

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**JÜVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARI VE SAĞLIKLI BİREYLERDE
SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.MUSTAFA A ALTAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**JÜVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARI VE SAĞLIKLI BİREYLERDE
SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.MUSTAFA ALTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR.BÜLENT OĞUZ GENÇ

KONYA, 2016

ÖNSÖZ

Her şeyden önce bize şanlı bayrağımızın altında özgür olarak doğup büyüüp bu kutsal mesleği edinmek üzere eğitim alacağımız bağımsız cennet gibi bir vatan bahşeden Yüce Allah'a şükrediyorum. Bu vatana ve millete hizmet edebilecek iyi bir insan olabilmeyi diliyorum.

Benim için Nöroloji uzmanı olmak insanlara yardımcı olabilmek için çok özel ve güzel bir sanata sahip olmak anlamına geliyor. Bu kıymetli hedefe ulaşmak üzere olduğum şu günlerde uzmanlık tezini tamamlamak en önemli dönüm noktalarından birisi idi. Elbette zorlukları ve sıkıntıları da önemi nispetinde büyüktü. Bu meşakkatli süreçte en büyük yükü şüphesiz insanın ailesi çekiyor. Kızlarım tam oyun çağında iken onların bu dönemini ıskalamış olmak belki de en üzücü tarafı. Bu nedenle başarıya giden bu zahmetli yolculukta kahrımı çeken sevgili eşim Esma'ya, ihtisasımın bitip benimle doyasıya vakit geçirebilmek için sabırla bekleyen güzel kızlarım Esra, Betül Sena ve Beyza'ya, beni çok büyük fedakarlıklarla yetiştiren kıymetli annem, babam, abilerim ve ablama bir kez daha minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübelerimizin artması için çaba gösteren değerli hocalarımıza, klinikte büyük bir uyum içinde çalıştığımız iyi niyetle her zaman yardımlarını esirgemeyen hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ediyorum.

Tezimi hazırlarken her aşamasında çok büyük fedakarlıklarla her an destek olan değerli hocam Prof.Dr.Bülent Oğuz Genç'e, nörofizyoloji yan dal eğitimi alan Uzm.Dr.Aslı Akyol Gürses'e ve onun değerli eşi Uzm.Dr.Murat Gürses'e, video EEG hemşiremiz Pakize Zebil'e özellikle teşekkür ediyorum.

Dr Mustafa ALTAŞ

KONYA, 2016

ÖZET

JÜVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARI VE SAĞLIKLI BİREYLERDE SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR.MUSTAFA ALTAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

Amaç: Melatonin, sirkadiyen ritmin major belirleyicisi olmasının yanı sıra, günümüzde yaygın olarak görülen pek çok hastalıkla ilişkisi bakımından araştırılmaktadır. Literatürde epilepsinin patofizyolojisi ve tamamlayıcı tedavisinde melatoninin rolü ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Epilepsi hastaları ile sağlıklı bireyler arasında serum melatonin düzeylerinin fark göstermediğini belirten araştırmalar olduğu gibi, bazı epilepsi tiplerinde kontrollere göre melatonin düzeylerinin düşük olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak fotosensitif özelliği karakteristik kabul edilen ‘juvenil myoklonik epilepsi’de bazal düzeyleriyle ilişkili bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmada juvenil myoklonik epilepsi hastaları ile sağlıklı bireylerin bazal serum melatonin düzeylerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmamıza 30 juvenil myoklonik epilepsi vakası ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalarda ve sağlıklı bireylerde gece meydana gelen serum melatonin pik düzeyini belirlemek üzere loş ışık altında saat 03:00’te, ve sabah en düşük serum melatonin düzeyini belirlemek üzere saat 10:00 da venöz kan alındı. Ayrıca gece salgılanan toplam melatoninin kararlı bir göstergesi olarak gece saat 22:00 ile sabah 06:00 arasında toplanan idrardan örnek alındı. Ölçümler ELISA prensibine dayanan ticari kitlerle yapıldı ve SPSS programı kullanılarak uygun istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet bakımından eşlenmiş olan hasta ve sağlıklı bireylerde ölçülen gece ve sabah serum melatonin düzeyleri ve gece boyu idrar 6-sulfatoksimeleatonin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, juvenil miyoklonik epilepsi hastalarında sağlıklı bireylere göre bazal melatonin seviyelerinin düşük olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız uykusuzluk ve yorgunluk gibi faktörlerin juvenil myoklonik epilepside nöbetleri tetikleyici rolü dikkate alındığında, melatonin replasmanının nöbet sıklığını ve şiddetini azaltmaya katkısının olup olmayacağı yönündeki araştırmaları teşvik edici olabilir.

Anahtar kelimeler: Juvenil myoklonik epilepsi, melatonin, uykusuzluk, sirkadiyen ritm

ABSTRACT

COMPARISONS OF SERUM MELATONIN LEVELS BETWEEN JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY PATIENTS AND HEALTHY SUBJECTS MUSTAFA ALTAŞ, M.D.

Objective: Melatonin, in addition to being a major determinant of the circadian rhythm, have been investigated in terms of a relationship with diseases common nowadays. Current literature about melatonin effects on pathophysiology and complementary therapies of epilepsy shows conflicting data. There are some trials showed no differences of serum melatonin levels between epileptic patients and healthy subjects, as well as some trials says that melatonin levels of epileptic patients is low compared to controls. However, knowledge about basal melatonin levels of patients with juvenile myoclonic epilepsy (photosensitive feature is accepted as characteristic) is limited. In this study, we aimed to perform comparisons of basal serum melatonin levels between patients with juvenile myoclonic epilepsy and healthy subjects.

Methods: This study will include 30 juvenile myoclonic epilepsy cases and 30 healthy controls. Venous blood samples collected from patients and controls at 03:00 (as peak) and 10:00 (as basal), and urine samples of patients and controls collected from 22:00 to 06:00, serum melatonin levels and urine 6-sulphatoxymelatonin were measured with a commercial kit based on the ELISA principle. Appropriate statistical analysis were conducted using SPSS software.

Results: Measured night and morning serum melatonin levels and overnight urine 6-sulphatoxymelatonin levels in patients and controls (matched in terms of age and gender) were found statistically significant low in patients compared to controls.

Conclusions: Our study results shows that basal melatonin levels of juvenile myoclonic epilepsy patients may found lower than healthy controls. When considering the sleep deprivation and tiredness as precipitating factors for seizures in juvenile myoclonic epilepsy, our study may encourage further trials about melatonin replacement whether reduce the frequency and severity of seizures in this patient group.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy, melatonin, sleep deprivation, circadian rhythm

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
KISALTMA VE SİMGELER.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Epilepsi ve juvenil myoklonik epilepsi.....	4
2.1.1. Tanımlar.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. JME’de EEG bulguları.....	6
2.1.5. Nörolojik görüntüleme.....	7
2.1.6. Tanı.....	7
2.1.7. Ayrıcı tanı.....	8
2.1.8. Tedavi.....	8
2.1.9. Prognoz.....	10
2.1.10. Yaşam tarzı özellikleri.....	10
2.1.11. Sınıflandırma.....	10
2.2. Uyku ve sirkadien ritim bozuklukları.....	14
2.2.1 Uyku bozukluklarının sınıflandırılması.....	14
2.2.2. Sirkadien ritim bozuklukları.....	14
2.3. Melatonin.....	15
2.3.1. Melatonin sentezi, fizyolojisi ve etkileri.....	15
2.3.2. Melatoninin sirkadien ritimle ilişkisi.....	18
2.3.3. Melatonin ve epilepsi ilişkisi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	26
6. KAYNAKLAR.....	30

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Epileptik nöbetlerin klinik sınıflaması (ILAE 1981)

Tablo 2.2: Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989)

Tablo 2.3: Semiyolojik nöbet sınıflaması



ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Pineal gland'da melatonin sentezinin kontrolü.

Şekil 4.1: Hastaların ve kontrollerin medeni durumu

Şekil 4.2: Hastaların ve kontrollerin öğrenim durumu

Şekil 4.3: Hastaların ve kontrollerin beyan ettikleri gelir durumu

Şekil 4.4: Hastalar ve kontrollerde ölçülen gece 03:00 ve sabah 10:00 melatonin düzeyleri (ng/L)

Şekil 4.5: Hastalar ve kontrollerde ölçülen idrar melatonin metaboliti düzeyleri (ng/mgkre)

KISALTMA VE SİMGELER

6SMT: 6-sulfatoksimelatonin

AEİ: Antiepileptik ilaç

cAMP: Siklik AMP

EEG: Elektroensefalografi

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EMA: Gözkapığı myoklonisi

HIOMT: Hidroksiindol-O-metil transferaz

Hz: Hertz

ICSD: Uluslar arası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasıdır

ILAE: International League Against Epilepsy

IPOE: İdiopatik fotosensitif oksipital epilepsi

İJE: İdiyopatik jeneralize epilepsi

JME: Juvenil myoklonik epilepsi

JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NA: Norepinefrin,

PME: Progressif myoklonik epilepsi

PVN: Paraventriküler nükleus,

RH: Retinohipotalamik,

SCG: Superior servikal ganglion,

SCN: Suprakiazmatik nükleus

SNAT: Serotonin-N-asetil transferaz

VPA: Valproat

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epileptik nöbet; merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı olarak tanımlanır. Klinik olarak ise, ani başlayan, spontan sonlanabilen, tekrarlama eğilimi olan geçici beyin fonksiyonu bozukluğudur. Genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen, sık rastlanan nörolojik hastalıklardan biridir. (1,2)

Juvenil myoklonik epilepsi (JME) ise, miyoklonik nöbetlerle karakterize, sıklıkla puberte döneminde ortaya çıkan ve ILAE (International League Against Epilepsy) tarafından 1989'da idiyopatik jeneralize epilepsiler içinde (İJE) ayrı bir sendrom olarak sınıflandırılan bir epilepsi sendromudur.(3,4,5) Juvenil myoklonik epilepsi, kalıtsal geçiş göstermekle birlikte geçiş özelliği henüz tam olarak belirlenememiştir. JME'li hastaların yaklaşık yarısında aile öyküsü mevcuttur.(5) Baskın nöbet tipi, özellikle kollarda olmak üzere bilateral olabilen, tek atımlı veya tekrarlayan, düzensiz, aritmik jerkler şeklindeki myoklonik nöbetlerdir. Jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN), daha nadiren de absans tipi nöbetler izlenebilir. Juvenil myoklonik epilepside nöbetler genellikle uykudan uyandıktan kısa bir süre sonra veya uyku deprivasyonundan sonra ortaya çıkar (5). Hastaların %30-40'ı fotosensitiftir. (5,6) Juvenil miyoklonik epilepsi hastalarında, uykusuzluk, açlık, stres, yorgunluk, televizyon izleme, satranç benzeri oyunlar oynama, alkol alımı, konuşma, fazla aydınlık ortam, yanıp sönen parlak renkli ışık, bilgisayar oyunu oynama, heyecanlanma, menstruasyon dönemi gibi günlük yaşantıdaki bazı durumların, miyoklonik nöbetlerin ortaya çıkmasında rolü olduğu gözlemlenmiştir.(5) Günlük yaşantıdaki bu durumlar “uyaran faktör” olarak nitelendirilir. JME genetik epilepsiler arasında uygun ilaçlarla tedavi sırasında iyi prognoza sahiptir fakat ilaç tedavisini bırakma sonrası nüks oranı yüksektir.(7,8,9)

