

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
ANTALYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**



**ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARINDA RENKLİ GÖRME  
FONKSİYONUNUN FOTSENSİTİVİTE İLE İLİŞKİSİ**

**DR. ELİF UYGUR KÜÇÜKSEYMEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. YASEMİN BİÇER GÖMCELİ**

**ANTALYA**

**2017**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**ANTALYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**



**ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARINDA RENKLİ GÖRME**  
**FONKSİYONUNUN FOTOSENSİTİVİTE İLE İLİŞKİSİ**

**DR. ELİF UYGUR KÜÇÜKSEYME**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. YASEMİN BİÇER GÖMCELİ**

**ANTALYA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde her zaman yanımda olan, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her şeyimi borçlu olduğum canım aileme, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Selçuk Küçükseymen'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgi ve tecrübesiyle devamlı yanımda bulunan, eğitimimizle birebir ilgilenen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam Doç. Dr. Yasemin BİÇER GÖMCELİ ile Doç. Dr. Aylin YAMAN ve Prof. Dr. Gülnihal KUTLU'ya;

Kliniğimiz başasistanlarına; uzman abi ve ablalarımıza; asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve Nöroloji Kliniği çalışanlarına;

**İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.**

**Dr. Elif UYGUR KÜÇÜKSEYMEN**

**Antalya-2017**

## ÖZET

### Amaç

Juvenil miyoklonik epilepsi, puberte döneminde ortaya çıkan ve miyoklonik jerkler ile karakterize genetik geçişli bir idiyopatik jeneralize epilepsi sendromudur. Bu hastalarda yaklaşık %25-42 oranlarında fotik duyarlılık söz konusudur. Fotosensitivitenin görme sistemindeki bazı anormalliklerle de karakterize olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca JME hastalarının beyinlerinde birtakım mikroskobik yapısal anomaliler ve başta Gamma aminobütirik asit (GABA) olmak üzere bazı nörotransmitterlerin disfonksiyonundan bahsedilmektedir. Biz de bu fotik duyarlılığı sağlayan olası bir renk algı değişikliğini ortaya koyabilmek amacı ile fotosensitif olan ve olmayan JME hastaları ile sağlıklı kontrol grubuna, bir renk ayırım testi olan Farnsworth Munsell 100 Hue testini uygulayarak, fotik duyarlılık ile renkli görme fonksiyonu arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

### Yöntem

Araştırmamız prospektif kontrollü bir çalışma olarak Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği-Epilepsi Polikliniği'nde takip edilmekte olan, juvenil miyoklonik epilepsi tanısı almış 51 gönüllü hasta grubu ve hastalar ile yaş-cinsiyet uyumlu 32 sağlıklı birey ile yapıldı. Herhangi bir oküler patoloji ya da öyküsü olan hasta veya sağlıklı kontrol çalışmaya alınmadı. Hastaların, epilepsi polikliniğinde takipleri sırasında yapılan nörogörüntüleme ve EEG bulguları değerlendirildi. Hasta grubu, EEG sonuçlarının fotosensitif olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Her üç gruba da ilk renkli görme muayenesi olarak Standard Pseudoisochromatic Plates 2 (SPP2) uygulandı. SPP2 testini hatasız yapan hastalara ve kontrol grubuna Farnsworth Munsell 100 hue testi uygulanarak total error score (TES) yanısıra, mavi-sarı (M/S) ve kırmızı-yeşil (K/Y) renkli görme hata skorları hesaplandı.

## **Bulgular**

Çalışmaya dahil edilen 52 JME hastasının EEG sonuçlarına göre fotik duyarlılık saptanan 25 (%48,1), saptanmayan ise 27 hasta (%51,9) vardı. SPP2 testi sonucunda doğuştan kırmızı-yeşil renkli görme bozukluğu saptanan 1 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Yapılan FM-100 Hue testi sonucuna göre, fotosensitif olan ve olmayan hastalar arasında M/S - K/Y renkli görme fonksiyonları ve TES karşılaştırılığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,439-0,380-0,274$ ). Yine fotosensitif olan ve olmayan hastaların epilepsi süreleri ile M/S - K/Y renkli görme fonksiyonları ve TES korelasyonunda anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,779-0,596$ ). Ancak, JME hastalarında her üç grupta da (TES, M/S, K/Y) renkli görme hata skorları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

Hasta grubunda özellikle M/S renkli görme hata skorunun K/Y renkli görme hata skoruna göre belirgin yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Antiepileptik ilaç çeşidi, mono veya politerapi ile renkli görme hata skoru arasında anlamlı farklılık yoktu.

## **Sonuç**

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, JME hastalarının patofizyolojisinde yer aldığını düşündüğümüz GABA disfonksiyonunun retina seviyesinde de etkili olarak renkli görme kusuruna neden olabileceği kanısındayız.

## **ABSTRACT**

### **Aim**

Juvenile myoclonic epilepsy is a genetic transitional idiopathic generalized epilepsy syndrome that occurs during puberty and is characterized by myoclonic jerky. Approximately 25-42% of these patients have photic sensitivity. It is also shown in studies that photosensitivity can also be characterized by some abnormalities in the vision system. There are also some microscopic structural abnormalities in the brains of JME patients and the dysfunction of certain neurotransmitters, especially Gamma aminobutyric acid. We aimed to demonstrate the possible relationship between photic sensitivity and color vision function for revealing a possible change in perception of color, which provides photic sensitivity by applying the Farnsworth Munsell 100 Hue test which is a color discrimination test.

### **Methods**

Our study was conducted as a prospective controlled study with 52 volunteer patients group who were diagnosed with juvenile myoclonic epilepsy and 32 healthy individuals with the same age and gender with patients, follow-up at the Antalya Training and Research Hospital Department of Neurology-Epilepsy outpatient clinic. Patient or healthy individuals with any ocular pathology or story have not been included to study. Neuroimaging findings and EEG findings of patients were evaluated during follow-up at the epilepsy outpatient clinic. The patient group was divided into two groups according to whether the EEG results were photosensitized or not. Standard Pseudoisochromatic Plates 2 (SPP2) was applied to all three groups as the first color vision examination. The total error score (TES) by FM-100 Hue test as well as the blue-yellow and red-green color vision error scores calculations were applied to the patients and control group who were successful in the SPP2 test.

## **Results**

According to the results of EEG, there were 25 (48.1%) patients with detectable photic sensitivity and 27 patients (51.9%) with no detectable disease of the 52 JME patients included in the study. As a result of SPP2 test, a patient with congenital red-green visual impairment was not included in the study. In result of FM-100 Hue test; There was no significant difference for M/S - K/Y color vision functions and TES among patients who photosensitized and non-photosensitized ( $p=0,439-0,380-0,274$ ). Also, there was no significant difference in the TES, M/S, K/Y color vision correlations with the epileptic times of the photosensitized and nonphotosensitive patients ( $p=0,779-0,596$ ). However, color vision error scores of all three groups (TES, B/Y, R/G) in JME patients were significantly higher than control group ( $p=0,000$ ). In the patient group, M/S color vision error scores were found to be significantly higher than K/Y color vision error scores ( $p=0,001$ ). There was no significant difference between the AEI type, mono or polytherapy - color vision error score.

## **Conclusion**

As results of this study, we suggest that GABA dysfunction which are involved in the pathophysiology of JME patients, may also cause color vision defects at the retina level.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>1. TEŞEKKÜR</b>	ii
<b>2. ÖZET</b>	iii
<b>3. ABSTRACT</b>	vii
<b>4. İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	vii
<b>5. KISALTMALAR DİZİNİ</b>	vii
<b>6. TABLOLAR DİZİNİ</b>	vii
<b>7. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>8. GENEL BİLGİLER</b>	2
8.1. JME Epidemiyoloji	2
8.2. JME Etyoloji	3
8.3. JME Patogenez	4
8.4. JME Nöbet Semiyolojisi ve Tetikleyen Faktörler	5
8.4.1. Myoklonik Atımlar	5
8.4.2. Absans Nöbetler	6
8.5. JME’de Tanı ve Ayrıcı Tanı	8
8.6. JME’de Tedavi-Prognoz	11
8.7. Fotosensitivite	13

8.8. Renkli Görme	14
8.9. Farnsworth-Munsell 100 Hue Testi	16
<b>9. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>18</b>
<b>10. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ</b>	<b>21</b>
<b>11. BULGULAR</b>	<b>22</b>
<b>12. TARTIŞMA</b>	<b>30</b>
<b>13. SONUÇ</b>	<b>34</b>
<b>14. KAYNAKLAR</b>	<b>35</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

AEİ	: Anti Epileptik İlaç
cBZ/GABA	: Santral Benzodiazepin/Gamma Aminobütirik Asit
CBZ	: Karbamazepin
EEG	: Elektroensefalografi
FM-100 HUE	: Farnsworth-Munsell 100 Hue
GABA	: Gamma Aminobütirik Asit
GBP	: Gabapentin
IJE	: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
JME	: Juvenil Myoklonik Epilepsi
JTKN	: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
K/Y	: Kırmızı-Yeşil
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
M/S	: Mavi-Sarı
NAA	: N-Asetil Aspartat
SPP2	: Standard Pseudoisochromatic Plates 2
TES	: Toplam Hata Skoru
TPM	: Topiramet

VEM : Video EEG Monitorizasyon

VGB : Vigabatin

VPA : Valproik Asit

ZSM : Zonisamid



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Hasta ve Kontrol Grubu-Demografik Veriler .....	31
<b>Tablo 2:</b> Fotosensitivite ve FM-100 Testi sonucu ilişkisi .....	31
<b>Tablo 3:</b> Fotosensitivite-Epilepsi Süresi ve FM-100 Hue Testi İlişkisi .....	32
<b>Tablo 4:</b> Hasta Grubu ve Kontrol Grubu FM-100 Hue Testi Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 5:</b> Hasta grubunda M/S ve K/Y renk karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 6:</b> Kullanılan AEİ oranları .....	34
<b>Tablo 7.1:</b> Monoterapi - FM 100 Hue Testi Karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 7.2:</b> VPA Monoterapisi ile Politerapi Karşılaştırılması ....	35
<b>Tablo 7.3:</b> LTG Monoterapisi ile Politerapi Karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 7.4:</b> LEV Monoterapisi ile Politerapi Karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo: 7.5:</b> Monoterapi-Politerapi Kaşılaştırılması .....	36

## GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME), puberte döneminde ortaya çıkan ve miyoklonik jerkler ile karakterize genetik geçişli bir idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) sendromudur. JME, tüm İJE %20-27'sini, tüm epilepsilerin ise yaklaşık %5-11'ini oluşturur. Karakteristik EEG görüntüsü bilateral, senkron, diken/çoklu diken yavaş dalga kompleksidir. Ayrıca bu hastalarda %25-42 oranlarında fotik duyarlılık söz konusudur.

