan Z, Ekizoğlu Turgut E, Kocasoy Orhan E, Baykan B. İdyopatik intrakranyal hipertansiyon ve geçici VII. Kranyal sinir felci birlikteliği (Poster Bildiri). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi (2013, Antalya) Kongre kitabı; s:139.
7. Marufoğlu F, Altıokka Uzun G, Kocasoy Orhan E. Arka çukur kitlesini taklid eden bir tüberküloz olgusu (Poster Bildiri). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi (2013, Antalya) Kongre Kitabı; s:148.

8. Altıokka Uzun G, Güngör İ, Kocasoy Orhan E, Baysal Kiraç L, Türker F, Aksakal N, Köksal Neşet. Atipik prezentasyonlu bir Wernicke-Korsakoff Sendromu olgusu (Poster Bildiri). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi (2013, Antalya) Kongre Kitabı; s:153.
9. Marangozoğlu Samancı B, Baykan B, Altıokka Uzun G, Lee HY, Ptáček LJ. Paroksizmal kinezijenik diskinezi ve infantil konvülziyon birlikteliğinde PRRT2 gen mutasyonu: bir aile sunumu (Poster Bildiri). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi (2013, Antalya) Kongre Kitabı; s:155.
10. Vanlı-Yavuz EN, Altıokka Uzun G, Matur Z, Bebek N, Gürses C, Lehesjoki AE, Gökyiğit A, Baykan B. Progresif Miyoklonik Epilepsi ve NEU 1 mutasyonu: Fenotipik açıdan farklı bir olgu (Poster Bildiri). 50. Ulusal Nöroloji Kongresi (2014, Antalya) Kongre Kitabı; s:307.
11. Altıokka Uzun G, Tüzün E, Ulusoy C, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Baykan B. İdyopatik intrakranyal hipertansiyon hastalarında artmış sitokin düzeyleri (Sözel Bildiri). 50. Ulusal Nöroloji Kongresi (2014, Antalya) Kongre Kitabı; s:4.

BİLDİRİLER (Uluslararası Kongreler)

1. Tuncer FN, Ugur Iseri SA, Calık M, Iscan A, Altıokka Uzun G, Ozbek U. Genome-wide SNP analysis in a large consanguineous Turkish family reveals diagnosis as Unverricht-Lundborg Disease. (Poster presentation) American Society of Human Genetics Congress (2012, San Francisco, USA,) Abstract Book s: 210.
2. Ozbek U, Ugur Iseri SA, Tuncer FN, Karacan I, Ozdemir O, Altıokka Uzun G, Calık M, İşcan A. Identifying disease genes in a large highly inbred consanguineous kindred from Turkey with idiopathic generalized epilepsy. (Poster presentation) American Society of Human Genetics Congress (2012, San Francisco, USA,) Abstract Book s: 210.
3. Karaaslan Z, Güngör I, Altıokka Uzun G, Barlas Yesilot N, Coban O, Tuncay R. Central vein stenosis in a hemodialysis patient: A case report. (Poster presentation) 24. European Stroke Congress (2015, Vienna, Austria,). Abstract Book s:248.