Juvenil miyoklonik epilepside nöbetleri tetikleyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerin en sık rastlananları, stres, uykusuzluk, menstruasyon, aralıklı ışıkuyarımı ve mental aktivitelerdir. Da Silva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en sık uyaran olarak stres saptanmıştır ve stres sırasında artan beyin kan akımının buna neden olabileceği öne sürülmüştür. Bunu uyku deprivasyonu ve menstruasyon izlemektedir.(10) Ülkemizde 2015 yılında yapılan ve 200 JME hastasını kapsayan bir çalışmada nöbetleri en fazla tetikleyen faktörler uykusuzluk % 83(166), stres % 75,5 (151), yorgunluk % 62,5 (125) , üzölmek % 33 (66), menstruasyon ile % 30 (27-N:111) olarak bulunmuştur.(11)

Uyku ile melatonin ilişkisi iyi bilinmektedir. ‘Karanlık hormonu’ olarak da bilinen melatonin, pineal bez başta olmak üzere, deri, lenfositler ve gastrointestinal traktus gibi

pek çok organda sentezlenen ve vücutta uyku uyanıklık siklusu, pubertal gelişim ve mevsimsel adaptasyon gibi major fizyolojik süreçleri düzenleyen bir kronobiyotik hormondur. Sirkadiyen ritmin major belirleyicisi olmanın ötesinde, melatonin ve melatonin reseptörlerini kullanan analog bileşiklere depresyon, insomnia, Alzheimer Hastalığı, diyabet, alopesi, obezite, migren, kanser, immün ve kardiyak hastalıkların yönetiminde giderek daha çok yer verildiği dikkati çekmektedir.(12,13) Bununla birlikte literatürde epilepsinin patofizyolojisi ve tamamlayıcı tedavisinde melatoninin yeri ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Epilepsi ve melatoninle ilgili yapılan çalışmalarda farklı epilepsi formlarının sirkadiyen ritimle ilişkileri araştırılmış, genellikle de melatonin sirkadiyen ritmin bir belirleyicisi olarak kullanılmıştır. Ancak fotosensitif özelliği karakteristik kabul edilen ‘juvenil myoklonik epilepsi’de bazal düzeyleriyle ilişkili bilgiler sınırlıdır.(14) Doğrudan juvenil myoklonik epilepsi hastaları ile sağlıklı bireylerin bazal ve pik melatonin düzeylerini, gece salgılanan total melatonin miktarının sağlam bir göstergesi olan idrarda atılan metabolitin düzeylerini karşılaştıran bir çalışma yoktur. JME li hastaların epileptik nöbetlerini en sık 06.00-12.00 saatleri arasında geçirdikleri bilinmektedir.(15) Yetişkin insanlarda melatoninin yükselmeye başladığı, hormon düzeyinin gecenin ortasında (02-05 saatleri arası) doruk düzeye ulaştığı, gecenin 2. yarısında ise giderek azaldığı bilinmektedir.(16) Ayrıca güneşin doğması ile serum melatonin düzeyinin hızla azaldığı bilinmektedir. Salgılanan melatonin büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilmekte, önce hidroksilasyona uğramakta, daha sonra idrarda 6-sulfatoksimelatonin (6SMT) olarak atılmaktadır.(16) Bu nedenle idrarda ölçülen 6SMT miktarı toplam salgılanan melatonin miktarının sağlam bir göstergesidir.(17) Bu sebeple serum melatonin düzeyleri 03.00’da (beklenen en yüksek düzey zamanı) ve sabah saat 10.00 da (beklenen en düşük düzey zamanı) alınacak serum örneklerinden çalışılacak; hastalar ve kontroller arasında ortalama bazal ve pik değerler karşılaştırılacaktır. Melatonin pikinin zamanı ve miktarı kişiler arası değişkenlik gösterebileceğinden hastalardan ve kontrollerden gece 22:00 ile sabah 08:00 saatleri arasında idrarlarını biriktirmeleri istenerek, idrar 6SMT konsantrasyonları ölçülecek ve gece salgılanan toplam melatonin miktarı (idrarda kreatinin düzeyine oranlanarak standardize edilecektir) dolaylı olarak belirlenmiş olacaktır.

Bu çalışmada amaç fotosensitif özelliklere sahip bir epileptik tablo olan Juvenil myoklonik epilepside melatoninin bazal düzeylerini değerlendirmektir. Çalışma sonuçlarının juvenil myoklonik epilepsinin patofizyolojisi ve melatoninin tamamlayıcı tedavideki rolüyle ilişkili yeni bilgiler ortaya koyabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunursa, çalışmamızın melatoninin

juvenil myoklonik epilepsinin tamamlayıcı tedavisine olumlu katkısının da var olup olmadığını değerlendirmek üzere planlanabilecek yeni çalışmaların önünü açabileceği düşünölmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ VE JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ

2.1.1. Tanımlar

Epileptik nöbet:

Nöronların anormal, aşırı veya senkron aktivitesine bağlı, geçici olarak görülen belirti ve bulgular olarak tanımlanır.

Epilepsi:

Beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize olan bozukluğudur ve bu durum nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olur. Uluslar arası Epilepsi Topluluğu (“International League Against Epilepsy”- ILAE) tarafından epilepsi; iki veya daha fazla sayıda tekrarlamış, ani, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır.(18)

Juvenil myoklonik epilepsi:

Juvenil myoklonik epilepsi (JME) önceleri “impulsif petit mal”, Janz sendromu olarak adlandırılan, çocukluk döneminin en yaygın idiopatik jeneralize epilepsilerinden biridir.(3) Tipik olarak diğer yönlerden sağlıklı adölesanlarda ortaya çıkar ve myoklonik jerkler, jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) ve absans nöbetler (petit mal da denir) triadı ile karakterizedir. Nöbetler karakteristik olarak uyanırken yada uyku deprivasyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkar, ve hastalar genellikle standart antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine hızlı ve tam yanıt verirler. Nöbet sıklığı erişkin dönemde sıklıkla azalır fakat hastaların çoğunda ömür boyu AEİ tedavisi alınması gerekir.(3)

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın olarak görüldüğünü göstermektedir. İnsidans ve prevalans çalışmaları gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında bazı farklılıklar olduğunu ve gelişmekte olan ülkelere göre epilepsi görülme sıklığı daha yüksek olduğunu göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki sağlık ile ilgili altyapı yetersizliklerinin semptomatik ve

özellikle de perinatal sebeplere bağlı epilepsi oranlarının artmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Gelişmiş ülkelerde genellikle insidans değerleri 20-70/100 000 civarında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise insidans 64-122/100 000 civarında bildirilmektedir. Epilepsi hastalığında insidans değerleri düşük olmasına rağmen diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi prevalans değerleri yıllar içerisinde giderek artış göstermektedir. Prevelans değerleri gelişmiş ülkeler için 6/1000, gelişmekte olan ülkeler için 18.5/1000 olarak hesaplanmıştır.(18)

JME ise idioapatik jeneralize epilepsilerin (İJE) %25-30'unu oluşturur, epilepsi vakalarının ise yaklaşık %10'u JME vakasıdır.(19) 20 yaş için toplumsal epilepsi riski yaklaşık %1 iken, JME insidansı 1/1000 ile 1/2000 olarak hesaplanmaktadır.(20) JME de cinsiyet farkı genel olarak eşit kabul edilir, ancak bazı çalışmalar 2.9:1 oranına kadar varan kadın cinsiyet baskınlığı bildirmektedir.(21,22,23) JME için ortalama başlangıç yaşı 15 yıldır (5 ile 34 yaş arası), hastaların çoğunluğu 12 ile 18 yaş arasında tanı alır.(24,25,26,27)

2.1.3. Etyoloji

Epilepsiler ve epilepsi nöbetlerinin etyolojik tanımlamaları ILAE tarafından 1981 ve 1989 yıllarında yayınlanan sınıflamalarda yapılmış, ancak bu tanımlamaların yetersiz kalması üzerine 2001, 2006 ve 2010 yıllarında ILAE Sınıflama Komisyonu tarafından düzenli olarak güncellenmiştir. Bu komisyon tarafından 2010 yılında yayınlanan sınıflamada öncesinde *idiopatik* (olası genetik) olarak belirtilen etyolojik nedenler *genetik* (genetik defekt direk epilepsinin nedenidir ve nöbetler hastalığın esas belirtisidir); *semptomatik* (beyinde bilinen veya olası bir hastalığa sekonder) olarak belirtilen etyolojik nedenler *yapısal-metabolik* (beyinde yapısal veya metabolik bir hasarlanmanın sonucundaki hastalıklar); *kriptojenik* (olası semptomatik) olarak belirtilen etyolojik nedenler bilinmeyen *nedene* (nedeni bilinmeyen ve genetik, yapısal veya metabolik bir neden gösterilemeyen) bağlı epilepsiler şeklinde değiştirilmiştir.(28)

JME ise genetik bir epilepsi sendromudur. JME'li hastaların yaklaşık yarısında birinci veya ikinci kuşak aile üyelerinde nöbet öyküsü vardır. Etkilenen aile üyelerinde genellikle farklı İJE sendromları (çocukluk çağı veya juvenil absans epilepsisi, uyanma sırasında JTKN ile giden epilepsi) görülür.(29) JME ILAE tarafından 1989 da bir İJE olarak sınıflandırılmıştı, ancak 2010'da ILAE tarafından epilepsi sendromları tanımlanırken "idiopatik" kelimesi yerine "genetik" kelimesinin kullanılması önerilmiştir.(18,28) Bu rapora göre JME nedeni bilinmeyen ancak yüksek ihtimalle

kompleks genetik defektlerle birlikte olan elektroklinik sendromlar grubuna dahil edilmiştir. JME’de altta yatan genetik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır, vakaların çoğunda poligenik ve multifaktöriyel bir mekanizmanın olması yüksek ihtimaldir. Bazı JME vakaları açık şekilde sporadik ortaya çıkmakta iken, diğer bazıları diğer İJE sendromları olan ailelerde görülmekte, nadiren de bazı ailelerde saf otozomal dominant JME fenotipi bulunmaktadır.(30) Günümüze kadar JME’de merkezi rol oynayan 15 şüpheli kromozom bölgesi tespit edilmiş; bunlardan sadece 3 tanesi JME’ye neden olan genler olarak kabul edilmiştir ki, bunlar EFHC1, GABRA1, ve CLCN2 genleridir.(31) EFHC1 mutasyonları farklı etnik kökenlerden gelen klasik JME vakalarının %9’unda bulunmuştur ve klasik JME ile ilişkili yegane gen olarak kabul edilmektedir.(31-37) JME’de nöbetler en belirgin şekilde motor kortekste olmak üzere kortikal hepereksitabilite ile ilişkilidir ve sabah saatlerinde ve uyku deprivasyonu ile yoğunlaşmaktadır.(38-41)

Her ne kadar rutin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) JME li hastalarda tipik olarak normal olsa da, difüzyon tensor görüntüleme ve multivoksel morfometri gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanıldığında, hafif yapısal ve fonksiyonel defektler net bir şekilde tanımlanmıştır.(42) Bu incelemelerin çoğu frontal talamokortikal sistemlerin tutulumunu ve dopaminerjik-seratonerjik nörotransmitter sistemlerinin disfonksiyonunu ortaya koymaktadır.(43-46)

2.1.4. JME de EEG bulguları

Klinik olarak JME özellikleri olan bir hastada tanı EEG ile desteklenir. Şayet JME olduğu düşünülen bir hastada rutin EEG normalse bir gecelik uyku EEG’si çekilmelidir.