Fotosensitivite mekanizmasına baktığımız zaman, bu fonksiyonun, değişmiş görsel kontrast kontrolü, belirli dalga boyuna artan duyarlılık gibi görme sistemindeki bazı anormalliklerle de karakterize olduğunu görüyoruz [1, 2].

Renkli görme fonksiyonu ise rod ve konlardan oluşan ve bu konlarda yer alan farklı dalga boylarına duyarlı mavi, kırmızı, yeşil olmak üzere 3 çeşit görme pigmenti sayesinde gerçekleşiyor.

Biz araştırmamızda, bu fotik duyarlılığı sağlayan olası bir renk algı değişikliğini ortaya koyabilmek amacı ile hastalara oldukça yüksek duyarlılıkta bir renk ayırım testi olan Farnsworth Munsell 100 Hue (FM-100 Hue) testi uygulayıp, fotik duyarlılık ile renkli görme fonksiyonu arasındaki olası ilişkiyi ortaya koyabilmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

JME ilk kez ‘maladie de secousse’ adı ile 1867 yılında Herpin tarafından tanımlanmıştır. İlk detaylı tanımlama ise 1957 yılında Janz ve Cristian tarafından yapılmış ve impulsif petit mal olarak isimlendirilmiştir. JME adını ilk kez Lund, 1975’de kullanmıştır [3]. 1989 yılında Uluslararası Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar sınıflamasında İJE’lerin arasında yer almıştır. Bu sınıflamadaki kesin tanımı şu şekilde yapılmıştır: JME, puberte civarında ortaya çıkan, özellikle üst ekstremitelerde belirgin olan, bilateral, tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlarla karakterize nöbet tipidir. Miyoklonik atımlar bazen hastalarda ani düşmelere yol açabilir ve bilinç değişikliği eşlik etmez. Her iki cinste eşit olarak görülen bu sendromun genetik geçişli olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN), daha az sıklıkla absans nöbetler eşlik eder. Nöbetler genellikle uyandıktan kısa bir süre sonra ve uyku deprivasyonu ile presipite olur. İktal ve interiktal EEG’lerde, hızlı jeneralize, sıklıkla düzensiz diken-dalga ve/veya çoklu diken-dalga aktiviteleri izlenir. Fotosensitivite sıktır ve ilaç tedavisine yanıt iyidir [4].

## EPİDEMİYOLOJİ

JME, tüm İJE’lerin %20-27’sini, tüm epilepsilerin ise yaklaşık %5-11’ini oluşturur ve gerçek sıklığını tespit etmek güçtür. Hastalar genel olarak, ancak JTKN sonrası başvuru yaptıkları için tanı sıklıkla geç konulur ve retrospektif olarak doğrulanır. Genel popülasyondaki insidansı 1/100.000 civarındadır. Prevalansı ise 1/10.000 ile 2/10.000 arasında bildirilmiştir. Her ne kadar bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiş olsa da genelde her iki cinste eşit sıklıkta görülür [3, 5]. JME’nin başlangıcı 6 ile 22 yaşlar arasında olabilir, fakat olguların %75’inden fazlasında başlangıç nöbetleri 12-18 yaşları arasındadır. Miyoklonik atımlar 12-16 yaşlar arasında ortaya çıkarken, JTKN’ler kabaca 16 yaşında zirve yapar ve çoğunlukla hastaların doktora gelme yaşı bu civardadır. Absans nöbetler eşlik ediyorsa genelde ilk başlayan nöbet tipidir ve başlangıç yaşı genelde 5-16 yaş arasında değişmekle beraber ortalama 10 yaş civarındadır. Nadir olarak tüm nöbetler aynı yaş diliminde çıkabilir veya önce JTKN, sonra miyokloni veya absans görülebilir [6]. Son yıllarda erişkin

dönemde başlayan JME olguları gösterilmiş ve “erişkin miyoklonik epilepsi” olarak tanımlanmıştır [7].

## ETYOLOJİ

JME kalıtsal bir epilepsi sendromu olup hastaların %50-%60'ında aile öyküsü bulunmaktadır. JME'li ailelerde IJE grubundan diğer nöbet tipleri de oldukça sık olarak izlenir. Hatta bazı aile bireylerinde klinik nöbet görülmeksizin EEG'lerinde 4-6 Hz çoklu diken dalga kompleksleri görülebilmektedir. JME'li hastaların ailelerinde epilepsi hikayesi, anne ve babalarda %3,3, kardeşlerinde %4,4, çocuklarında %5,1 düzeyinde bulunmuştur. Bu bulgular genetik komponenti güçlendirmekle beraber, geçiş paterni konusunda değişik görüşlerin öne sürülmesine neden olmaktadır. Kalıtım paterni kompleks olup, değişkendir. Otozomal resesif, otozomal dominant mendelyen geçiş gösteren, iki lokuslu ve multifaktoryel geçişin tanımlandığı aileler yayınlanmıştır [8, 9].

JME için ilk genetik çalışmalar 1988 yılında Greenberg ve ark.'ları tarafından yapılmış ve EEG anomalisi olan asemptomatik bireyler de çalışmaya dahil edilerek HLA bağlantılı 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bir lokus bulunup EJM (epilepsy juvenile myoclonic) olarak adlandırılmıştır [10]. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, JME çeşitli mutasyonlarla ilişkili heterojen bir hastalıktır. JME için şüpheli major genetik lokuslar, EJM1, EJM2, EJM3, EJM4, EJM5, EJM6, EJM7, EJM8 ve EJM9 (epilepsy juvenile myoclonic 1-9) olarak düşünülmüş ve çok çeşitli, kompleks bir kalıtıma sahip olduğu ortaya koyulmuştur [11]. Juvenil miyoklonik epilepsili bir Fransız-Kanadalı ailenin 14 üyesinde 5q34-q35 kromozomundaki GABRA1 geninde mutasyon tespit edilmiş ve bunlarda geçişin otozomal dominant olduğu görülmüştür [12]. Bir başka çalışmada ise, 2q22- q23 kromozomundaki CACNB4 geni mutasyonu sonucu voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının  $\beta$ 4 subünitinin etkilenimi nedeniyle nöbetler ve JME ortaya çıktığı bildirilmiştir [13]. Bir diğer çalışmada da 3q26'daki CLCN2 geni mutasyonu sonucu klor kanallarının etkilenimi sonucu JME geliştiği bildirilmiştir [14]. Böylece çeşitli kanalopatilerin JME'ye yol açabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, JME'de EJM1 ile ilişkili maternal geçiş gösterilmiş olup; JME annede olursa çocuklara geçiş, babada olmasına göre beş kat daha fazla olarak bildirilmiştir [15]. Ayrıca JME'li hastaların birinci ve ikinci derece yakınlarında kadın akrabaların,

erkeklere göre daha fazla etkilendiği saptanmıştır [9, 16]. Tüm bu sonuçlara dayanarak JME'nin kompleks genetik bir hastalık olduğunu söyleyebiliriz [9].

## **PATOGENEZ**

JME'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda gelişen EEG ve yeni MR teknikleri, SPECT ve PET gibi nükleer tıp çalışmaları ile yeni bakış açıları getirilmiştir. JME, jeneralize epilepsi sendromları içinde kabul edilmekle beraber, bazı klinik ve EEG özellikleri korteksin lokal hipereksitabilitesini desteklemektedir. Kortikal inhibitör internöronal şebekelerin bozulması sonucu motor sistemin hipereksitabilitesi JME'de patogeneze sorumlu tutulmaktadır [17]. Genetik hayvan modellerinde diken dalga aktivitesinin oluşumunda talamokortikal yolların rol aldığı ve talamik retiküler nöronlardaki genetik farklılıkların olduğu gösterilmiştir [9, 18-20]. Haki ve arkadaşları da JME'li hastalarda proton MRS ile bilateral talamusta azalmış N-asetil aspartat (NAA) düzeyi saptamışlar ve jeneralize nöbetlerin altında yatan mekanizmada talamokortikal döngü bozukluklarının da yattığı düşüncesini ifade etmişlerdir [20]. Bernasconi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada İJE hastalarında MRS ile talamik NAA düzeyinin, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük olduğunu ve epilepsi süresi arttıkça, talamik NAA düzeyinin daha da düşük düzeye indiğini saptamışlardır ki bu İJE'lerdeki talamik disfonksiyonun progresif karakterde olduğunu düşündürmektedir [18]. Mory ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada JME hastalarının proton MRS sonuçlarında talamusta azalmış NAA düzeyleri görülmüş olup, bu bulgu JME sendromunda epileptogenezde talamik disfonksiyonun rolü olabileceği hipotezini destekler şekildedir [19]. JME'lerde rutin MR çalışmaları normal sonuçlar verse de Janz ve Meencke 1984 ve 1985 yıllarında yaptıkları otopsi çalışmalarında JME'li hastaların çoğunun beyinlerinde çeşitli kortikal ve subkortikal distopik nöronların ve çeşitli mikroskobik yapısal anomalilerin varlığını görmüşler ve bunu "mikrodisjenezi" olarak ifade etmişlerdir. Woermann İJE'li hastalarda yaptığı kantitatif MR çalışması ile bu yaygın serebral yapısal değişiklikleri gösterebilmiş ve JME'li hastalarda kortikal gri madde ile subkortikal ak maddenin bölgesel dağılımında çeşitli anormallikler olduğunu ve JME'li hastalarda kortikal gri madde volümünün kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğunu saptamıştır [21]. Tae ve arkadaşları çalışmalarında JME'li

hastalarda frontal ve temporal giruslardaki kortikal kalınlığı ölçmüşler ve JME grubunda kontrol grubuna göre frontal ve temporal loblarda kortikal gri madde kalınlığının daha düşük olduğunu bulmuşlardır [22]. Woermann ve arkadaşlarının JME'li hastalarda voxel based morfometri ile mesial frontal loblarda kortikal gri maddede kalınlaşma saptaması, JME'de meziofrontal yapıları etkileyen yapısal bir serebral anomali varlığını düşündürmektedir [23]. Yine Tae ve arkadaşları, JME hastalarının korpus kallosum, frontal lob, hipokampus bölgelerinde kompleks yapısal anormallikler saptarken, prefrontal korteks gri madde volümünde azalma olduğunu görmüşler ve bu bulguların JME'li hastaların beyinlerinde anormal bir nöral şebeke varlığına işaret ettiğini belirtmişlerdir [24]. Koeppe ve arkadaşlarının yaptığı PET çalışmasında C-11 ile işaretli flumazenil (FMZ)'in beyindeki dağılımına bakılmış; İJE ve JME'de tüm serebral kortekste cBZ/GABA (santral benzodiazepin /  $\gamma$  – aminobütirik asit reseptör kompleksi) bağlanımının arttığı gösterilmiştir ve bu artış İJE'li hastalarda kortikal hipereksitabilite durumu ve mikrodisjenezinin varlığına bağlanmıştır. JME hastalarında diğer İJE'lerden farklı olarak özellikle frontal lobda cBZ/GABA bağlanımının daha belirgin olduğu görülmüştür [25].