İnteriktal EEG: Rutin interiktal EEG JME’li hastaların yaklaşık %75’inde anormaldir. (24,47,48) Bu oran uykudan uyanıklığa geçiş fazında sıklıkla anormallikler görüldüğünden dolayı geceboyu EEG kaydı ile yaklaşık %100’lere ulaşır.(47,49,50) Bu yüzden JME tanısından şüphelenilen hastalarda rutin EEG normal olduğunda geceboyu EEG çekilmelidir. Klasik interiktal EEG paterni normal bir zemin aktivitesi üzerine frontal predominans ile birlikte olan 4-6 Hz bilateral çoklu diken ve yavaş dalga deşarjlarıdır. Daha seyrek görülen anormallikler ise 2.5-4.5 Hz bilateral diken-dalgalar, tek dikenler, ve düzensiz diken-dalga kompleksleridir. Fotosensitivite kural olarak hastaların üçte birinde tanımlanmıştır fakat uzamış sürekli fotik uyarım ile hastaların %90’ında bulunabilir.(51,52) Bazı hastalarda fokal yada asimetric anormallikler bulunabilir ve bu JME tanısını ekarte ettirmez, ayrıca tedaviye yanıt için de bir gösterge değildir.(53,54)

İktal EEG: Bir miyoklonik nöbet esnasında kaydedilen EEG’de frontosantral predominansla birlikte düzensiz 3-4 Hz çoklu diken-dalga kompleksleri görülür. Atımlar sıklıkla deşarjın diken komponenti ile ilişkilidir.(55) JTKN esnasında kaydedilen bir EEG’de ise diğer jeneralize epilepsilere sekonder JTKN’den ayırt edilmesi mümkün olmayan değişik frekans ve amplitüdlerde diken-dalgaların eşlik ettiği yavaşlama ve düşük voltajlı hız aktivitesi görülür. JME’deki absans nöbetler çocukluk yada juvenil absans epilepsisinde görülen klasik 3 Hz’den hafif daha yüksek frekanslara sahip jeneralize diken-dalga deşarjları ile ilişkilidir.(56)

2.1.5. Nörolojik Görüntüleme

Klinik hikaye ve EEG bulguları tipik olduğunda JME’li hastanın değerlendirilmesi için MRI şart değildir. Rutin MRI JME’de normaldir.(42,57) Anormal bir yapısal MRI bulgusu farklı bir tanı olabileceği kuşkusunu doğurur. Yukarıda belirtildiği gibi ileri görüntüleme teknikler ile frontal talamokortikal dolaşımlarda daha silik yapısal ve fonksiyonel defektler gösterilmiştir.

2.1.6. Tanı

JME için resmi tanı kriterleri henüz oluşturulmamıştır. Tanı dikkatli bir klinik hikaye, destekleyici klinik özellikler ve tipik EEG bulgularına dayanır. Son zamanlarda 69 erişkin ve pediatrik epileptolog ile yapılan bir araştırmada katılımcıların tamamı JME tanısının myokloni hikayesi, tek bir JTKN ve tipik EEG paterni ile konulabileceği görüşünde birleşmişlerdir.(58) Hikayede en çok gerekli olan myoklonik atımların olması, üç nöbet tipinden (myokloni, absans ve JTKN) ikisinin olması, normal nörolojik muayene, ve normal bir geçmiş EEG paternidir. Çoğunluğu tanı koymak için MRI’ya ihtiyaç görmemektedir. İlk dekadın ikinci yarısının başlarında gelişimsel olarak normal olan ancak absans nöbeti ve özellikle de sabahları uyanırken olan izole jeneralize konvulsif nöbetler ile gelen her çocukta JME düşünülmelidir. Kendiliğinden anlatmayabileceği için de myoklonik atımları olup olmadığı detaylı şekilde sorgulanmalıdır. Bazı nedenlerden dolayı tanıda sıklıkla gecikme olur.(25,59-62) Bunlar;

- Sendrom hakkında genel farkındalığın olmaması,
- Bazı myoklonik atımlar ve absans nöbetlerin çok silik olması, bu nedenle ilk JTKN nöbet geçirilene kadar dikkate alınmaması,

- Bazı atımların yada EEG özelliklerinin fokal karakterde olması, bu nedenle yanlışlıkla tanıyı ekarte ettirici olarak ele alınması,
- Nöbetlerin nispeten non-spesifik karakterde olması, bu nedenle diğer paroksizmal olaylar (epileptik yada non-epileptik) olarak yanlış tanı konulmasıdır.

2.1.7. Ayırıcı tanı

JME nin ayırıcı tanısına izole konvulsiyon, çocukluk yada juvenil absans epilepsisi ve absansla birlikte olan gözkapağı myoklonisi (EMA) gibi adölesanların diğer idiyopatik jeneralize epilepsileri, idiyopatik fotosensitif oksipital epilepsi (IPOE) gibi elektroklinik özellikleri çakışan parsiyel epilepsiler, progressif myoklonik epilepsi (PME) gibi daha şiddetli bir epilepsi sendromu ile ilişkili semptomatik myoklonus girer. Bu sendromların çoğu benzer klinik özelliklere sahiptir ve hepsi erken evrelerde diğerleri ile karışır. Hastanın hikayesinin dikkatli alınması, diğer nöbet tiplerine odaklanılması, mümkünse video EEG kaydı ve zaman tanıyı ayırt etmek için çok yararlı araçlardır.(63)

2.1.8. Tedavi

JME hastaları genellikle geniş spektrumlu AEİ tedavisine hızlı ve tam yanıt verirler, fakat çoğunda ömür boyu tedavinin devamı gerekir.

Valproat (VPA): Hastaların çoğunda valproat önerilen ilk basamak tedavi seçimidir.(64,65) Bu ilaç JME'deki her üç nöbet tipini de kontrol altına alabilen geniş spektrumlu bir AEİ'dir ve JME'de etkinliği en iyi olan ilaçtır. 119 tanesi JME olan toplam 716 hastalık idiyopatik jeneralize epilepsi hastasında yapılan büyük bir randomize çalışmada VPA hastaların %80'inde nöbetleri kontrol altına almış ve lamotrijin yada topiramattan daha etkili bulunmuştur.(65) VPA aynı zamanda topiramat'a göre daha iyi tolere edilmiştir. Ancak teratojenik risklerinden dolayı, VPA özellikle etkili doğum kontrol uygulamaları garantisi veremeyen doğurgan yaştaki kadınlarda verilmemelidir. VPA ayrıca bazı hastalar tarafından kabul edilemez bulunan kilo alımı ve saç dökülmesi gibi ilave yan etkilere de neden olabilir.

Diğer AEİ'ler: VPA'ın kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği hastalarda levetirasetam, lamotrijin yada topiramet önerilmektedir.(66-70) Bu geniş spektrumlu ilaçların hepsinin JME'deki etkinlikleri gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bazı küçük çalışmalar özellikle JTKN ve myoklonik nöbetler için zonisamid kullanımını

desteklemekle birlikte metabolik asidoz, nefrolitiazis, kemik hastalığı ve büyüme geriliği riskleri çocuklarda kullanımını kısıtlamaktadır. Bir ilaçla diğer ilacı karşılaştıran çalışmaların yetersiz olması nedeniyle alternatif AEİ seçiminde hastanın komorbid hastalıkları, yan etki profili ve diğer faktörlerden dolayı hastanın tercihleri dikkate alınmalıdır. Örnek olarak fazla kilolu olan ve migreni olan bir hastada topiramat iyi bir tedavi seçimi olabilir.(71) JME'li bazı hastalarda lamotrijin kullanımı ile myoklonik nöbetlerde alevlenme olabileceği de dikkate alınmalıdır.(72,73)

Kombine tedavi: İki farklı ilaç tedavisi başarısız olursa kombine tedaviyi düşünmek gerekir.(71) Lamotrijin, levetirasetam, topiramat, zonisamid ve benzodiazepinler kombine tedavi için seçeneklerdir. Bu konuda aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir;

İlaç yan etkisi olması nedeniyle tedavisi değiştirilenler dışında ilk basamak tedaviyi yeterli dozda kullanmasına rağmen başarısız olunan hastalarda ikinci bir tek ilaçla nöbetsiz kalma ihtimali düşüktür.(64,74)

VPA ve lamotrijin kombinasyonu sinerjistik etki gösterebilir, ancak özellikle 12 yaşından küçük çocuklarda lamotrijin hızlı titre edilirse ciddi cilt reaksiyonları riskinde artış dikkate alınmalıdır.

İdiopatik jeneralize epilepsilerde levetirasetam ekleme tedavisinin etkili olduğunu gösteren iki tane büyük randomize çalışma mevcuttur.(75,76) Bu iki çalışmadaki toplam 167 JME hastası ile yapılan bir sekonder analizde, ek tedavi olarak levetirasetam verilen hastaların %61'inde, plasebo eklenen hastaların ise %25'inde %50'den fazla nöbet azalması görülmüştür.(77)

Levetirasetam ve lamotrijin başarısız olmuşsa, hasta doğurganlık çağında kadın olsa bile VPA eklenmelidir.

Klobazam ve klonazepam, lamotrijin kullanmakta olup diğer yönlerden kontrol altında olan ancak myoklonik nöbetleri devam eden hastalarda özellikle faydalı olabilir.(71)

Nadir bazı refrakter vakalarda vagal sinir stimülasyonu denenbilir.(78)

Genel bir kural olarak karbamazepin, fenitoin, ve okskarbamazepin absans nöbetleri ve myoklonileri artırabileceğinden dolayı verilmemelidir, ancak bazı refrakter vakalarda JTKN leri kontrol altına almak için kullanılabilirler.(79) Gabapentin, pregabalin, tiagabin ve vigabatrin myoklonik ve absans status epileptikus da dahil bütün nöbet tiplerini artırabileceklerinden dolayı kontrendikedirler.(71,80)

2.1.9. Prognoz

JME ömür boyu süren bir hastalıktır. Hastaların çoğunda çok uzun süreler nöbetsiz remisyonlar olsa bile sürekli ilaç tedavisine devam etmek gerekir.(81) Ancak hastaların çoğunda dördüncü dekatta nöbetlerde belirgin bir azalma olur, beş yıllık bir remisyona ulaşıldığında ilaç dozlarının en aza indirilmesi gerekir.(82) Hastaların yaklaşık %25'i ilaçsız uzun süreli remisyonda kalabilir, ancak yaklaşık %12-17 gibi bir kısmı ise inatçı epilepsiye sahiptir.(82,83) Tedaviye direnç için risk faktörleri psikiyatrik komorbiditesinin olması ve her üç nöbet tipinin de mevcut olmasıdır.(82,84,85)

2.1.10. Yaşam tarzı özellikleri

Hastalar uykusuz kalma, alkol ya da madde kullanımı, ilaçlarına devam etmeme, ve özellikle fotosensitif özelliği olanlarda yanıp sönen ışıklar gibi nöbetlerini tetikleyen durumlardan kaçınmalıdır.

2.1.11. Sınıflandırma

Binsekizyüzlü yıllarda epilepsi hastalarının birden fazla nöbet tipine sahip olabilecekleri anlaşılınca kadar epileptik sendromlar var olan epileptik nöbetlerinin klinik özelliklerine göre tanımlanıyorlardı ve bu nedenle epileptik nöbet tipi ve epileptik sendromlar arasında fazla bir sınıflandırma farkı yoktu. Yirminci yüzyılın başlarında ise epileptik sendromlar sınıflandırılırken nöbet tiplerinin yanında diğer klinik özellikler de dikkate alınmaya başlandı. Böylece nöbet tipinin bir epileptik sendromun özelliklerinden sadece biri olduğu anlaşılmış oldu.

1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamış oldu. ILAE sınıflama komisyonunun uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda hazırlanan ve bugün halen kullanılmakta olan 1981 “Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik sınıflaması” (Tablo 1) ve 1989 “Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması” (Tablo 2), tüm dünyada genel kabul görmüş ve nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil oluşumunu sağlamıştır.(3,86) Günümüzde video EEG'nin yaygın kullanımı ve cerrahi öncesi yapılan ileri araştırmalarla sağlanan bilgilerle birlikte 1981'de önerilen nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflaması bu yeni bilgi birikimi sonucunda yetersiz hale gelmiştir. 1998'de Lüders ve ark. tarafından önerilen semiyolojik nöbet sınıflaması (Semiological Seizure Classification, SCC) (Tablo 3) yayınlanmıştır.(87)

Tablo 2.1: Epileptik nöbetlerin klinik sınıflaması (ILAE 1981)

I. PARSİYEL NÖBETLERİN SINIFLAMASI

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)

1. *Motor belirtilerle giden*
 - a. Fokal motor nöbetler
 - b. Yayılan motor nöbetler (Jacksonien)
 - c. Versif
 - d. Postürel
 - e. Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)
2. *Somatosensoriyel veya özel duysal belirtilerle giden*
 - a. Somatosensoriyel
 - b. Görsel
 - c. İşitsel
 - d. Koku
 - e. Tat
 - f. Vertijinöz
3. *Otonomik belirti ve bulgularla giden* (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)
4. *Psişik belirtilerle giden*
 - a. Disfazik
 - b. Dismnezik (deja vu, jema vu)
 - c. Bilişsel
 - d. Afektif
 - e. İllüzyonlar
 - f. Yapılanmış halüsinasyonlar

B. Kompleks parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması
 - a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilinç kaybı
 - b. Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması
 - a. Sadece bilinç kaybının varlığı
 - b. Otomatizmalarla birlikte

C. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
2. Kompleks parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi
3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi

II. JENERALİZE NÖBETLERİN SINIFLAMASI

A. Absans nöbetler

1. Tipik absans nöbetler
2. Atipik absans nöbetler

B. Miyoklonik nöbetler

C. Klonik nöbetler

D. Tonik nöbetler

E. Tonik-klonik nöbetler

F. Atonik (astatik) nöbetler

III. SINIFLANDIRILAMAYAN NÖBETLER

Tablo 2.2: Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989)

I. LOKALİZASYONA BAĞLI (FOKAL, LOKAL, PARSİYEL) EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR

A. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç)

1. Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
2. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
3. Primer okuma epilepsisi

B. Semptomatik

1. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası (Kojewnikow Sendromu)
2. Temporal lob epilepsi
3. Frontal lob epilepsi
4. Parietal lob epilepsi
5. Oksipital lob epilepsi
6. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

C. Kriptojenik

II. JENERALİZE EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR

D. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç)

1. Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
2. Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
3. Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolesi)
4. Juvenil absans epilepsi
5. Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
6. Uyanırken gelen grand mal nöbetleri epilepsi
7. Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
8. Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

E. Kriptojenik veya semptomatik

1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
2. Lennox-Gastaut sendromu
3. Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
4. Miyoklonik absanslı epilepsi

F. Semptomatik

1. Nonspesifik etiyojoloji
 - a. Erken miyoklonik ensefalopati
 - b. Erken infantil epileptik ensefalopati (supression-burst ile)
 - c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
2. Spesifik sendromlar

III. FOKAL VEYA JENERALİZE OLDUKLARI BELİRLENEMEYEN EPİLEPSİLER

G. Hem jeneralize ve hem de fokal konvülsiyonlu epilepsiler

1. Yenidoğan konvülsiyonları
2. Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
3. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
4. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
5. Diğer belirlenemeyen epilepsiler

H. Net jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar

IV. Özel sendromlar

İ. Duruma bağlı nöbetler

1. Febril konvülsiyonlar
2. İzole nöbet veya izole status epileptikus
3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler (alkol, ilaçlar, eklempsi, nonketotik hiperglisemi)

Tablo 2.3: Semiyolojik nöbet sınıflaması

1-AURA

- a.Somatosensoriyel aura
- b.İşitsel aura
- c.Koku aura
- d.Görsel aura
- e.Gustatuvar aura
- f.Otonomik aura
- g.Abdominal aura
- h.Psşik aura

2-OTONOMİK BULGULU NÖBET

3-DİALEPTİK NÖBET

- Tipik dialeptik nöbet

4-MOTOR NÖBET

- a.Basit motor nöbet
 - . Miyoklonik nöbet
 - . Epileptik spazm
 - . Tonik klonik nöbet
 - . Tonik nöbet
 - . Klonik nöbet
 - . Versif nöbet
- b.Kompleks motor nöbet
 - . Hipermotor nöbet
 - . Otomotor nöbet
 - . Jlastik nöbet

5-ÖZEL NÖBETLER

- a. Atonik nöbet
- b.Hipomotor nöbet
- c.Negatif miyoklonik nöbet
- d.Astatik nöbet
- e.Akinetik nöbet
- f.Afazik nöbet

6-PAROKSİSMAL OLAY

2.2.UYKU VE SİRKADİEN RİTİM BOZUKLUKLARI

2.2.1. Uyku bozukluklarının sınıflandırılması

Uyku bozukluklarının sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sistem Uluslar arası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasıdır (ICSD). Buna göre uyku bozuklukları 7 ana başlık altında sınıflandırılmıştır.(88)

1. İnsomina
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Santral hipersomnolans bozuklukları
4. Sirkadien ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. Diğer uyku bozukluklarıdır.

2.2.2. Sirkadien ritim bozuklukları

Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları çevre ile bireyin uyku-uyanıklık siklusu arasında bir yanlış ayarlama ya da sirkadiyen sistemin değişmesine bağlı olarak kronik yada tekrarlayan bir uyku bozukluğu ile karakterizedir.(88) Sirkadiyen ritim bozukluklarının birkaç tipi mevcuttur:

Vardiyalı çalışma ve jet lag bozukluğuna bağlı sirkadiyen ritim bozuklukları, en sık görülen tiptir ancak sıklıkla tıbbi yönden ilgisiz kalınmaktadır.

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu uyuma ve uyanma zamanlarının geleneksel zamanlar ile karşılaştırıldığında alışkanlık olarak gecikmiş olması ile karakterizedir. Uyku başlatıldıktan sonra genellikle normaldir. Tipik olarak hasta uykuya dalmakta güçlük çeker ve geç uyanır. Bu bozukluk genç hastalarda daha sık görülür.

İleri uyku-uyanıklık faz bozukluğu uyuma ve uyanma zamanlarının geleneksel zamanlar ile karşılaştırıldığında alışkanlık olarak erken olması ile karakterizedir. Tipik olarak hasta uykuya erken dalar ve kendiliğinden erken uyanır. Çok sık değildir ancak genellikle erişkinlerde görülür.

Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu uykuya dalma ve uyanmanın net belirlenebilen bir sirkadiyen ritminin olmaması ile karakterizedir. Bu bozukluk genellikle çocuklardaki gelişimsel bozukluklarla ve erişkinlerdeki nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir.

İntrinsik sirkadiyen pacemakerin 24 saatlik aydınlık/karanlık siklusu ile ayarlanmamış olması nedeniyle dalgalanan insomnia ve/veya aşırı uyuma atakları ile karakterize olan 24 saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu. Bu bozukluğun bulunduğu hastaların çoğu total kördürler, ve sirkadiyen pacemakera fotik girdi olmaması ile ilişkili sirkadiyen ritim ayarlanmasında başarısızlık mevcuttur.

Sirkadiyen uyku-uyanıklığın nedeni tıbbi, psikiyatrik yada nörolojik bir bozukluk da olabilir.

Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında olması gereken genel kriterler ise şunlardır;

Endojen sirkadiyen ritim zamanlama sisteminde bir değişikliğin ve arzulanan yada gereken uyku-uyanıklık programının değişmesinin neden olduğu kronik yada tekrarlayan bir uyku-uyanıklık ritim bozukluğu paterni mevcuttur.

İnsomnia ve/veya aşırı uykululuğu içeren bir uyku-uyanıklık bozukluğu mevcuttur.

Jet lag dışında bütün bozukluklar için en az 3 aylık bir süre gerekir. İdeal olarak sirkadiyen zamanlamanın bir aktigrafı ile ve/veya dim-light (loş ışıpta ölçülen) melatonin gibi bir biyomarker ile objektif olarak belgelenmesidir. Sabahlılık-akşamılık anketi (morningness-eveningness questionnaire, MEQ) gibi onaylanmış anketler de sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının tanısını koymada yardımcı olabilir ancak şart değildir. (89-91)

2.3.MELATONİN

2.3.1. Melatonin sentezi, fizyolojisi ve etkileri

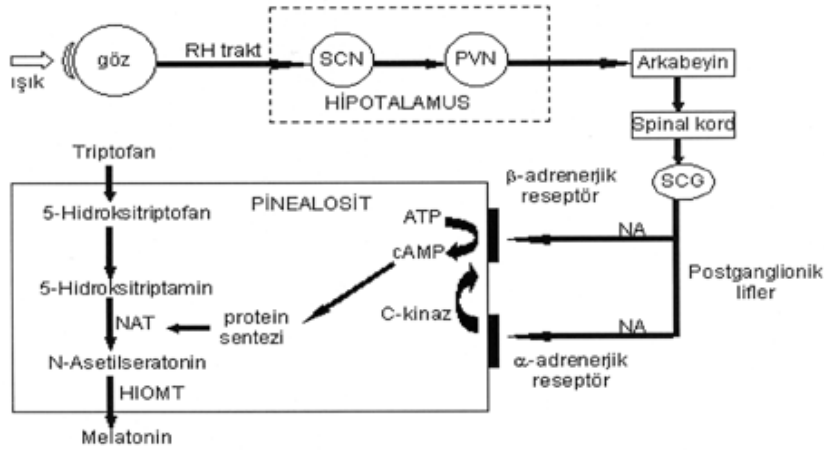
Melatonin normal çevresel koşullar altında temel olarak pineal bez tarafından sentezlenen ve salınan bir metoksiindol bileşiğidir. Retina, bağırsak, deri, trombositler, kemik iliği ve diğer bazı yapılar tarafından az miktarda sentezlenir ancak sistemik katkısı önemsizdir. Melatonin dolaşımdan alınan triptofandan dönüştürülen serotonininden sentezlenir. Serotonin melatonine iki enzimin sıralı aktivitesini içeren iki aşamalı bir işlem ile dönüştürülür; bu enzimler serotonin-N-asetil transferaz (SNAT) ve hidroksiindol-O-metil transferaz (HIOMT) enzimleridir, SNAT melatonin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimidir.(16) Bu enzimleri kodlayan mRNA lar pineal bezde bir gündüz/gece ritmi ile eksprese edilirler. Melatonin sentezi norepinefrinin adrenerjik $\beta 1$ reseptörlerine bağlanması, takiben pineal adenilat siklazın aktivasyonu, sıklık AMP (cAMP) de artış ve SNAT veya onun

aktivatörünün de novo sentezi ile başlatılır.(16) Pineal bez, retina ve SCN ışık görme dışı etkilerinin algılanmasında ve değerlendirilmesinde temel yapılardır. Retinal fotoreseptörler çevreden gelen ışığı retinohipotalamik traktus ile SCN'a taşınan elektriksel iletilere çevirirler. Bu monosinaptik retinal yol bütün büyük memelilerde gösterilmiştir. SCN ventromedial hipotalamusta yerleşmiş, günün uzunluğunu yorumlayan küçük nöron demetlerinden oluşur.(92) **(Şekil 1)** I-125 ile işaretlenmiş melatonin çalışmaları insan beyinde melatoninin başlıca birikim yerlerinin SCN ve hipofiz bezinin pars tüberalisi olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda melatonin reseptörlerinin dağılımının türe spesifik olduğu ve yalnızca hipofiz pars tüberalisinin bütün fotoperiyodik türlerde melatonin bağlanması için duyarlı bir yerleşim yeri olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu pars tüberalisin melatoninin endokrin sistem üzerine etkilerinin iletilmesinde majör bir rol oynadığını düşündürmektedir.(93)