## **NÖBET SEMİYOLOJİSİ**

### **Miyoklonik Atımlar**

Juvenil miyoklonik epilepside en belirgin ve en karakteristik nöbet tipi genellikle uyanmadan hemen sonra ortaya çıkan miyoklonik atımlar olup, tüm hastalarda görülür ve tanı için mutlaka gereklidir. Özellikle omuz ve kollarda belirgin olan spontan, kısa, ani, düzensiz, senkron, değişen amplitüdüde istemsiz sıçramalar şeklindedir. Tek veya kısa aritmik kümeler halinde gelebilen bu atımlar esnasında bilinç değişikliği olmaz. Genelde sabah uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde görülür, ancak nadir de olsa günün herhangi bir saatinde olabileceği de akılda tutulmalıdır. Miyoklonik atımlar hastaların % 7'sinde miyoklonik status halini alabilir. Genelde uykusuzluk, alkol alımı, ilaçların ani kesilmesi ya da doz atlanması gibi presipitan faktörlerin varlığında ortaya çıkar. Miyoklonik status esnasında da şuur genelde etkilenmez, ama bazı hastalarda miyoklonik atımların arasında absanslar olabilir ki bu

duruma “miyoklonik-absans status epileptikus” denir [3, 9, 26]. Miyoklonik atımlar genellikle üst ekstremiteleri etkiler. Atımlar dışarıdan bakıldığında simetriktir ve günlük aktiviteleri etkileyerek, ellerindeki bardak, diş fırçası, tarak gibi nesnelerin düşmesine neden olur. Bazen tüm vücudun etkilendiği miyoklonik atımlar sebebiyle hastalarda sendeleme ve düşmeler olabilir. Abdominal, paraspinal ve bacak kasları da etkilenebilir. Miyoklonik sızramalar genelde bilateral ve simetrik olmakla beraber, bazen asimetrik ve hatta tek taraflı olabilir. Nadiren başın ya da bedenin dönmesi biçiminde fokal özellikler de görülebilir [3, 9, 26]. Miyoklonik atımların amplitüdü de değişebilir. Hafif miyoklonik atımlar dışarıdan bakan kişi tarafından fark edilemeyebilir ama hasta bunu şiddetli bir elektrik titreşimi gibi algılayabilir. Yine bu hafif miyoklonik sızramalar hasta ve ailesi tarafından sakarlık olarak tariflenebilir. Şiddeti arttığında alt ekstremitte tutulabilir, dizde fleksiyona neden olup, özellikle merdiven inme veya bir yere tırmanma gibi durumlarda ani düşmeler görülebilir. Daha nadir olarak da şiddetli miyoklonik atımlar nedeniyle ciddi ve travmatik düşmeler ortaya çıkabilir ve bunu genellikle bağırma veya kısa süreli halsizlik izleyebilir; bu durum bilinç değişikliği ile karıştırılmamalıdır [3]. Bazen ardı ardına gelen miyoklonik atımlar, jenerelize tonik-klonik nöbetin öncülü olabilir [27]. Hastaların % 80-95’inde görülen JTKN’ler genelde hastanın hastaneye başvurmasına neden olan ilk şikayettir. JTKN’ler sıklıkla miyoklonik atımların ortaya çıkmasından birkaç ay sonra başlar. Gün içindeki dağılımları ve tetikleyici faktörler açısından miyoklonik atımlara benzer. JME’de JTKN’lerin öncesinde genelde küme halinde gelen miyoklonik atımlar olur, birkaç dakika süren bu sızramalar esnasında hastanın şuuru henüz açıktır ve birkaç dakika sonra JTKN geleceğini fark edip, kendini daha emniyetli bir pozisyona alabilir. Ardından aniden şuur kaybı gelişip, önce tonik ardından klonik faz gerçekleşir [3, 27]. Juvenil miyoklonik epilepside JTKN’ler genelde yılda 1-4 kez görülür. Bazen kümeler halinde de olabilir [9].

### **Absans Nöbetler**

Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların 1/3’ünde tipik absans nöbetleri görülür. JME ‘de görülen absans tipi basit absanstır, seyrek, kısa sürer ve genelde bilincin hafif etkilendiği kısa bir konsantrasyon kaybı şeklindedir. Ancak bazen konuşmanın

hafif bozulduğu veya otomatizmaların eşlik ettiği absans nöbetleri de gözlenebilir. Prevalansı farklı serilerde % 10 ile % 33 arasında değişmektedir [3]. JME’de kompleks absans nöbetleri nadir olarak görülür. 10 yaşından önce başlayan absanslar, daha şiddetli olabilir. Yaşla birlikte sıklık ve şiddetleri azalır [26]. JME’deki basit absanslar sıklıkla hastalar fark etmeden EEG çekimleri sırasında saptanabilir. Rutin EEG’de % 10-18 oranında saptanırken, video EEG’de % 33-38 oranlarına çıkmaktadır [9]. Son yıllarda JME’de primer okuma epilepsisindeki benzer “perioral refleks miyokloniler” olarak adlandırılan orolingofasial miyokloniler tanımlanmaktadır. Okuma epilepsisinde nöbetler kısık veya yüksek sesli okuma ile tetiklenirken, konuşma ile daha az uyarılır. JME’de ise, konuşma ile daha çok, okuma ile daha az tetiklenir [3]. JME’ de cinsiyetle değişen bir nöbet tipi baskınlığı gösterilememiştir [3]. Son yıllarda farklı nöbet tipleri, başlangıç yaşları, aile öyküsü, klinik gidiş ve prognozlarına göre ayrılan JME’nin bazı alt grupları tartışılmaktadır ve bunlar arasında JME’ye ilerleyen çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), JME ile birlikte görülen ergenlikte başlayan absans nöbetler, astatik nöbetlerle giden juvenil miyoklonik epilepsi sayılabilir [28]. JME’de nöbetlerin sirkadiyen dağılımı önemli bir özelliktir. Sabah uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde görülen miyoklonik atımlar tipiktir. Gün içindeki kestirmelerden uyanırken veya ani uyandırılma ile de miyoklonik nöbetler ortaya çıkabilir. Ancak nadiren özellikle hasta yorgunsa, günün herhangi bir saatinde de nöbetlerin görülebileceği unutulmamalıdır. JTKN de bu sirkadiyen dağılıma uyar. Fakat absans nöbetler, günün herhangi bir zamanında görülebilir [26, 29].

## **NÖBETLERİ TETİKLEYEN FAKTÖRLER**

JME hastalarının %92’sinde nöbetleri tetikleyen bir faktör bulunmaktadır. Nöbetleri tetikleyen en önemli neden uyku siklusunun bozulmasıdır. Uykusuzluk, sabah erken uyandırılma miyoklonik atımları ortaya çıkaran nedenlerdir. %83 stres, %77 uyku deprivasyonu, %23 belli düşüncelere yoğunlaşmak, %20 el aktiviteleri ve kompleks parmak hareketleri, %15 yanıp sönen ışıklar ya da bilgisayar oyunları (sadece fotik uyaran açısından değil, oyuna konsantre olup uykusuz kalma, yorulma ve güçlü emosyonlar ile hastayı etkiler), %11 toplum içinde yüksek sesle konuşmak, %11 alkol alımı, %7 okuma, %5 hesaplama ve yazma, %4 müzik aleti çalma, %3 resim çizme, %1

belirli bir müzik dinleme olarak sıralanabilir. Menstruasyon da nöbetleri tetikleyen sık bir nedendir [30]. Daha az görülmekle beraber amitriptilin gibi psikotrop ilaçlar ile de nöbetler tetiklenebilir. Göz kapama da yine nöbetleri tetikleyen bir başka faktör olarak sayılabilir [30]. Fotosensitivite 1/3 hastada EEG'de gösterilebilirken, nöbetler klinik olarak fotik uyararla 1/10 hastada görülmektedir.

## TANI

Yeni MR teknikleri ile JME'li hastaların bazılarında mesiyofrontal kortikal yapıları etkileyen anormallikler saptanabilirse de JME'de EEG dışındaki tüm laboratuvar testleri normal olarak saptanır. Dolayısıyla JME'de klinik özellikler dışında tanı koydurucu yardımcı tanı yöntemi EEG'dir [9]. Rutin EEG kaydı sırasında, hastaların %44-58'inde interiktal epileptiform deşarjlar kaydedilebilmektedir. Karakteristik EEG görüntüsü frontosantral bölgelerde daha belirgin olan bilateral, senkron, simetrik çoklu diken yavaş dalga deşarjlarıdır. İktal deşarjda 10-16 Hz frekansında diken/çoklu diken dalga deşarjları izlenir, amplitüdüleri frontal alanlarda en yüksektir, çoklu dikenlerin önünde veya arkasında değişik frekansta (3-4Hz) ve amplitüdde yavaş dalgalar olur ve böylece miyoklonik atıma göre daha uzun bir süre, yaklaşık 2-4 sn çoklu diken dalga deşarjı izlenir. Dikenlerin sayısı miyoklonik atımların şiddeti ile ilişkilidir, eğer miyoklonik atım hafifse birkaç diken ve daha belirgin yavaş dalga komponenti vardır. EEG'de uyku ve uyanıklıkta temel aktivite normaldir, fakat Panayitopoulos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada %42,4 oranında kısmen artmış teta aktivitesi ve/veya alfa ritim yavaşlamaları tespit etmişlerdir [26]. İnteriktal dönemde izlenen çoklu diken-dalga deşarjlarının diken sayısı daha azdır, deşarjın başında frekans daha yüksek olup sonuna doğru azalabilir. Bazen sadece ön bölgelere lokalize olarak izlenebilir. İnteriktal değişiklikler JME tanısı lehinedir; ancak kesin tanı için öykü ve klinik görünüm ile JME tanısının doğrulanması gereklidir. Çoklu diken dalga deşarjları JME için patognomonik değildir, hastaların %50'sinde gözlenir. Özellikle yaşlı hastalarda deşarjın fragmantasyonuna sık rastlanır ve bu karakteristiktir. Fragmantasyon diken dalga komplekslerinin kısa bir süre ara vermesi veya dominant frekanstaki ani değişiklikler ile deşarjın geçici olarak kesilmesidir [3, 31]. Sabahları çekilen rutin EEG öğleden sonra çekilen rutin EEG'ye göre epileptiform deşarjları