Plazma melatonini ve melatoninin sirkadiyen ritmi pineal bezi çıkarılan hayvanlarda veya insanlarda büyük ölçüde ya da tamamen ortadan kalkar.(94,95) Gündüz saatlerinde, pinealositlerdeki seratonin depolanmaktadır, ve bulundukları taktirde aktif olacak olan monoamin oksidaz ve melatonin-yapıcı enzimler mevcut değildir. Karanlığın başlaması ile birlikte, pineal beze postganglionik sempatik deşarjın artması pinealositler üzerine norepinefrin salınımına neden olarak, depolanan seratoninin intrasellüler metabolizmada kullanılabilir hale gelmesine yol açar. Aynı zamanda, norepinefrin serotonini melatonine çeviren enzimleri aktive eder. Sonunda pineal melatonin seviyeleri pek çok kat yükselir.(96) Melatonin daha sonra pineal bezin dışına, kan akımına ve beyin omurilik sıvısına diffüze olur, böylece plazma konsantrasyonları 2-10 pg/mL (8.61-43.05 pmol/L) den 100-200 pg/mL (430-861 pmol/L) ye çıkar.(97) Melatonin yağda yüksek oranda çözünür olduğundan dolayı hücre membranlarından, doğal olarak kan-beyin bariyerinden de, serbest olarak diffüze olur ve kanda büyük oranda albumine bağlanmış olarak taşınır.(98,99) Dolaşımdaki melatoninin çoğu karaciğerde ilk önce P450-bağımlı mikrozomal oksidaz ile 6-OH-melatonine okside edilerek, sonra da sulfat yada glukronid ile konjüge edilerek inaktive edilir ve idrar yada feçes ile atılır.(100) Dolaşımdaki melatoninin %2-3 ü idrar yada tükürükte değişmeden atılır, bu da idrar yada tükürükte ölçülen melatoninin plazma melatonin seviyelerinin kaba bir göstergesi olmasını sağlar. Tükürük melatonin düzeyleri albumine bağlı olmayan kan melatonin düzeyinin %20-30'una tekabül eder. Ancak tükürükte melatonin ölçümleri yaygın olarak kullanılmamaktadır. Karaciğerde inaktive edilen melatonin idrarda büyük ölçüde 6-SMT

olarak atılmakta ve 6-SMT mevcut ticari kitlerle ölçülebilmektedir. İdrar 6-SMT düzeyleri gece salgılanan melatonin miktarının kararlı bir göstergesidir.(16,17)

Radyoaktif işaretli melatonin kullanılarak yapılan çalışmalarda üç tip melatonin reseptörü tespit edilmiştir. Bu reseptörlerden MT1, hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda, hipofizin pars tuberalisinde ve kalbin kan damarlarında; MT2, retina ve hipokampusta; MT3, böbrek, beyin ve çeşitli periferik organlarda yoğunlaşmaktadır. Bu reseptörlerin melatonine afiniteleri birkaç G-proteinin varlığında artmaktadır. SCN'deki MT1 reseptörleri geceleri melatoninin SCN nöronlarını ateşlemesini inhibe etmesine izin vermektedir, bu etki melatoninin uyku getirici etkisine katkıda bulunuyor olabilir. SCN'deki MT2 reseptörleri melatoninin SCN'nin kendi sirkadiyen ritmi üzerindeki etkilerini açık şekilde düzenlemektedir. Melatoninin MT1 ve MT2 reseptörleri hormonun supranormal konsantrasyonlarına maruz kalmaları sonrası aktivitelerin belirgin şekilde düşüren "desensitizasyona" oldukça duyarlıdır.(101,102) Bu durum yüksek dozlarda hormon kullanmakta olan özellikle yaşlı kişilerin zamanla uykuya dalmak için daha yüksek dozlarda melatonine ihtiyaç duymaları ile ilişkili olabilir.



Şekil 2.1: Pineal gland'da melatonin sentezinin kontrolü. SCN; Suprakiazmatik nükleus, RH; retinohipotalamik, PVN;

Paraventriküler nükleus, SCG; Superior servikal ganglion, NA; Norepinefrin, NAT; 5-Hidroksitriptamin-Nasetiltransferaz,

HIOMT; Hidroksiindol-O-metiltransferaz.

2.3.2. Melatoninin sirkadien ritimle ilişkisi

Günümüze kadar incelenen bütün memelilerde melatonin sekresyonu plazma ve idrar konsantrasyonlarının gündüz düşük olması, karanlığın başlaması ile yükselmeye başlaması, gecenin yarısında pik değerlere ulaşması, sonra günün ağarması ile birlikte hızlı bir şekilde düşmesi şeklinde benzer bir sirkadien ritim göstermektedir.(97) İnsanlar gibi diüurnal olarak aktif türlerde nokturnal plazma melatonin konsantrasyonlarının yüksek olması karakteristik bir özelliktir ki bu yüksek seviyeler uykunun başlamasını ve sürdürülmesini sağlar. Bu ritim normal olarak çevresel ışık siklusu ile sıkı şekilde bağlantılı olmakla birlikte, insanlar birkaç günlüğüne karanlık bir odaya konulduklarında da devam etmektedir ve ışık döngüsü değiştirildiğinde hemen faz kayması olmamaktadır. Bu da göstermektedir ki bu sirkadien ritim basit şekilde ışık-karanlık siklusu ile oluşturulmamakta, muhtemelen SCN'den doğan siklik endojen sinyaller tarafından oluşturulmaktadır.(103,104) Retina ve SCN'de ortaya çıkan sinyaller bir retinohipotalamik yol, superior servikal ganglion ve kranial kaviteye tekrar giren postganglionik sempatik lifler vasıtasıyla pineal beze ulaşmaktadır.(105,106) Aksine ışığın insan ve diğer memelilerde pineal bezin melatonin sentezi üzerine direk etkilerinin olmadığı bilinmektedir. Dışarıdan verilen melatoninin çeşitli insan sirkadiyen ritimleri üzerinde senkronize edici ve faz değiştirici etkileri genel olarak bilinmektedir.

2.3.3. Melatonin ve epilepsi ilişkisi

Bazı epilepsi formlarında melatonin seviyelerinde düşüklük bildirilmiştir ve insanlardan elde edilen veriler melatoninin hem nöbet sıklığını azaltarak hem de EEG trasesini düzelterek antikonvülsan etki gösterdiğini; bu nedenle diğer antiepileptik ilaçlarla kombine edilmesinin yararlı olabileceğini desteklemektedir.(16) Bir vaka bildiriminde kombine antiepileptiklerle kontrol altına alınamayan şiddetli bir myoklonik epilepsinin yüksek doz (100 mg/gün) melatonin ile birlikte kullanılan fenobarbital ile stabilize olduğu bildirilmiştir.(107)

Epilepsinin patofizyolojisi ve tamamlayıcı tedavisinde melatoninin yeri ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Basit-kompleks parsiyel epilepsi tanılı hastalarla, sağlıklı bireyler arasında serum melatonin düzeylerinin fark göstermediğini belirten araştırmalar olduğu gibi, nokturnal ve diurnal kompleks parsiyel epilepsisi olan hastalarda, kontrollere kıyasla melatonin düzeyinin 10:00-22:00-01:00-05.00 saatlerinde hep düşük ölçüldüğünü, hatta saat 10.00 düzeylerinin istatistiksel anlamlı farklılık arzettiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur.(109,110) Benzer şekilde epilepsili olgularda 2-12 mg arası dozlarda melatonin kullanımında nöbet sıklığının azaldığını, değişmediğini ve hatta arttığını bildiren yayınlar

mevcuttur.(111- 115) Epileptogenez açısından bakıldığında; temporal lob epilepsisi - kainat modeli ratlarda 8 haftalık melatonin uygulaması sonrası nöbetler arası geçen sürenin uzadığı, spontan rekürren nöbet sıklığının azaldığı ve nöbet aktivitesine ait sirkadiyen ritmin baskılandığı bildirilmiştir.(116) Voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının bloğu üzerinden nörotransmitter salınımının inhibisyonu, melatoninin muhtemel antiepileptik mekanizmalarından biri olarak öne sürülmektedir.(117) Ancak fotosensitif özelliği karakteristik kabul edilen ‘juvenil myoklonik epilepsi’de bazal düzeyleriyle ilişkili bilgiler sınırlıdır.(14) Bizim çalışmamızda da JME hastaları ile sağlıklı bireyler arasında bazal melatonin düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu'ndan 04.12.2015 tarih ve 2015/347 sayı ile etik kurul onayı alınarak ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünden 22.01.2016 tarihli 161518002 proje numaralı Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınarak yapıldı. Çalışma detayları hastalara ve kontrol sağlıklı bireylere sözlü ve yazılı olarak anlatılarak onamları alındı. Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve Epilepsi polikliniklerinde düzenli takipleri yapılan, klinik bilgi ve EEG tetkikleri ile ILAE 1989 kriterlerine göre JME tanısı alan 30 gönüllü JME hastası ve 30 gönüllü sağlıklı birey üzerinde yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilecek hastalarda aşağıdaki kriterler gözetildi;

- a)- İLAE tanı kriterlerine göre JME tanısı almış olan,
- b)- Gönüllü olmayı kabul etmiş olan,
- c)- Hastanemizde takip edilen
- d)- Mental retarde olmayan
- e)- 18 – 45 yaş arası hasta ve sağlıklı gönüllüler

Çalışmaya katılacak katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik soru formu uygulandı. Bu formda; yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, medeni hali, çalışıp çalışmadığı, çalışıyorsa vardiyalı çalışıp çalışmadığı, gelir düzeyi, nöbet tipleri (absans, myokloni, JTKN), JME tanısının konulduğu yaş, tanı süresi, tedaviye uyumlu olup olmadığı, almakta olduğu antiepileptik ilaç tedavileri ve dozları, nöbet sıklığı, en son ne zaman nöbet geçirdiği, status tablosuna girip girmediği, nöbetlerini uyaran faktörlerin olup olmadığı (uykusuzluk, yorgunluk, açlık, stres, parlak ışık, menstrüasyon, diğer) sorgulandı. Her hastanın nörolojik muayenesi yapıldı. Hastalığı, daha önce kullandığı ve halen kullanmakta olduğu tedaviler ile ilgili bilgiler hastadan ve yakınlarından alınan ayrıntılı öykü ile elde edildi ve hastanemizdeki tıbbi kayıtların incelenmesi ile kontrol edildi.

Çalışma, Aralık 2015 - Haziran 2016 tarihleri arasında, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ABD epilepsi polikliniğinde takipli, monoterapi ya da kombinasyon tedavisi altında izlenen, yaşları 18-45 arasında değişen 30 juvenil myoklonik epilepsi vakası ve bilinen sinir sistemi hastalığı olmayan, SSS'i etkileyecek ilaç kullanımı olmayan;

yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol üzerinde yürütüldü. Melatonin düzeylerine etki edebileceği ve bazal değerden sapmalara yol açabileceği için, hastalar ve sağlıklı kontrollerde örnekleme öncesi 72 saat boyunca uyku deprivasyonu, aşırı egzersiz, kafein tüketimi, beta bloker ve nonsteroid anti inflamatuvar ajanlar gibi ilaç kullanımından kaçınılmasına dikkat edildi.(118-122) Giriş bölümünde ayrıntıları ile anlatıldığı üzere hastalarda ve sağlıklı bireylerde gece meydana gelen serum melatonin pik düzeyini belirlemek üzere loş ışık altında saat 03:00'te, ve sabah en düşük serum melatonin düzeyini belirlemek üzere saat 10:00 da venöz kan alındı. Ayrıca gece salgılanan toplam melatoninin kararlı bir göstergesi olarak idrarda 6-SMT miktarı ölçümü için hastalardan ve sağlıklı bireylerden gece saat 22:00 ile sabah 06:00 arasında idrar toplamaları istendi; idrar örnekleri alındı.

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı bireylerin venöz kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C ve 1000 g hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serum örnekleri parametreler çalışılncaya kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında -80 °C' de saklandı.

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı bireylerin idrar örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany) marka soğutmalı santrifüj cihazında 2000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. İdrar örnekleri New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında -80 °C' de örnekler çalışılncaya kadar saklandı.

Serum örneklerinde insan melatonin (YH Biological Technology Company, Shanghai, China) seviyeleri ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışıldı.

İdrar örneklerinde; İnsan 6-sülfatoksimeletonin (SunRed Biotechnology Company, Shanghai, Çin) seviyeleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. İdrar kreatinin seviyeleri alkalen pikrat yöntemiyle spektrofotometri yöntemiyle çalışıldı.

Bioteck ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) ve Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-Rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbans konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre serum melatonin, idrar 6-sülfatoksi melatonin ve idrar kreatinin seviyeleri hesaplandı. İdrar 6-sülfatoksimeletonin sonuçları idrar kreatinin sonuçlarına bölünerek standardize edildi.

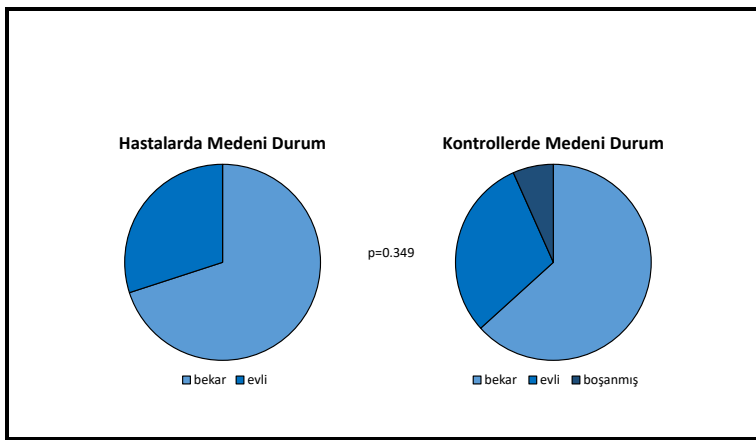
Analizler Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D. Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişki analizi için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



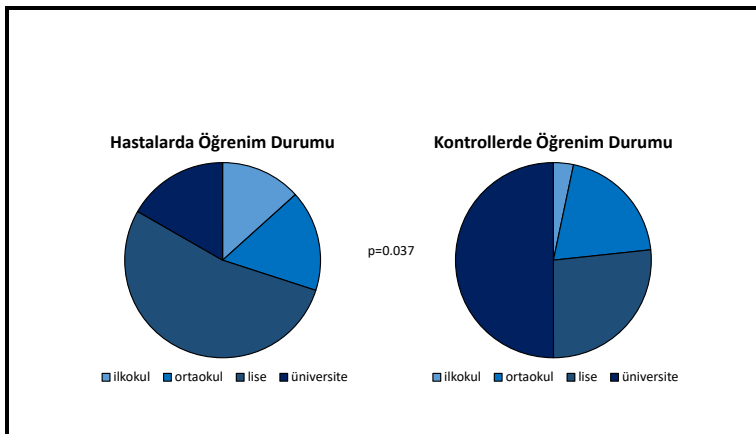
4. BULGULAR

Çalışmamıza belirlenen kriterlere uyan 30 JME hastasını içeren hasta grubu ile 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortanca değeri 24.00 (20.00- 28.75) yıl, kontrol grubunda yaş ortanca değeri 24.00 (21.75- 29.00) (p=0.672) yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı her iki grupta da bireylerin %53.3'ü (n=16) erkek, %46.7'si (n=14) (p=1.000) kadın idi. Yaş ve cinsiyet bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında medeni durum açısından anlamlı fark yoktu (p=0.349).



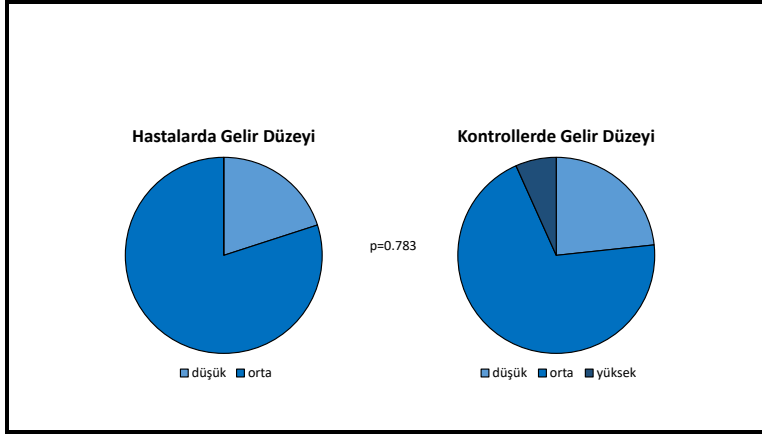
Şekil 4.1: Hastaların ve kontrollerin medeni durumu

Hasta grubunda ilkokul mezunu sayısı 4 (13.3), ortaokul mezunu 5 (16.7), lise mezunu 16 (53.3) ve üniversite mezunu sayısı 5 (16.7) iken; kontrol grubunda ilkokul mezunu 1 (3.3), ortaokul mezunu 6 (20), lise mezunu 8 (26.7) ve üniversite mezunu 15 (50) idi.



Şekil 4.2: Hastaların ve kontrollerin öğrenim durumu

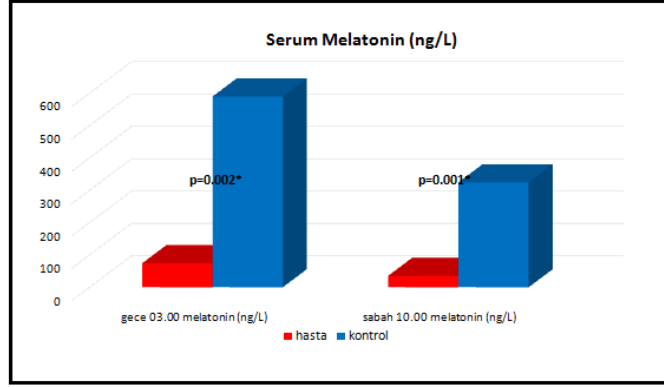
Çalışmayanların sayısı hasta grubunda 18 (60), kontrol grubunda 8 (26.7), çalışanların sayısı hasta grubunda 12 (40), kontrol grubunda 22 (73.3) idi. Çalışanlardan hasta grubundakilerin 1 tanesi gece, 2 tanesi vardiyalı çalışmaktaydı, kontrol grubundakilerin ise 2 tanesi vardiyalı çalışmaktaydı. Her iki grup arasında beyan edilen gelir durumu açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.783$).



Şekil 4.3: Hastaların ve kontrollerin beyan ettikleri gelir durumu

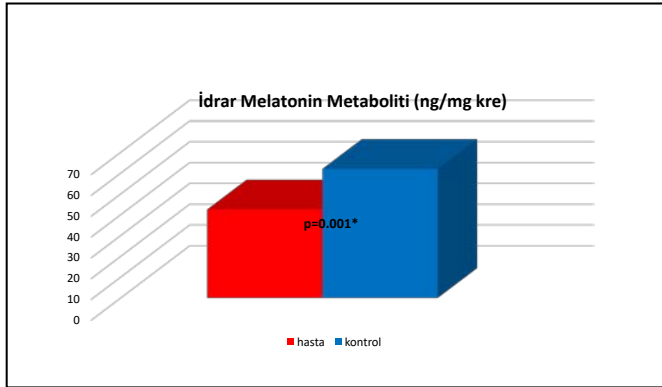
Gece saat 03:00'te alınan venöz kanda ölçülen serum melatonin düzeyleri için tüm çalışma popülasyonunun ortalaması 243.00 pg/mL (56.50- 651.50) ($n=60$), hasta grubunun 74.50 pg/mL (53.75- 441.25) ($n=30$), kontrol grubunun ise 590.00 pg/mL (107.25- 760.50) ($n=30$) olarak bulundu. Gece ölçülen serum melatonin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.002$).

Sabah saat 10:00'da alınan venöz kanda ölçülen serum melatonin düzeyleri çalışma grubunun tamamında ortalama 144.00 pg/mL (29.00- 372.75) ($n=60$), hasta grubunda 35.50 pg/mL (25.75- 226.25) ($n=30$), kontrol grubunda ise 324.50 pg/mL (78.25- 434.25) ($n=30$) idi. Sabah ölçülen serum melatonin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.001$).



Şekil 4.4: Hastalar ve kontrollerde ölçülen gece 03:00 ve sabah 10:00 melatonin düzeyleri (ng/L)

Gece saat 22:00 ile sabah 06:00 arası toplanan idrarda ölçülen total 6-SMT düzeyi (kreatinin düzeyine oranlanarak) çalışma grubunun tümünde ortalama 54.00 ng/mg kreatinin (32.25- 73.00) (n=60), hasta grubunda 42.50 ng/mg kreatinin (28.75- 56.75) (n=30), kontrol grubunda ise 62.00 ng/mg kreatinin (51.00- 75.75) (n=30) olarak bulundu. İdrarda ölçülen total 6-SMT düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.001).



Şekil 4.5: Hastalar ve kontrollerde ölçülen idrar melatonin metaboliti düzeyleri (ng/mg kre)

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Memelilerde karanlığın başlaması ile yükselmeye başlayan ve günün ağarması ile birlikte serum seviyeleri hızla düşen melatonin hormonunun uykunun başlaması, sürdürülmesi, kalitesi ve sirkadien ritmin belirlenmesi ile yakın ilişkisi net olarak bilinmektedir.(97) Azalmış melatonin yapımı ve nokturnal melatonin sekresyonunun bozulması inme, obsesif kompulsif bozukluk, duygudurum bozuklukları gibi çeşitli santral sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. İnsan beyni toplam vücut ağırlığının %2'sini oluşturur, ancak vücuda giren toplam oksijenin %20'si beyin tarafından tüketilir. Dolayısıyla vücudun geri kalanı ile karşılaştırıldığında daha fazla serbest oksijen radikalleri oluşturur. Beynin ürettiği çoklu doymamış yağ asitleri ve askorbik asit bu serbest radikaller tarafından hasarlandırılmaya özellikle duyarlıdır. Melatonin antioksidan etkilerinden dolayı epilepsi, amiyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı, iskemik hasar ve kafa travması gibi pek çok hastalıkta nöroprotektif etkilere sahiptir. Bu hastalıkların çoğunda nöron kaybı, serbest radikallerin rol aldığı mitokondrial disfonksiyon ve glutamat aşırı aktivitesi hastalık progresyonu ile ilişkilidir. (108)

Günümüze kadar insanlarda melatonin seviyeleri ile ilgili çalışmalar genellikle melatonin hormonunun fizyolojisi, metabolizması ve sirkadien ritmin belirlenmesindeki yeriyle ilgili olmakla birlikte; bazı çalışmalarda epilepsi ile ilişkisi, antikonvulsan ve/veya prokonvulsan etkileri, dışarıdan verilen melatonin desteğinin nöbet sıklığı ve şiddeti üzerine olan etkileri de araştırılmıştır.(109,110,112,113) Bu çalışmalarda sıklıkla daha çok ilave bir ajan olarak verilen melatoninin hastaların nöbetlerine etkisi araştırılmış çok az çalışmada epilepsi hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki bazal melatonin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Az sayıdaki bu çalışmaların arasında da metodolojik yönden büyük farklılıklar mevcuttur. Bazılarında plazma veya serum melatonin düzeyleri, bazılarında tükürük melatonin düzeyleri, bazılarında ise bunlarla birlikte idrarda atılan melatonin metaboliti ölçülmüştür. Ayrıca bahsi geçen örneklerden melatonin ölçümlerinde kullanılan biyokimyasal yöntemler de çok çeşitlilik göstermekte (RIA, ELISA, Atomik absorpsiyon, HPLC gibi), kullanılan her farklı yöntemdeki ticari kitler de kendi aralarında farklılıklar arz etmektedir. Bu nedenle literatürde halihazırda oldukça az sayıda bulunan bazal melatonin seviyeleriyle ilişkili bilgiler kendi arasında büyük farklılıklar göstermektedir.