ortaya çıkarmada üstündür. Bu durum, hasta uykusuz kaldıktan sonra yapıldığında uyku deprivasyonlu EEG ile %92'ye kadar çıkabilmektedir [32, 33]. JME'de nöbetler uyku uyanıklık siklusuna bağlıdır ve bilinen en önemli nöbeti presipite edici faktör uyku deprivasyonudur. Uyku deprivasyonlu EEG'nin kötü yanı ise rutin EEG'den uzun sürmesi ve uykusuzluğun tetiklediği nöbetleri ortaya çıkarabilme ihtimalidir [34]. Özellikle atipik nöbet semiyolojisi ve rutin EEG'si normal olan JME hastaların tanısı için 1 veya 2 günlük Video EEG monitorizasyon (VEM) yapılması da önerilir. VEM'e şüpheli nöbet semiyolojisi ve nöbet odağının lokalizasyonunu tanımlamak için sıkça başvurulur. Hasta tarafından fark edilmeyen absans ve miyokloni atımlarını VEM gösterebilir. Böylece tanıda gecikmeyi önler. Ayrıca JME'nin tanısı için tekrarlanan rutin EEG veya uyku deprivasyonlu EEG'lere göre düşünülürse daha hesaplıdır [35]. Uyku EEG'sinde hastaların deşarj oranı özellikle uykudan uyanıklığa geçiş fazlarında artar. Bu kayıtlarda standart 10-20 sistemine ilave elektrotlar yerleştirilebilir (10-10 elektrot yerleştirme). Aktivasyon yöntemleri (hiperventilasyon, fotik stimülasyon, uyku deprivasyonu) anormal EEG paternlerini ortaya çıkarmak, güçlendirmek veya daha iyi tanımlamak için kullanılır. Epileptik sendromlar içinde JME, fotosensitivite ile ilişkisi en iyi gösterilimiş olanlardandır. JME'de fotoparoksizmal yanıt (FPY) %30-48 arasında değişmektedir. Kadınlarda fotosensitivite erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha fazladır. İzole göz kapama, miyoklonik atımları ve çoklu diken dalga deşarjlarını tetikleyebilir. JME'de fotosensitivitenin prevalansı günlük hayatta, EEG laboratuvarındakine göre daha düşüktür [3]. Bazı hastalarda izole dikenler de görülebilir. Fokal değişiklikler hastaların %15-55'inde izlenir. Bunlar asimetric iktal boşalmalar ya da fokal yavaşlamalar biçiminde olabilir ve aynı çekim içinde bile yer değiştirebilir. Beraberinde jeneralize diken dalga ve çoklu diken dalga boşalmalarının olmasıyla fokal epilepsilerden ayırt edilir. JME'de fokal EEG bozuklukları, çok sık rastlanan bir durum değildir ancak yanlış tanının en önemli nedenlerinden biri olduğu için önemlidir [3, 36].

## AYIRICI TANI

Juvenil miyoklonik epilepsi sık görülen bir epileptik sendrom olmasına rağmen, en çok yanlış tanı konulan epilepsidir ve yanlış tanı koyma sıklığı %90 gibi yüksek oranlardadır. Bunun nedenleri hekimin JME hakkında yeterli bilgi sahibi olmaması, miyoklonik atımların öyküsünün alınmamış olması, absans nöbetlerin kompleks fokal nöbetlerle karışması ve fokal EEG anormalliklerinin sık görülmesidir [37, 38]. Aslında miyoklonik atımların özellikle sabah uyandıktan sonra olması ve tipik EEG bulguları ile tanıyı koymak kolaydır. Eğer doğru tanı konursa erkenden tedavi başlanılarak prognozun oldukça yüz güldürücü olduğu görülür [9]. Ayırıcı tanıda diğer İJE'ler önemlidir ve özellikle juvenil absans epilepsi ile karışabilir. JME'de ana nöbet tipi genellikle sabahları görülen miyoklonik atımlar olup, tüm hastalarda görülür. Hastaların 1/3'ünde ise, kısa süreli ve hafif şiddette tipik absans nöbetleri olur. Juvenil absans epilepside ise, absanslar ana nöbet tipidir, tüm hastalarda vardır ve şiddetlidir; hastaların 1/3'ünde ise, orta şiddetli miyoklonik atımlar görülüp, günün herhangi bir saatinde olabilir [9, 26].

ÇAE, daha erken yaşta başlar ve absans nöbetler çok sık tekrarlar. ÇAE'lerin JME'ye dönüştüğü düşünülse de, bu hastalarda JME'nin erken yaşta başlayan absans nöbetleri olabileceği unutulmamalıdır [9, 26].

Progresif miyoklonik epilepsiler ise entellektüel yıkım, aile öyküsü, EEG'de zemin aktivitesi bozukluğu, karakteristik paroksizmal EEG değişiklikleri, progresif seyir, VPA tedavisine iyi cevap vermemesi ve kötü prognozlu oluşları ile JME'lerden ayrılır [9].

Doose sendromu (miyoklonik astatik epilepsi); erken çocukluk çağında başlayan, düşmelerin sık olduğu bir tablo iken JME genel olarak adolesan çağda başlar, düşmeler oldukça nadirdir ve miyokloniler üst ekstremitelerde belirgindir [9].

Miyoklonik absans epilepside (perioral miyoklonili absans, göz kapağı miyoklonili absans) JME'den farklı olarak miyokloniler yüz kaslarını da etkiler, daha sık nöbet gözlenir ve ilaca cevap daha kötüdür. Miyoklonik atımlar 3 Hz diken dalga boşalımı ile birlikte olur ve bilinç kaybı eşlik eder [9].

Fotosensitif idiyopatik epilepsiler içinde JME vizüel uyaranlara cevap olarak oluşur. Primer okuma epilepsisinde (POE) miyoklonik atımlar baş bölgesindedir ve okuma ile uyandır. Son yıllarda POE ile JME birlikteliğine dikkat çekilmektedir [9].

Uyanma sırasında olan jeneralize tonik-klonik nöbetler ile karakterli İJE'ler uyku-uyanıklık siklusu ile olan ilişkisi nedeniyle, JME ile karışabilir. JME'de JTKN öncesi miyoklonik atımların görülmesi ayırıcı bir özellik olabilir.

Ayrıca JME hastalarında görülen miyoklonik atımlar, fizyolojik bir durum olan uykuya geçerken görülen hipnagogik miyoklonustan da ayırt edilmelidir [9]. Bunun yanında aktif hareket sırasında ortaya çıkan aksiyon miyoklonusu, sürekli ve ritmik olan palatal miyoklonus ve üremik-anoksik ensefalopatilerde ortaya çıkabilen miyoklonilerden de ayırt edilmelidir [39].

## **TEDAVİ**

Juvenil miyoklonik epilepside hastayı hastalığı hakkında bilgilendirmek, yaşam şeklini düzenlemek ve nöbeti tetikleyen faktörlerden uzak durmasını telkin etmek en az ilaç tedavisi kadar önemlidir. Hastanın uykusuz kalmaması, fazla alkol almaması ve ilaçlarını düzenli olarak kullanması çok önemlidir. Bazı JME'li hastalarda nöbetler sadece bu tetikleyici faktörlerin varlığında görülür [26]. Valproik asit (VPA) günümüzde JME'de ilk tercih edilen ilaçtır ve nöbetleri %80 vakada kontrol altına alır. VPA monoterapisi absans nöbetlerin % 75'ini, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin %70'ini ve miyoklonik atımların %75'ini kontrol altına alır. VPA dozu JME şiddetine göre ayarlanır. Hafif nöbetlerde düşük doz VPA yeterli olmaktadır [40]. Randomize kontrollü bir çalışmada 1000 – 2000 mg/gün VPA dozları arasında belirgin farklılık izlenmemiştir [41]. Genelde uygun olan düşük doz ile başlayıp, nöbetler durana dek doz artımına giderek, her birey için ideal dozu bulmaktır. Ancak kilo artışı, saç dökülmesi, teratojenite, polikistik over sendromu gibi yan etkileri nedeniyle gençlerde ve kadınlarda kullanımı kısıtlanabilir [26]. Fenobarbital ve klonazepam JME'de kullanılacak diğer eski kuşak antiepileptiklerdir. Fenobarbital %60 vakayı kontrol altına alabilir, ancak yan etkileri nedeniyle tercih edilmez. Klonazepam sadece

miyoklonik atımların egemen olduğu orta şiddetli JME'lerde tek başına kullanılabilir, ama genelde ek tedavi olarak verilir. Klonazepam etkili anti-miyoklonik ilaçlardan biridir, ancak JTKN'leri baskılayamadığı ve hatta arttırabildiği bilinir [26]. Valproik asitin yan etkileri ve yaklaşık %20 vakada etkisiz olabilmesi nedeniyle JME'de başka alternatif ilaçlar aranmış ve yeni kuşak antiepileptiklerden levetirasetam (LEV), lamotrijin (LTG), topiramet (TPM) ve zonisamid (ZSM) etkili bulunmuştur [9, 26]. Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlar içinde JME'de en iyi seçenek LEV, olup, etkinliği yüksek, hızlı ve yan etkisi neredeyse yoktur. Özellikle absans ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere olan belirgin etkinliği nedeniyle LTG, İJE'lerde çok faydalı bir ilaçtır, ancak % 50 hastada miyoklonik atımları artırabileceğinden dolayı LTG monoterapisi juvenil miyoklonik epilepside önerilmez. Ancak dirençli vakalarda VPA ile LTG kombinasyonu çok etkili olup, LTG 25-50 mg gibi düşük dozlarda valproik asite eklenir [26]. TPM bir diğer geniş spektrumlu antiepileptik ilaç olup, özellikle jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir, ama zayıf anti-absans ve antimiyoklonik etkisi vardır ve JME'de pek tercih edilmez [26]. Politerapi uygulanacaksa valproik asitin klonazepam veya LTG ile kombinasyonu en etkili kombinasyonlardır. Ancak VPA ve LTG birlikteliği kadınlarda teratojenite yönünden riskli olabilir [9, 26]. Juvenil miyoklonik epilepside kontrendike veya etkisiz olan antiepileptik ilaçlar karbamazepin, gabapentin, okskarbazepin, fenitoin, tiagabin ve vigabatrindir. Bu ilaçlar JME'li hastalara verilirse, miyoklonik statusa yol açabilirler [26].

## **PROGNOZ**

Juvenil miyoklonik epilepside nöbetler genelde yaşam boyu devam eder ama 4. dekattan sonra biraz azalma görülebilir. Vakaların %90'ında nöbetler uygun tedavi ile kontrol altına alınır. Antiepileptik ilaç (AEİ)'lara dirençli JME, hastaların % 10-15'inde görülür. Her üç nöbet tipinin birlikte olduğu ve psikiyatrik sorunları olan JME hastalarında ilaçlara direnç daha sıktır. Ayrıca dirençli JME vakalarında EEG'de asimetric bulgular ve atipik absans gibi olağan dışı nöbet özellikleri görüldüğü belirtilmiştir [9, 26, 42]. Epilepside genel kural olarak düşünülen; ilk JTKN sonrası ilaca başlamamak ve nöbetler ilaçla kontrol altına alındıktan 2-3 yıl sonrasında ilacın kesilmesinin uygun olacağı düşüncesi JME için geçerli değildir; tanısı konulur

konulmaz hemen tedavi başlanmalıdır ve tedavi ömür boyu sürdürülmelidir. JME’de ilaç kesilirse, %80 vakada relaps olur. Ancak 4. dekattan sonra nöbetler seyrekleştiğinden dolayı doz azaltılabilir [26].