Epilepsi hastalığında nöbetler sıklıkla spontan olarak ortaya çıkmakla birlikte nöbeti ortaya çıkaran endojen yada eksojen tetikleyici faktörlerin olduğu bilinmektedir.(123,124) Epilepsi hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %62'sinde en az bir tetikleyici faktör olduğu saptanmıştır ve bu tetikleyici faktörler sıklık sırasına

göre; stres (%30), uykusuzluk (18%), aşırı uyku (%14), ateşli hastalık (%14), yorgunluk (%13) ve 12 yaşından büyük kadın hastalarda mensturasyon olarak bildirilmiştir.(11) Bahsi geçen çalışmada tüm epilepsi hastaları ele alınmış ve epilepsi sınıflaması / sendromik sınıflamasına yer verilmemiştir. Panayiotopoulos tarafından JME hastalarında yapılan bir çalışmada nöbet uyaranları %93 oranında bildirilmiştir.(51) Ülkemizde yapılan son döneme ait bir çalışmada ise JME hastalarında uyaran faktör varlığı % 99.5 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır.(11) Janz ve Christian 1957 yılında JME de özellikle aşırı alkol kullanımı, fiziksel yorgunluk, uyku deprivasyonu, fazla aydınlık ortam, menstrüasyon ve stres en önemli tetikleyici faktörler olarak bildirmişlerdir.(125) Da Silva ve arkadaşlarının JME'li hastalarda 2005 yılında yaptığı bir çalışmada tetikleyici faktör olarak uyku deprivasyonu % 77 oranında kaydedilmiştir.(126)

Bütün epilepsi sendromları içerisinde fotosensitif özelliği ve uyku deprivasyonuna duyarlılığı iyi bilinen JME'li hastalarda melatonin ölçümleri; daha çok nöbetlerin sirkadien ritimle ilişkisi bağlamında ve sirkadien ritmin bir belirleyicisi olarak yapılmıştır.(15) Bu açıdan bizim çalışmamız JME'li hastalar ile sağlıklı bireylerdeki serum melatonin seviyelerini doğrudan karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Bazı epilepsi tiplerinde melatonin seviyelerinde düşüklük bildirilmiştir ve insanlardan elde edilen veriler, melatoninin hem nöbet sıklığında azalma hem de EEG anormalliğinde düzelme sağlamak yoluyla antikonvülsan etki gösterdiğini desteklemekte; dolayısıyla diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyonunun yararlı olabileceği görüşünü ortaya koymaktadır.(16) Ağır bir myoklonik epilepsi olgusuna ait vaka sunumunda; kombine antiepileptik tedaviyle kontrol edilemeyen nöbetlerin, fenobarbital ile birlikte kullanılan yüksek doz (100 mg/gün) melatonin sonrası kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir.(107)

Epilepsinin patofizyolojisi ve tamamlayıcı tedavisinde melatoninin yeri ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Mahyar A ve ark.nın, basit febril nöbetli 37, kompleks febril nöbetli 37, epilepsi tanılı 37 ve kontrol olarak sadece ateş şikayeti olan 37 (toplam 111) çocukta yaptıkları serum melatonin ölçümleri; nöbeti olan çocuklarla kontrol grubu arasında serum melatonin düzeyleri açısından fark bulunmadığını göstermiştir. Ayrıca nöbeti olan popülasyonda, gruplar arasında da anlamlı fark bulunmamıştır.(109) Guo ve ark. ise; epilepsili ya da kompleks febril nöbetli çocuklarda serum melatonin seviyelerinin düşük bulunduğunu bildirmişler ve dışarıdan verilecek melatonin desteğinin, bu çocuklardaki epilepsi ile febril nöbetlerin tedavisinde yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.(127) Bazil ve ark, dirençli temporal lob epilepsi hastalarında tükürükteki

bazal melatonin düzeylerinin kontrollere kıyasla düşük olduğunu ve nöbetlerin sonrasında 3 katına yükseldiğini göstermişlerdir. Bu bulguyu melatoninin antikonvulsan etkileri olduğu yönünde yorumlamışlardır.(128) Yalın ve ark'nın yaptığı bir başka çalışma da yine, nokturnal ve diurnal kompleks parsiyel epilepsili hastalarda melatonin seviyelerinin kontrollere göre düşük olduğunu ortaya koymuştur.(110) Molina-Carballo ve ark tarafından konvulsif nöbetli (febril ve epileptik) 54 çocukta yapılan diğer bir çalışmada, serum melatonin seviyelerinin nöbet atakları sırasında yükseldiği ve 1 saat sonra normale döndüğü bulunmuştur. Araştırmacılar bir konvulsif nöbet tarafından oluşturulan melatonin artışının, vücutta nöbete olan yanıtı ifade edebileceği ve homeostazı korumayı hedeflediği yorumunu yapmışlardır.(129) Ancak Schapel ve ark tedavisiz 30 epilepsi hastası ile 19 sağlıklı kontrolde yaptıkları bir çalışmada; idrar 6-sülfatoksimeleatonin atılımının, aktif epilepsili hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu tedavi edilmemiş aktif epilepsili hastalarda melatonin yapımının arttığı ve kontrollere göre faz farklılıklarının olduğu şeklinde yorumlamışlardır.(130) Aksine, Rao ve ark nöbetler esnasında ve sonrasındaki 2 saatte serum melatonin seviyelerinin değişmediğini ve sağlıklı bireylerdeki normal sınırlar içerisinde kaldığını bildirmişlerdir.(131) Fauteck ve ark. akşam verilen tek doz 5-10 mg melatoninin çocuklarda epileptik atakların ortaya çıkma sıklığını azaltabileceğini ve melatoninin bir antiepileptik ilaç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.(112) Yalın ve ark tarafından yapılan çalışmada diurnal kompleks parsiyel epilepsili 10, nokturnal kompleks parsiyel epilepsili 10 ve sağlıklı 10 katılımcıda, günün dört farklı zamanındaki plazma melatonin düzeyleri karşılaştırılmış ve hem nokturnal kompleks parsiyel hem de diurnal kompleks parsiyel epilepsili hastalarda, melatonin düzeyinin 10:00-22:00-01:00-05:00 saatlerinde kontrollere kıyasla hep düşük olduğu; hatta saat 10.00'daki düzey düşüklüğünün istatistiksel anlamlılık gösterdiği bulunmuştur.(110)

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan anlaşılmaktadır ki; melatonin düzeyleri epilepsi tipine göre farklılık gösterebilmektedir ve melatonin seviyesindeki bu farklılıklar ile antiepileptik tedavi arasında ilişki olup olmadığı henüz net bilinmemektedir.

Biz de, melatonin hormonunun pik yapmasının beklendiği gece 03:00 ile en düşük seviyede olmasının beklendiği sabah 10:00 saatlerinde venöz kan örnekleme yapılarak, JMELi 30 hastayla 30 sağlıklı kontrolde serum melatonin seviyelerini karşılaştırdık. Ayrıca gece salgılanan toplam melatoninin geçerli bir göstergesi olarak saat 22:00 ile sabah saat 06:00 arasında toplanan idrar örneklerinden melatoninin idrar metaboliti olan 6-SMT ölçümlerini yaptık ve iki grup arasında karşılaştırdık.

Hem gece 03:00'teki ve sabah 10:00'daki venöz kanda ölçülen serum melatonin

düzeylerini, hem de gece boyu toplanan idrarda ölçülen 6-SMT düzeylerini, JME’li hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk. Ancak hasta grubunda da, kontrol grubunda da, melatoninin sirkadien ritmi kendi içinde bozulmamıştı. Bu sonuçlar epilepsili hastalarda melatonin seviyelerinin normallerle karşılaştırıldığında düşük bulunduğunu kaydeden önceki literatür bilgisiyle uyumlu olup; JME’li hastalarda melatonin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca çalışmamıza dahil olan JME’li hastaların tamamına yakınında nöbetler kontrol altında olup, hiçbirinde son 72 saatte uyku deprivasyonu veya nöbet gibi karıştırıcı faktör bulunmadığından; sonuçlarımızın literatürde bahsedilen ‘muhtemel postiktal melatonin yükselmesi’ olasılığından etkilenmediği açıktır.

Literatürde epilepsi hastaları ile sağlıklı bireyler arasında melatonin seviyeleri bakımından fark olmadığını bildiren az sayıda çalışma olmakla birlikte çoğu çalışmada epilepsi hastalarında melatonin düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçları da juvenil myoklonik epilepsi hastalarında bazal melatonin seviyelerinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğu yönündedir. Tespit edilen düşük melatonin düzeyleri; JME hastalarında uyku kalitesini bozarak tetikleyici rol oynayabileceği gibi, mevcut hastalığın bir sonucu da olabilir.

Sonuç olarak, uykusuzluk, yorgunluk ve fotik uyarımla nöbetleri artan JME’li hastalarda melatonin replasmanının; nöbetlerin sıklığına ve yüksek doz AEİ kullanımında doz idamesine etkisi; benzer şekilde kombine tedavi durumunda monoterapiye geçme imkanına katkısı, daha ileri araştırmaların konusu olabilir ve hem hastalığın patofizyolojisini aydınlatmada, hem de yönetimini planlamada daha faydalı bilgiler sağlayabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Adams R.D., Victor M., Ropper AH. Epilepsy and disorder of consciousness: In: Principles of Neurology. Eds: Adams RD., Victor M., Ropper A.H. 7.edition., NewYork,_nternational Edition,2001,329-404
2. Chadwick D. Epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994;57:264-277
3. 1. Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia,1989;30:389-99.
4. Patsalos PN, Froscher W. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia 2002;43:365-378.
5. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (3rd edition) John Libbey 2002;pp:335-355.
6. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. Brain 1999;122(11):2101-2108.
7. Baykan B1, Martínez-Juárez IE, Altindag EA, Camfield CS, Camfield PR. Epilepsy Behav. 2013 Jul;28 Suppl 1:S18-24. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.06.036. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy.
8. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. Neurology 2009;73:1041–5.
9. Syvertsen MR1, Thuve S2, Stordrange BS2, Brodtkorb E3Seizure. 2014 May;23(5):344-8.doi:10.1016/j.seizure.2014.01.012.Epub2014Jan23.Clinical heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy: followup after an interval of more than 2 years.