## FOTOSENSİTİVİTE

İntermittant fotik stimülasyon sırasında izlenen anormal EEG yanıtı FPY veya fotosensitivite olarak tanımlanır. Diken, diken dalga veya aralıklı yavaş dalgalardan oluşur. FPY, IFS’ye verdiği anormal yanıtı göre 4 alt gruba ayrılır. Bunlar;

- 1- Oksipital bölgedeki normal ritimle birlikte diken,
- 2- Bifazik yavaş dalga ile birlikte paryetooksipital diken,
- 3- Frontal bölgeye yayılan bifazik yavaş dalga ile birlikte paryetooksipital diken,
- 4- Jeneralize diken dalga ya da multipl diken dalgalarıdır [43-45].

FPY, İJE olguların %30-35’inde görülür. Bunların %30-40’ını JME, %13-18’ini ise ÇAE ya da juvenil absans epilepsi (JAE) oluşturur [17, 46, 47].

Bu fenomenin patofizyolojisi henüz aydınlatılamamış olsa da, altta yatan genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir [43]. Monozigotik ikiz çalışmaları FPY açısından yaklaşık %100 konkordans gösterir [48]. Mekanizması hala tam olarak anlaşılamamış olsa da maternal kalıtımın fotosensitiviteye etkisi ortaya konulmuştur [49].

Klinik olarak ışık uyarlarıyla tetiklenen nöbetler refleks fotosensitif nöbetlerdir. Epileptik hastaların yaklaşık %5’inde EEG’de ışık duyarlılığı görülür. Bu oran İJE’lerde %21’e kadar yükselir. İJE sendromları içinde özellikle JME ve sabah uyanırken olan jeneralize tonik-klonik nöbetlerde; ÇAE ve diğer İJE sendromlarına göre daha fazladır. Fotosensitivitenin yaş ve cinsiyete bağlı penetrans gösteren, otozomal dominant bir kalıtım paterni vardır.

Aralıklı ışık uyarana karşı oluşan yanıtta göre ışığa duyarlılık 3 alt grupta incelenebilir:

- 1.Sadece ışık uyarana nöbet geçirenler
2. Işık uyarana ya da uyarana olmadan nöbet geçirenler
3. EEG’de ışığa duyarlılığı saptanan asemptomatik kişiler

Işığa duyarlılık belirgin olarak yaşa bağımlılık gösterir ve en fazla görülme yaşları 10-15 yaş arasındadır. Kadınlarda 10-25 yaşlarında görsel uyarana ile ortaya çıkan nöbet ve EEG’de FPY sık görülür. Kadın/erkek oranı 1.5-2 civarındadır.

Işığa duyarlı refleks epilepsili olgularda çeşitli ışık kaynakları rol oynayabilir. En sık bildirilen ışık kaynağı televizyondur. Televizyon ile birlikte veya ayrı olarak bilgisayar ekranı, video oyunları da uyarana olarak rol oynamaktadır. Güneş ışığının direkt şekilde veya ağaçlı bir yolda aralıklı yansıması, lamba ışığı, eğlence yerlerinde yanıp sönen renkli ve parlak ışıklar, paternler, fotosensitif olgularda diğer uyaranalardır.

**Patern duyarlılığı:** Aralıklı ışık uyarasının ardından en sık görülen görsel tetikleyicidir. Patern duyarlılığının fotosensitivite ile yakın ilişkisi bilinmekte ve patern-fotosensitif birlikteliği %70’e varan oranda bildirilmektedir. Hastalar çizgili duvar kağıtları, döşemeler, uniformalar, yürüyen merdiven, ızgaralar, radyatörler, üst üste duran tabakları uyarana olarak bildirmektedir. Paterne duyarlı hastalar ile ışığa duyarlı hastalar arasında demografik farklılık, klinik farklılık bildirilmemiştir. Ailesel özellik siktir [50].

## RENKLİ GÖRME

Nöral retina altı tip nöron içermektedir; fotoreseptör hücreler, horizontal hücreler, bipolar hücreler, amakrin hücreler, interpleksiform hücreler ve ganglion hücreleri.

**Fotoreseptör hücreler:** Bunlar yüksek derecede özelleşmiş birinci sıra nöronlar olup koni ve rodlardan oluşur. Koni sistemi yüksek ışık şiddetinde (fotopik şartlar) fonksiyon görerek renkli görme ve ince detayların rezolüsyonunu sağlar. Rod sistemi düşük ışık şiddetinde (skotopik şartlar) fonksiyon görür ve renkleri belirleyemez [51].

**Horizontal hücreler:** Çoğu memelilerin retinasında iki tip horizontal hücre bulunur (aksonlu ve aksonsuz). Primatlar ve insanda bulunan tüm horizontal hücreler aksonludur. İnsanlardaki horizontal hücrelerin dendritleri koniler ile akson terminalleri ise rodlar ile bağlantılıdır [52]. Son yıllardaki çalışmalar memeli horizontal hücrelerinin GABA’erjik olduğunu desteklemektedir [53]. Horizontal hücreler birbirlerine “gap junction”lar aracılığı ile yaygın şekilde bağlanmışlardır. Bu bağlanma gücünün skotopik ve fotopik şartlarda değişken miktarlarda salınan dopamin ile modüle edildiği düşünülmektedir [54].

**Bipolar hücreler:** Bu hücreler dendritleri ile fotoreseptör hücre terminallerinden sinaptik input alır ve aksonları amakrin ve ganglion hücrelerinin dendritleri ile sinaps yapar. Bu nedenle bipolar hücreler fotoreseptör hücrelerden ganglion hücrelerine direkt veya indirekt olarak sinyal iletirler.

**Amakrin hücreler:** Bipolar hücrelerden ganglion hücrelerine ışık sinyallerinin transferini modüle eden internöronlardır. Büyük bir çoğunluğunun aksonu yoktur. Farklı tipte amakrin hücrelerde GABA, glisin, asetil kolin ve dopamin gibi nörotransmitterler ve somatostatin, VIP, substans P, nörotensin, enkefalin ve kolesistokinin gibi peptitlerin bulunduğu saptanmıştır.

**İnterpleksiform hücreler:** Dopamin veya GABA içerirler [55]. Belirli amakrin hücrelerden bipolar hücrelere ve diğer amakrin hücrelere bilgi transferi sağlarlar.

**Ganglion hücreleri:** Bipolar ve amakrin hücrelerden sinaps alır ve aksonları ile optik siniri oluştururlar. Lateral genikulat cisim, diğer diensefalik merkezler ve superior kollikulusda sonlanırlar.

Renkli görme fonksiyonu, iki temel teorinin hakimiyeti altındadır. İlk teori; kırmızı, mavi ve yeşil olmak üzere 3 ayrı renk, farklı koniler tarafından ışığın absorpsiyonu ve uygun karışımıyla bütün renklerin algılanabileceği görüşüne

dayanmakta iken (trikromasite teorisi), diğer teori ise vizüel sistemin rengi, mavi-sarı, kırmızı-yeşil ve beyaz-siyah olarak antogonist olarak yorumladığı yönündedir (zıt süreç teorisi) [56]. Bu koni hücreleri, farklı dalga boyundaki ışınlar duyarlı ışık pigmentleri bulundurma açısından üç farklı gruba ayrılabilir. (S-) koni hücreleri kısa dalga boyundaki (mavi) ışınlar duyarlı pigmentleri taşır. Diğer iki koni hücresi grubu, orta dalga boyuna en fazla olmak üzere, geniş bir spektrumda bulunan dalga boyundaki ışınlar duyarlı pigmentleri taşırlar. Bunlar orta dalga boyu ışına (yeşil) duyarlı (M-) koniler ile uzun dalga boyu ışına (kırmızı) duyarlı (L-) koni hücreleri olarak adlandırılır. Renk hissinin oluşumu, belirli dalga boyundaki ışınlar duyarlı molekülleri (ışık pigmentleri) taşıyan koni hücreleri ile ışığın etkileşimi ile başlar. Koni hücrelerinin farklı renkleri değil, farklı dalga boyundaki ışık enerjisini algıladığı ve bu algının çeşitli zihinsel süreçler sonucunda kişide renk hissi oluşturduğu düşünülmektedir. [57], [58], [59], [60], [61]. Kırmızı, yeşil ve mavi renk başka renklerin karışımı ile oluşturulamadığı için temel renkler olarak adlandırılır. Bu renkler dışındaki tüm renklerin, farklı dalga boyundaki ışınların çeşitli oranlarda karışımı ile oluştuğu kabul edilir. [57], [59].

Yapılan çalışmalarda GABA'nın retinadaki major inhibitor nörotransmitter olduğu ve GABA'erjik iletimin retinadaki renk kodlamasında yer aldığı gösterilmiştir [62]. GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>C</sub> reseptörlerinin sellüler ve subsellüler alanda yayılıma sahip olduğu ve belli bir sinaptik bölgeye lokalize olmadıkları gösterilmiş, bu durumun da GABA'nın farklı retinal dolaşımlarda etkili olduğunu göstermiştir [62].

### **FARNSWORTH-MUNSELL 100 HUE TESTİ (F-M 100 HUE)**

F-M 100 hue; renk algısını ölçmek için Farnsworth tarafından 1943 yılında geliştirilmiştir [63]. Başlangıçta normal bireylerin renk algılamasının; yüksek, orta ve düşük şeklinde sınıflandırılması amacıyla kullanılsa da daha sonra kullanım alanı genişlemiştir.

Değişik konjenital renk algılama bozuklukları yanısıra optik sinir hastalıklarının tanı ve tedavisinin takibinde oldukça kullanışlıdır [64]. Bugün için renkli

görmeyi en hassas ölçen yöntem olarak F-M 100 hue testi gösterilmektedir. Optik sinir hastalıklarında genellikle kırmızı ve yeşil, retina ve makula hastalıklarında ise mavi-sarı ayrımı bozulmaktadır. Primer olarak papillomakuler liflerin tutulup santral görmenin bozulduğu optik nörit, kompresif optik nöropati ve toksik optik nöropati gibi hastalıklarda kırmızı-yeşil ayrımında bozulma olur. Perifoveal alanların etkilenip santral görmenin korunduğu glokom, papilödem ve dominant optik atrofi gibi patolojilerde ise mavi-sarı ayrımı bozuktur.

F-M 100 hue testinde uygun aydınlatma olmaksızın güvenilir sonuçların alınması beklenmemelidir. Aydınlatma ortalama 6,470o Kelvin (ortalama günışığı) olmalıdır. Ayrıca hata skorlarının yaşla beraber değiştiği, klasik U şekilli bir grafik elde edildiği ve en iyi skorun 19-20'li yaşlarda elde edildiği bildirilmiştir [64]. Artan yaşla beraber hata skorlarında yükselme gözlenir. Yaşlanma ile lensteki değişikliklere bağlı olarak mavi-sarı akstaki bozulma kırmızı-yeşil aksa göre daha fazla olmaktadır.