10. Josemir W. Sander. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion Neurology* 2003;16(2):165-170.
11. Mulhan K. Juvenil myoklonik epilepside uyaran faktörler ve bu faktörlerin zamansal değişimi (Uzmanlık Tezi). İstanbul. 2015.
12. Sigh M. Jadhav HR. Melatonin: functions and ligands. *Drug Discov Today*. 2014 Sep;19(9):1410-8.
13. Seithikurippu R. Pandi-Perumal, Ilya Trakht, Venkataramanujan Srinivasan, D. Warren Spence, Georges J.M. Maestroni, Nava Zisapel, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology* 85 (2008) 335–353
14. Anna Serafini, Guido Rubboli, Gian Luigi Gigli, Michalis Koutroumanidis, Philippe Gelisse. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 28 (2013) S30–S39
15. Dorothée G.A. Kasteleijn-Nolst Trenité, Al de Weerd, Sándor Beniczky. Chronodependency and provocative factors in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 28 (2013) S25–S29
16. Bruno Claustrata, Jocelyne Bruna, Guy Chazot. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* (2005) 9, 11–24
17. Arendt J. Melatonin. *Clinical Endocrinology* (1 988), 29,205-229
18. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Birinci Baskı. Ankara 2013. s 1035-6
19. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 2:S1.
20. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453.

21. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985; 72:449.
22. Pedersen SB, Petersen KA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:160.
23. Kleveland G, Engelsen BA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical characteristics, treatment and prognosis in a Norwegian population of patients. *Seizure* 1998; 7:31.
24. Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:115.
25. Murthy JM, Rao CM, Meena AK. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India. *Seizure* 1998; 7:43.
26. Canevini MP, Mai R, Di Marco C, et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure* 1992; 1:291.
27. Vijai J, Cherian PJ, Stlaja PN, et al. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands. *Seizure* 2003; 12:490.
28. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676.
29. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic. *Norology in Clinical Practice*. Beşinci Baskı (Türkçe çeviri). Cilt 2. Sayfa 1920
30. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:147.

31. Delgado-Escueta AV. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr* 2007; 7:61.
32. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombinations. *Am J Med Genet* 1996; 63:438.
33. Bai D, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: linkage to chromosome 6p12 in Mexico families. *Am J Med Genet* 2002; 113:268.
34. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36:842.
35. Annesi F, Gambardella A, Michelucci R, et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48:1686.
36. Medina MT, Suzuki T, Alonso ME, et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70:2137.
37. Cossette P. Channelopathies and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51 Suppl 1:30.
38. Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, et al. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:56.
39. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, et al. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006; 67:1018.
40. Badawy RA, Macdonell RA, Jackson GD, Berkovic SF. Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? *Neurology* 2009; 73:218.

41. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Barker GJ, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2011; 134:1710.
42. Anderson J, Hamandi K. Understanding juvenile myoclonic epilepsy: contributions from neuroimaging. *Epilepsy Res* 2011; 94:127.
43. Ciumas C, Wahlin TB, Jucaite A, et al. Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 71:788.
44. Odano I, Varrone A, Savic I, et al. Quantitative PET analyses of regional [11C]PE2I binding to the dopamine transporter--application to juvenile myoclonic epilepsy. *Neuroimage* 2012; 59:3582.
45. Landvogt C, Buchholz HG, Bernedo V, et al. Alteration of dopamine D2/D3 receptor binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:1699.
46. Meschaks A, Lindstrom P, Halldin C, et al. Regional reductions in serotonin 1A receptor binding in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2005; 62:946.
47. Gigli GL, Calia E, Luciani L, et al. Eye closure sensitivity without photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy: polysomnographic study of electroencephalographic epileptiform discharge rates. *Epilepsia* 1991; 32:677.
48. Baise-Zung C, Guilhoto LM, Grossmann RM. Juvenile myoclonic epilepsy: non-classic electroencephalographical presentation in adult patients. *Eur J Neurol* 2006; 13:171.
49. Gigli GL, Calia E, Marciani MG, et al. Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33:799.
50. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001; 10:374.

51. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35:285.
52. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9:108.
53. Aliberti V, Grünewald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35:297.
54. Létourneau K, Cieuta-Walti C, Deacon C. Epileptiform asymmetries and treatment response in juvenile myoclonic epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2010; 37:826.
55. Hrachovy RA, Frost JD Jr. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:312.
56. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol* 1989; 25:391.
57. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999; 122 (Pt 11):2101.
58. Camfield PR, Camfield C. What criteria do adult and pediatric neurologists use to diagnose juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsy Curr* 2011; 12:1.154.
59. Lancman ME, Asconapé JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35:302.
60. Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001; 184:65.

61. Grünewald RA, Chroni E, Panayiotopoulos CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:497.
62. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991; 32:672.
63. Park KI, Lee SK, Chu K, et al. The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2009; 18:94.
64. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:75.
65. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:1016.
66. Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Marton R, Ben-Zeev B, et al. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011; 124:22.
67. Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:29.
68. Specchio N, Boero G, Michelucci R, et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49:663.
69. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav* 2007; 10:547.
70. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; 65:1737.

71. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13:355.
72. Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav* 2004; 5:509.
73. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55:1758.
74. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314.
75. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70:607.
76. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69:1751.
77. Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, et al. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res* 2009; 85:72.
78. Kostov H, Larsson PG, Røste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 187:55.
79. Knott C, Panayiotopoulos CP. Carbamazepine in the treatment of generalised tonic clonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:503.
80. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000; 55:1106.

81. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006; 129:1269.
82. Baykan B, Altindag EA, Bebek N, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70:2123.
83. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009; 73:1041.
84. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology* 2013; 81:2128.
85. Gelisse P, Genton P, Thomas P, et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:240.
86. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981; 22:489-501
87. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998; 39(9):1014-1017
88. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
89. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146:1387.
90. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2, www.aasmnet.org, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2015.

91. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
92. Çam A. Erdoğan M.F. Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Cilt 56, Sayı 2, 2003.
93. Weaver DR, Stehle JH, Stopa EG ve ark. Melatonin Receptors in Human Hypothalamus and Pituitary: Implications for Circadian and Reproductive Responses to Melatonin. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(2):295-300
94. Ozaki Y, Lynch HJ. Presence of melatonin in plasma and urine of pinealectomized rats. Endocrinology. 1976 Aug;99(2):641-4.
95. Neuwelt EA, Lewy AJ. Disappearance of plasma melatonin after removal of a neoplastic pineal gland. N Engl J Med. 1983 May 12;308(19):1132-5.
96. Lynch HJ. Diurnal oscillations in pineal melatonin content. Life Sci 1971; 10:791.
97. Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, et al. Daily rhythm in human urinary melatonin. Science 1975; 187:169.
98. Wurtman RJ, Axelrod J, Potter LT. The Uptake Of H³-Melatonin In Endocrine And Nervous Tissues And The Effects Of Constant Light Exposure. J Pharmacol Exp Ther 1964; 143:314.
99. Cardinali DP, Lynch HJ, Wurtman RJ. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. Endocrinology 1972; 91:1213.
100. Kopin IJ, Pare CM, Axelrod J, Weissbach H. 6-Hydroxylation, the major metabolic pathway for melatonin. Biochim Biophys Acta 1960; 40:377.
101. Gerdin MJ, Masana MI, Rivera-Bermúdez MA, et al. Melatonin desensitizes endogenous MT₂ melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for

defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin. *FASEB J* 2004; 18:1646.

102. Gerdin MJ, Masana MI, Dubocovich ML. Melatonin-mediated regulation of human MT(1) melatonin receptors expressed in mammalian cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67:2023.
103. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210:1267.
104. Lynch HJ, Jimerson DC, Ozaki Y, et al. Entrainment of rhythmic melatonin secretion in man to a 12-hour phase shift in the light/dark cycle. *Life Sci* 1978; 23:1557.
105. Wurtman RJ, Axelrod J, Fischer JE. Melatonin Synthesis In The Pineal Gland: Effect Of Light Mediated By The Sympathetic Nervous System. *Science* 1964; 143:1328.
106. Klein DC, Moore RY. Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 1979; 174:245.
107. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Reiter RJ, et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res* 1997;23:97–105.
108. Mahaveer Singh and Hemant R. Jadhav. Melatonin: functions and ligands. *Discovery Today* Volume 19, Number 9 September 2014
109. Mahyar A, Ayazi P, Dalirani R, Gholami N, Daneshi-Kohan MM, Mohammadi N, Ahmadi MM, Sahmani AA. Melatonin's Effect in Febrile Seizures and Epilepsy Iran J Child Neurol. 2014 Summer;8(3): 24-29.

110. Yalın Ö, Arman F, Erdoğan F, Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy & Behavior* 8 (2006) 542–546
111. Saracz J., Rosdy B. Effect of melatonin on intractable epilepsies. *Orv. Hetil* 2004;145(51):2583-7
112. J.-D. Fauteck H. Schmidt A. Lerchl G. Kurlermann W. Wittkowski. Melatonin in Epilepsy: First Results of Replacement Therapy and First Clinical Results. *Biol Signals Recept* 999;8:105–110
113. Ross C., Whitehouse W. Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002, 44: 339–344
114. Coppola G., Iervolino G., Mastrosimone M., La Torre G., Ruiu F., Pascotto A. Melatonin in wake–sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain & Development* 26 (2004) 373–376
115. Stephen H Sheldon. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *THE LANCET* • Vol 351 • April 25, 1998
116. Petkova., Tchekalarova ., Pechlivanova D., Moyanova S., Kortenska L., Mitreva R., et al. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 31 (2014) 198–208
117. Tae-YongChoia, JiEunKwona, EuniceSungDurrancea, Su-Hyun Joc, Se-YoungChoia, Kyong-TaiKim, Melatonin inhibitsvoltage-sensitive Ca2p channel-mediated neurotransmitterrelease *Brain Research* 1 5 5 7 (2 0 1 4) 3 4 – 4 2

118. P. Monteleone, M. Maj, M. Fusco, C. Orazzo and D. Kemali. Physical Exercise At Night Blunts The Nocturnal Increase Of Plasma Melatonin Levels In Healthy Humans. Life Sciences, Vol. 47, pp. 1989-1995
119. Zeitzer JM; Duffy JF; Lockley SW; Dijk DJ; Czeisler CA. Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. SLEEP 2007;30(11):1437-1443.
120. Shilo L, Sabbah H., Hadari R., Kovatz S., Weinberg U., Dolev S. et al. The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. Sleep Medicine 3 (2002) 271–273
121. Patricia J. Murphy, Bryan L. Myers and Pietro Badia. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Alter Body Temperature and Suppress Melatonin in Humans. Physiology & Behavior, Vol. 59, No. 1, pp. 133-139, 1996
122. K. Stoschitzky á A. Sakotnik á P. Lercher á R. Zweiker, R. Maier á P. Liebmann á W. Lindner. Influence of beta-blockers on melatonin release. Eur J Clin Pharmacol (1999) 55: 111±115
123. Burdette DE, Feldman RG. Factors that can exacerbate seizures. In: Resor SR, Kutt H, editors. The medical treatment of epilepsy. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 79–89.
124. Aird RB, Gordon NS. Some excitatory and inhibitory factors involved in the epileptic state. Brain and Development 1993;15:299–304
125. Janz D, Christian W. Impulsive petit mal. Deutsche Zeitschrift Nervenheilkunde 1957;176:346—86.
126. Patrícia da Silva Sousa , Katia Lin, Eliana Garzon , Américo C. Sakamoto , Elza Márcia T. Yacubian ,*.Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. Seizure. 2005 Jul;14(5):340-6

127. Guo JF, Yao JF. Serum melatonin levels in children with epilepsy or FS, Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2009, 11:288-90 (Medline).
128. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. Neurology 2000; 55:1746-8.
129. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Uberos-Fernandez J, Moreno-Madrid F, Cuna-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations, Neuropediatrics 2007; 38:122-5.
130. Schapel GJ, Beran RG, Kennaway DL, McLoughney J, Matthews CD. Melatonin response in active epilepsy. Epilepsia 1995; 36:75-8.
131. Rao ML, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. Neuroendocrinology 1989; 49:33-9.