F-M 100 hue renk ayrımı testidir ve disklerin her birinin üzerindeki renkler doygunluk ve parlaklık açısından eşittir. Bu test, 4 sıra halinde dizilmiş ve değişik renklerdeki toplam 85 küçük yuvarlak diskten oluşmaktadır. Toplam 4 kutu içinde sıralanmış olan bu diskler I. kutuda 22 disk, diğer kutularda 21 disk olacak şekilde dizayn edilmiştir. Diskler kutudan çıkartılıp her hasta için standart hata dizilimine göre karıştırılır ve hastadan bu diskleri kutunun başında ve sonunda bulunan sabit referans renklerine göre sıralaması istenir.

Renklerin kutulara göre dağılımı aşağıdaki gibidir;

I.kutu, 85-21 numaralı kutu: Pembe -sarı

II.kutu, 22-42 numaralı kutu: Sarı-yeşil

III.kutu, 43-63 numaralı kutu: Yeşil-mor

IV.kutu, 64-84 numaralı kutu: Mor-kırmızı

Karanlık odada Macbeth Easel (1000 lüks) veya floresan lamba aydınlatması ile veya gün ışığında test uygulanabilir. Renk görme defektinin tipine göre renk çemberinin belirli bölgelerinde defektler oluşmaktadır. Hataların toplam sayısı ve renk

çemberindeki pozisyonu yardımı ile renk görme defektinin tipi ve şiddeti saptanabilmektedir.

Toplam hata skoru 0-16 arasında ise yüksek, 20-100 arasında ise orta derecede (%68), 100'den fazla ise düşük seviyede (%16) renk diskriminasyonundan bahsedilir.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Araştırmamız prospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nde takip edilmekte olan, JME tanısı almış 51 gönüllü hasta grubu ve hastalar ile yaş-cinsiyet uyumlu 32 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların, nöbet sıklıkları ve tipleri, hastalık süreleri, antiepileptik ilaçları ve dozları, nörogörüntüleme bulgularına dair detaylar Epilepsi polikliniği dosya verilerinden elde edildi.

Tüm hastalar ILAE'nin Sınıflama ve Terminoloji Komisyonunca 2010 yılında yayınladığı öneriler doğrultusunda genetik jeneralize epilepsi olarak sınıflandırılmış, nöbet tipi, baskın nöbet tipi, nöbetlerin başladığı yaş ve EEG özellikleri değerlendirilerek JME tanısı almışlardı [65].

Hasta ve kontrol grubuna aynı hekim tarafından tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği testi, yarı lamba biyomikroskopisi, göz içi basıncı ölçümü, gonyoskopi, dilate funduskopik muayene ve refraksiyon uygulandı.

### **Dahil Edilme Kriterleri (Hasta ve Kontrol Grubu)**

1.Hastaların, ILAE (International League Against Epilepsy)' ye göre JME tanısı almış olması

2.Gönüllü olmayı kabul etmiş olması,

3. Oftalmolojik ve Standard Pseudoisochromatic Plates 2 (SPP2) muayenesinin normal olması,

### **Hasta ve Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri;**

1. Hastalar için JME dışındaki diğer epilepsi türleri,
2. Gönüllü olmayı kabul etmemesi
3. Mental retardasyonu olması
4. Kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilecek psikiyatrik, sistemik hastalık, ilaç veya madde kullanımı olması
5. SPP2 muayenesinin anormal olması
6. Anormal oftalmolojik muayene, oküler patoloji (strabismus, nistagmus, retinal patoloji) veya oküler cerrahi öyküsü olması
7. DM, HT gibi görme sistemini etkileyebilecek sistemik hastalığa sahip olması

### **EEG**

Tüm hastalara uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş elektrodlar ile, 4 dakika süreli hiperventilasyon ve 5 dakika süreli intermittant fotik stimülasyon (IFS) içeren 30 dk süreli standart EEG kayıtlaması yapıldı. IFS, loş ışıklı ortamda, hasta dik pozisyonda iken ve eşzamanlı video kaydı ile gerçekleştirildi. Sirküler reflektörlü lamba, hastanın nasyonundan 30 cm uzakta, 0,70 Joule'lik yoğunlukla flaşlar verilerek kullanıldı. IFS uygulaması; ilk 5 sn gözler açık başlanıp, daha sonra gözler kapatılarak yapılmış olup, bir sonraki frekansa geçmeden en az 7 sn beklenmiştir. IFS'da kullanılan frekanslar: 1, 2, 4, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25, 40, 50, 60 Hz, filtreler ise 0.5 ve 70 Hz idi. Her hasta için interiktal EEG bulguları, EEG konusunda deneyimli aynı nörolog tarafından fotoparoksizmal özellik açısından değerlendirildi.

### **FARNSWORTH MUNSELL 100 HUE TESTİ**

Kriterleri karşılayan hasta ve kontrol grubuna ilk renkli görme muayenesi olarak SPP2 testi uygulandı. SPP2 testini hatasız yapan hastalara ve kontrol grubuna FM 100 hue testi uygulanarak total error score (TES) yanısıra, mavi-sarı (M/S) ve

kırmızı-yeşil (K/Y) renkli görme hata skorları hesaplandı. Testler siyah zemin üzerinde, pencere önünde, gün ışığında (saat 12:00 ve 14:00 arası), yaz mevsimi ve sadece güneşli olan günlerde uygulandı. Ayrıca test, sessiz bir ortamda ve süre kısıtlaması olmadan yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun yaptıkları dizilere göre TES, K/Y ve M/S hata skorları tek tek Microsoft Excel'de hesaplanarak sonuçlar tek tek karşılaştırıldı. Fizyoloji uzmanı olan test uygulayıcısı, test yaptığı bireylerin (hasta veya kontrol grubu) hangi gruptan olduğu konusunda kör idi.



## VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Çalışmadan elde edilen veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) programında değerlendirildi ve iki taraflı P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak kaydedildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. İki grup arasındaki klinik verilerin istatistiksel analizi, parametrik veriler için eşleştirilmemiş t-testleri ve parametrik olmayan veriler için Mann Whitney U testi analizi ve kategorik değişkenler için ki-kare / Fisher kesin testi kullanıldı.

Çalışma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onam alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 52 JME hastası ile başlandı ancak, SPP2 testi sonucunda doğuştan kırmızı-yeşil renkli görme bozukluğu saptanan 1 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 51 JME hastasının 36'sı kadın (%70,6) ve 15'i (%29,4) erkek, yaş ortalaması 26,7 idi. Kontrol grubu (n=32), hastalar ile yaş-cinsiyet uyumlu 21'i kadın (%65,6) ve 11'i (%34,4) erkek hastadan oluşuyordu, yaş ortalaması 25,9 idi.

Hastalar, EEG'de fotosensitivite varlığına göre iki gruba ayrıldı. Böylece, fotosensitif JME grubu, fotosensitif olmayan JME grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Fotosensitivite olan hastaların 17'si kadın (%70,8) ve 7'si (%29,2) erkek, yaş ortalaması 28,6 iken, fotosensitivite saptanmayan hastaların 19'u kadın (%70,4) ve 8'i (%29,6) erkek, yaş ortalaması 24,96 idi. Fotosensitif olan hasta grubu, fotosensitif olmayan hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. (sırasıyla p değerleri: 0,252 - 0,948) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Hasta ve Kontrol Grubu-Demografik Veriler

		Hasta FOTOSENSİTİVİTE +		Hasta FOTOSENSİTİVİTE -		Toplam Hasta		Kontrol		P değeri
		n/ort	%/SS	n/ort	%/SS	n/ort	%/SS	n/ort	%/SS	
Cinsiyet	Kadın	17	70,8	19	70,4	36	70,6	21	65,6	0,948
	Erkek	7	29,2	8	29,6	15	29,4	11	34,4	
<b>Toplam</b>		<b>24</b>	<b>47</b>	<b>27</b>	<b>53</b>	<b>51</b>		<b>32</b>		
Yaş (yıl)		<b>28,6</b>	9,1	<b>24,96</b>	6,7	<b>26,7</b>	<b>8.06</b>	<b>25,9</b>	5.4	0,252

Yapılan FM-100 Hue testi sonucu; fotosensitif olan ve olmayan hastalar arasında TES, M/S ve K/Y gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p=0,439-0,380-0,274$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Fotosensitivite ve FM-100 Hue Testi Sonucu İlişkisi

	Hasta FOTOSENSİTİVİTE (+) (n=24)	Hasta FOTOSENSİTİVİTE (-) (n=27)	P değeri
TES	140,00	138,37	0,439
M/S	77,38	73,89	0,380
K/Y	61,04	58,41	0,274

Fotosensitif olan ve olmayan hastaların epilepsi süreleri ile TES, M/S, K/Y renkli görme korelasyonunda anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 3)

**Tablo 3:** Fotosensitivite-Epilepsi Süresi ve FM-100 Hue Testi İlişkisi

		TES	M/S	K/Y
Fotosensitif Hasta (n=24) Epilepsi Süresi	r	0,057	0,122	0,056
	p	0,779	0,544	0,783
Fotosensitif Olmayan Hasta (n=27) Epilepsi Süresi	r	0,114	0,077	0,094
	p	0,594	0,720	0,663

Ancak, JME hastalarında (fotosensitivite varlığından bağımsız) her üç grupta da (TES, M/S, K/Y) renkli görme hata skorları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4)

**Tablo 4:** Hasta Grubu ve Kontrol Grubu FM-100 Hue Testi Karşılaştırılması

	TOPLAM HASTA (n=51)	KONTROL (n=32)	P değeri
TES	139,1373	48,5000	<b>p&lt;0,001</b>
M/S	75,5294	24,7500	<b>p&lt;0,001</b>
K/Y	59,6471	22,5938	<b>p&lt;0,001</b>

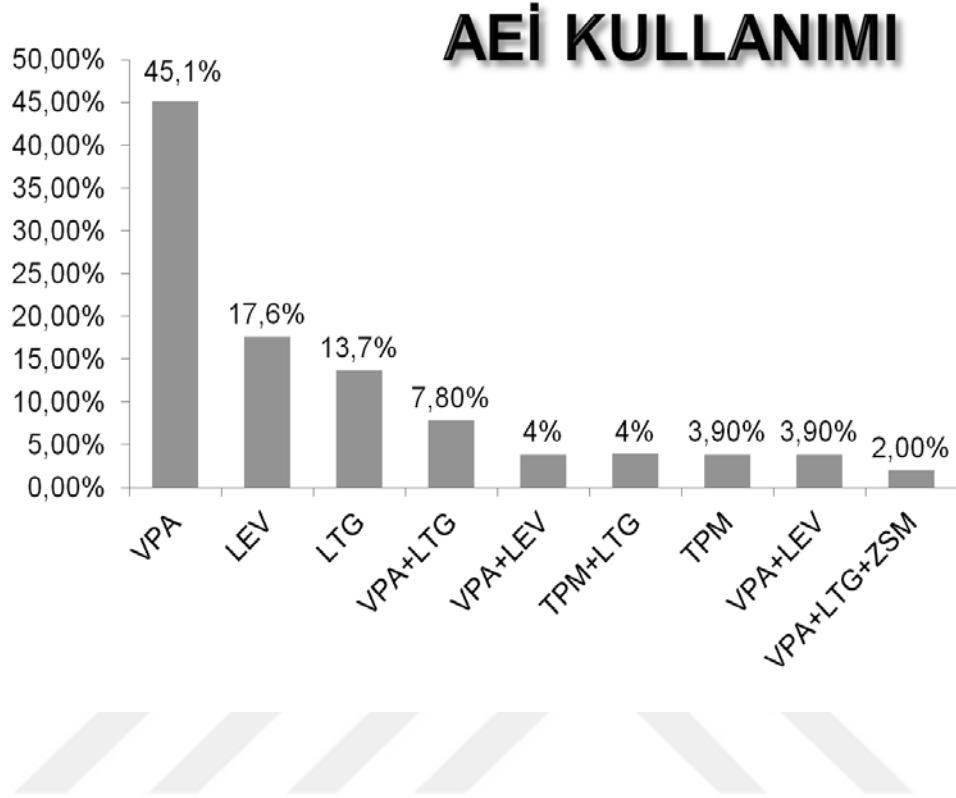
Hasta grubunda özellikle M/S renkli görme bozukluğunun, K/Y renkli görme bozukluğuna göre belirgin kötü olduğu saptandı. ( $p<0,001$ ) (Tablo 5)

**Tablo 5:** Hasta Grubunda M/S ve K/Y Renk Karşılaştırılması

	HASTA GRUBU (n=51)					p
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	
M/S	75,53	62,45	66,00	2,00	367,00	<b>&lt;0,001</b>
K/Y	59,65	51,04	48,00	0,00	282,00	

Hastaların kullandığı AEİ'lara bakıldığında en yüksek oranda VPA ve bunu izleyen LEV, LTG ve politerapi tedavisi aldıkları görüldü (Tablo 6).

**Tablo 6:** Kullanılan AEİ Oranları



Hastaların kullandığı monoterapi çeşitlerine göre TES, M/S, K/Y renkli görme fonksiyonları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p= 0,755-0,742-0,697$ ) (Tablo 7.1)

**Tablo 7.1:** Monoterapi - FM 100 Hue Testi Karşılaştırılması

<b>VPA-LTG-LEV monoterapisi</b>			
	TES	M/S	K/Y
p	0,755	0,742	0,607

Monoterapi şeklinde kullanılan her AEİ ayrı ayrı politerapiler ile karşılaştırıldı ve her üç grupta da anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 7.2 - 7.3 - 7.4)

**Tablo 7.2:** VPA Monoterapisi ile Politerapi Karşılaştırılması

	<b>VPA monoterapi</b>	<b>Politerapi</b>	<b>p</b>
Sayı	23 (45,1%)	9 (17,6%)	
TES	120,5	188,8	0,317
M/S	63,6	109,2	0,225
K/Y	50,65	76,2	0,392

**Tablo 7.3:** LTG Monoterapisi ile Politerapi Karşılaştırılması

	LTG monoterapi	Politerapi	p
Sayı	8 (15,6%)	9 (17,6%)	
TES	142,5	188,8	0,507
M/S	76,75	109,2	0,396
K/Y	64,1	76,2	0,692

**Tablo 7.4:** LEV Monoterapisi ile Politerapi Karşılaştırılması

	LEV monoterapi	Politerapi	p
Sayı	9 (17,6%)	9 (17,6%)	
TES	132	188,8	0,465
M/S	71,4	109,2	0,364
K/Y	59,2	76,2	0,630

Politerapi kullanan hastalarda herhangi bir ilaç etkileşimi sonucu renkli görme fonksiyon bozukluğu gelişme olasılığı açısından, monoterapi ve politerapi alan hastaların kendi aralarında karşılaştırılması sonucu üç grupta da anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 7.5)

**Tablo: 7.5:** Monoterapi - Politerapi Karşılaştırılması

	Monoterapi- toplam	Politerapi	p
Sayı	42 (78,8%)	9 (17,6%)	
TES	128,4	188,8	0,369
M/S	68,3	109,2	0,267
K/Y	56	76,2	0,493

## TARTIŞMA

JME genetik geçişli, sık görülen bir İJE sendromudur. İnteriktal EEG’de jeneralize diken ve/veya çoklu diken (>3Hz) ile karakterize olan özel bir elektroklinik sendromdur [66, 67]. Ayrıca bu hastaların EEG’lerinde yaklaşık %30 oranında FPY görülür [43, 68]. Fotosensitivite, birçok epilepsi sendromunda görülmekle birlikte özellikle İJE’lerde ortaya çıkan ışık stimülasyonuna karşı verilen anormal yanıtıdır [69]. EEG sırasında uygulanan IFS sayesinde fotosensitivite kolaylıkla belirlenebilir. [70, 71]. Ayrıca fotosensitivitenin değişmiş görsel kontrast kontrolü, belirli dalga boyuna artan duyarlılık gibi görme sistemindeki bazı anormalliklerle de karakterize olduğu gösterilmiştir. [1, 2].

İJE’lerde rutin MR çalışmaları her ne kadar normal sonuçlar verse de yapılan çalışmalarda hastaların çoğunun beyinlerinde çeşitli kortikal ve subkortikal distropik nöronların ve çeşitli mikroskobik yapısal anomalilerin varlığı görülmüş ve bu “mikrodisjenezi” olarak ifade edilmiştir [72]. Ayrıca Anyanwu ve Ehiri yaptığı çalışmada fotosensitif epilepsili hastalarda oküler anomaliler tespit etmiş ve bu anormalliklerin görme netliğini etkileyebileceğini söylemişlerdir. [73]. Gömceli ve ark.’larının yaptığı çalışmada ise özellikle JME hastaları incelenmiş ve fotosensitif olan hastalarda solda daha fazla olmak üzere her iki gözde peripapiller retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve koroid tabakada kalınlık artışı ile maküler tabakanın daha ince olduğu gözlenmiştir. Koroid tabakanın gözde retinaya metabolik destek sağlaması ve dış retinal tabakanın kan akımını sağlayan vasküler yapı olması nedeniyle, koroid kalınlığındaki değişikliğin ve bunun sonucunda oluşan metabolik ve vasküler değişikliğin fotosensitivite ile ilişkili olabileceği düşünülerek optik sinirdeki bu mikroyapısal farklılıkların fotosensitivitenin sebebi ya da sonucu olabileceği söylenmiş [74].

Bu çalışmada, halen sınırlı bilgiye sahip olunan fotosensitivite patofizyolojisi ile ilgili bir ipucu elde etmek amacıyla JME hastalarında fotosensitivite ile renkli görme arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmamızda, renkli görmeyi ölçmede oldukça duyarlı ve yaygın olarak kullanılan yöntem olan F-M 100 Hue testini kullandık [64]. Elde ettiğimiz bulgulara

baktığımızda, fotosensitif olan ve olmayan JME'li hasta grupları arasında toplam hata skoru, mavi-sarı ve kırmızı-yeşil renkli görme skorlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak, hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, mavi-sarı renkli görme skoru en fazla olmak üzere her üç alanda da hata skorları hasta grubunda belirgin yüksekti. Literature baktığımızda, bazı AEİ'leri kullanan epilepsi hastalarının renkli görme fonksiyonu F-M 100 Hue testi ile değerlendirilmiş ve bazı anormallikler saptanmıştır [75-79]. A.Verrotti ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, 45 epilepsi hastasının ilaçsız, CBZ veya VPA başlandıktan 1 yıl sonraki renkli görme fonksiyonları, yaş-cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile FM-100 Hue testi yapılarak karşılaştırıldığında, her iki ilaç grubunda da ilaç başlandıktan 1 yıl sonraki dönemde kontrol grubuna göre renkli görme hata skorlarında belirgin bozulma saptanmış. Bu bozulmayı, CBZ'nin voltaj kapılı Na kanal blokajı, VPA'in ise voltaj kapılı Na kanal blokajı ve T tipi Ca kanalı veya GABA reseptör kanallarını inhibisyonu sonucunda ortaya çıkardığı düşünülmüş. Bu AEİ'lerin retina üzerindeki glutamat ve diğer nörotransmitterler üzerine olumsuz bir etki yaptığı ancak bu olumsuz etkinin foto ve bipolar reseptörler üzerinde de ortaya çıkıp çıkmadığının hala net olarak gösterilemediği belirtilmiştir [80]. Bernhard J. ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise CBZ, VPA, CBZ+Vigabatrin (VGB), CBZ+GBP ve CBZ+TPM tedavileri alan epilepsi hastaları karşılaştırıldığında; VPA ve VGB'nin hem mono hem politerapide görme fonksiyonunu diğer AEİ'lara kıyasla belirgin bozduğu görülmüş. Bu bozukluğun, VPA ve VGB'nin GABA'erjik etki mekanizması sonucunda beyinde GABA artışı meydana getirmesi ile ilişkili olduğu speküle edilmiş [81]. Yapılan başka bir çalışmada, 32 sağlıklı gönüllüden 12 kişiye 2000 mg/gün VGB, 10 kişiye 800 mg/gün CBZ ve 10 kişiye de plasebo verilmiş. CBZ verilen hastalarda her iki alanda (mavi-sarı ve kırmızı yeşil), VGB verilen hastalarda ise özellikle mavi renk görme alanında bozukluk saptanmış. CBZ'nin non-spesifik sinaptik inhibisyon nedeni ile her iki grupta bozulmaya neden olduğu, VGB'nin ise yine GABA'erjik inhibisyon sayesinde bu bozukluğa neden olduğu belirtilmiş. Ayrıca mavi görme renk görme bozukluğunun özellikle retina hasarı sonucu olduğu ve böylece VGB'nin GABA'erjik inhibisyon etkisinin retina seviyesinde de ortaya çıktığı öne sürülmüş [82]. Biz de hasta grubumuzdaki etkilenmenin, ilaç kullanımı sonucu ortaya çıkmış olma ihtimali üzerine tüm monoterapi alan hastaları ilk olarak kendi aralarında karşılaştırdık. Daha sonra olası bir ilaç etkileşimi sonucu renkli görme etkilenmesi

ihtimaline karşı, monoterapi olarak kullanılan her ilacı, politerapi alan hastalarla ve en son olarak da monoterapi alan tüm hastalar ile politerapi alan tüm hastalar arasında karşılaştırma yaptık. Ancak hiçbir karşılaştırma da herhangi anlamlı farklılık saptanmadı. Yani çalışmamızda, AEİ çeşidi, mono veya politerapi ile renkli görme hata skoru arasında anlamlı farklılık yoktu. Literatürde LEV kullanımı sonucu böyle bir yan etkinin olmadığını görüyoruz [83]. Çalışmaya dahil olan hastalarımızın %17,4'ü LEV monoterapisi kullanıyordu ve bu hastalarda da renkli görme hata skorları yüksekti. Bu nedenle bu bozukluğun ilaç yan etkisi sonucu ortaya çıkmadığını düşünüyoruz. Sözü edilen çalışmalarda spesifik olarak JME hasta grubu değerlendirilmediğinden bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar saptanmış olabilir.

Hastalar ile kontrol grubu arasındaki yüksek orandaki farklılık, renkli görme bozukluğunun acaba hastalığın kendi patofizyolojisine bağlı oluşan bir sorun olabilir mi? sorusunu akla getirdi. Matthias ve arkadaşlarının yaptığı PET çalışmasında C-11 ile işaretli FMZ'in beyindeki dağılımına bakılmış; İJE'lerde ve JME'de tüm serebral kortekste cBZ/GABA bağlanımının arttığı gösterilmiştir ve bu artış İJE hastalarındaki kortikal hipereksitabilite durumu ve mikrodizgenезinin varlığına bağlanmıştır. JME hastalarında diğer İJE'lerden farklı olarak özellikle frontal lobda cBZ/GABA bağlanımının daha belirgin olduğu görülmüştür [25]. Bir diğer çalışmada 2'si JME olan 15 İJE hastasının Magnetic Resonance-spektroskopi (MR-S) ile değerlendirilmesi sonucunda oksipital lobda artmış GABA seviyesi saptanmıştır. [84]. Hattingen ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada da yine MR-S ile değerlendirilen JME'li hasta grubunda frontal lobda artmış olan GABA ve prekürsörü glutamin konsantrasyonu yanısıra talamusda azalmış GABA ve N-Asetil-Aspartat (NAA) konsantrasyonu saptanmıştır. Frontal lobda artmış olan GABA'nın talamusda azalmış olarak bulunması, bu beyin bölgelerindeki nörotransmisyon defektini ve NAA'ın talamusun gri maddesinde azalmış olması, GABA'erjik nöronların defektini, GABA ve prekürsörü olan glutaminin frontal lobda artmış olması ise talamo-frontal nöronal ağın doğuştan hatalı yapısı ve kortikogenezdeki reseptör sayı veya yapısındaki hatadan dolayı oluşan GABA'erjik nöron yoğunluğu artışı sonucu olduğu düşünülmüştür [85]. Ayrıca Cossette P.'nin yaptığı çalışmalarda JME'de, GABA<sub>A</sub> reseptör geninin subunitini kodlayan GABRA1 genindeki mutasyon gösterilmiştir [86, 87]. Sonuç olarak bütün bu çalışmalar JME hasta grubunda GABA'erjik mekanizmadaki bir disfonksiyondan bahsetmektedir.

GABA aynı zamanda retinadaki major inhibitör nörotransmitterdir ve GABA'erjik iletimin, retinadaki renk kodlamasında yer almakta olduğunu görüyoruz [62]. Santral sinir sisteminde de majör inhibitör olarak görev yapan bu nörotransmitter, retinanın dış tabakasında bulunan horizontal hücrelerden, kalsiyumdan bağımsız bir mekanizma ile salınarak retinal sinyal işleminde önemli bir rol oynar [88]. Ayrıca horizontal hücreler ile koni ve bipolar hücreler arasında iletişimi düzenlediği gösterilmiştir [88].

Yani, GABA'erjik mekanizmalar hem JME patofizyolojisinde hem de renkli görme fizyolojisinde ortak bir yol gibi görünmektedir.



## SONUÇ

Bu çalışmada yola çıkış noktamızdan uzak olsa da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. JME hastalarında fotosensitivite ile renkli görme arasında bir ilişki izlenmemekle birlikte, JME hastalarındaki renkli görme hata skoru kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır. Elde ettiğimiz bulgular ışığında JME hastalarında izlenen renkli görme kusurunun altta yatan nedeninin hastalığın kendi patofizyolojisine bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Sonuç olarak; JME hastalarının patofizyolojisinde yer aldığını düşündüğümüz GABA disfonksiyonunun retina seviyesinde de etkili olması sonucu böyle bir hasar gelişmiş olabileceği kanısındayız.



## KAYNAKLAR

1. Takahashi Y, Fujiwara T, Yagi K, Seino M: Wavelength dependence of photoparoxysmal responses in photosensitive patients with epilepsy. *Epilepsia* 1999, 40 Suppl 4:23-27.
2. Porciatti V, Bonanni P, Fiorentini A, Guerrini R: Lack of cortical contrast gain control in human photosensitive epilepsy. *Nat Neurosci* 2000, 3(3):259-263.
3. Thomas P GP, Gelisse P, Wolf P, J. Roger, Bureau M, Dravet Ch, Tassinari CA. : Juvenil Myoclonic Epilepsy In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* Volume 3rd edition, edn.; 2002: pp:335-355
4. Hilton EJ HS, Betts T.: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989, 30(4):389-399.
5. Jallon P, Latour P: Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005, 46 Suppl 9:10-14.
6. Arzimanoglou A GR, Aicardi J.: Epilepsies with predominantly myoclonic seizures in epilepsy in children. In: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. edn.; 2004: 58-80
7. Gilliam F, Steinhoff BJ, Bittermann HJ, Kuzniecky R, Faught E, Abou-Khalil B: Adult myoclonic epilepsy: a distinct syndrome of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2000, 55(7):1030-1033.
8. Özkara Ç AD: Juvenil Myoklonik Epilepsi. In: *Epilepsi*. edn.; 2004: 312-330
9. Bingöl CA AK, Bora İ, Yeni N, Gürses C: Juvenil Miyoklonik Epilepsi. In: *Epilepsia*. Volume 1. Baskı, edn.: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008.
10. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Wideltiz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, Park MS, Terasaki PI: Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 1988, 31(1):185-192.
11. Kniffin CL: Epilepsy, Myoclonic Juvenile; EJM. In. Edited by OMIM, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh. edn; 2011.
12. AVD-Ee: Myoclonic Epilepsies. In: *Advances in Neurology*. Volume 95, edn.: Philadelphia, Pa. ; London : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

13. Wheless J: Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME). In: *Epilepsy in children and adolescents*. edn. Edited by James W. Wheless DFC, Amy L. McGregor, Philip L. Pearl, Yu-Tze Ng; 2012.
14. Saint-Martin C, Gauvain G, Teodorescu G, Gourfinkel-An I, Fedirko E, Weber YG, Maljevic S, Ernst JP, Garcia-Olivares J, Fahlke C et al: Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mutat* 2009, 30(3):397-405.
15. John M Pellock; Blaise F D Bourgeois; W Edwin Dodson; Douglas R Nordli; Raman Sankar: Idiopathic Generalized Epilepsy of Adolescence. In: *Pediatric epilepsy : diagnosis and therapy*. edn.: New York : Demos Medical Pub.; 2008: 359,360-356.
16. Hirose S: A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy Res* 2006, 70 Suppl 1:S206-217.
17. Zifkin B, Andermann E, Andermann F: Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005, 18(2):147-153.
18. Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL: Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003, 126(Pt 11):2447-2454.
19. Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F: Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003, 44(11):1402-1405.
20. Haki C, Gumustas OG, Bora I, Gumustas AU, Parlak M: Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2007, 16(4):287-295.
21. Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS: Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998, 121 ( Pt 9):1661-1667.
22. Tae WS, Kim SH, Joo EY, Han SJ, Kim IY, Kim SI, Lee JM, Hong SB: Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2008, 255(4):561-566.

23. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS: Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999, 122 ( Pt 11):2101-2108.
24. Tae WS, Hong SB, Joo EY, Han SJ, Cho JW, Seo DW, Lee JM, Kim IY, Byun HS, Kim SI: Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: volumetry and voxel-based morphometry. *Korean J Radiol* 2006, 7(3):162-172.
25. Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Cunningham VJ, Duncan JS: Central benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an [<sup>11</sup>C]flumazenil positron emission tomography study. *Epilepsia* 1997, 38(10):1089-1097.
26. CP P: Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: *The epilepsies; seizures, syndromes and management* First edition edn.: Bladon Medical Publishing, Oxford; 2005: 308 – 320.
27. Serratosa JM WE: Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: *The treatment of epilepsy.* Third edition edn.; 2001: 491 – 450.
28. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, Duron RM, Bailey JN, Lopez-Ruiz M, Ramos-Ramirez R, Leon L, Pineda G, Castroviejo IP et al: Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006, 129(Pt 5):1269-1280.
29. Janz D: The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 1997, 38(1):4-11.
30. da Silva Sousa P, Lin K, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EM: Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2005, 14(5):340-346.
31. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR: Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994, 35(2):285-296.
32. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ: Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77(9):1040-1042.

33. Labate A, Ambrosio R, Gambardella A, Sturniolo M, Pucci F, Quattrone A: Usefulness of a morning routine EEG recording in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2007, 77(1):17-21.
34. Sousa NA, Sousa Pda S, Garzon E, Sakamoto AC, Braga NI, Yacubian EM: [EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005, 63(2B):383-388.
35. Park KI, Lee SK, Chu K, Lee JJ, Kim DW, Nam H: The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2009, 18(2):94-99.
36. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D: Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001, 10(5):374-378.
37. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T: Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991, 32(5):672-676.
38. Atakli D, Sozuer D, Atay T, Baybas S, Arpaci B: Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1998, 7(1):63-66.
39. Sara Zarko Bahar ea: İstemsiz Hareketler. In: *Nöroloji*. Volume 2.Baskı, edn. Edited by A.Emre Öge BB. İstanbul; 2001: 23-29.
40. Karlovassitou-Koniari A, Alexiou D, Angelopoulos P, Armentsoudis P, Dimitrakoudi E, Delithanasis I, Hamlatzis P, Baloyannis S: Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2002, 249(4):396-399.
41. Sundqvist A, Nilsson BY, Tomson T: Valproate monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: dose-related effects on electroencephalographic and other neurophysiologic tests. *Ther Drug Monit* 1999, 21(1):91-96.
42. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C: Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70(2):240-243.
43. Verrotti A, Beccaria F, Fiori F, Montagnini A, Capovilla G: Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Disord* 2012, 14(4):349-362.
44. Doose H, Waltz S: Photosensitivity--genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 1993, 24(5):249-255.

45. Waltz S, Christen HJ, Doose H: The different patterns of the photoparoxysmal response--a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992, 83(2):138-145.
46. Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In Panayiotopoulos CP, Ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management* in. Oxford: Bladon Medical Publishing 2005; s. 455-90. In., edn.
47. Taylor I, Marini C, Johnson MR, Turner S, Berkovic SF, Scheffer IE: Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain* 2004, 127(Pt 8):1878-1886.
48. Lorenz S, Taylor KP, Gehrmann A, Becker T, Muhle H, Gresch M, Tauer U, Sander T, Stephani U: Association of BRD2 polymorphisms with photoparoxysmal response. *Neurosci Lett* 2006, 400(1-2):135-139.
49. Winawer MR, Shinnar S: Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia* 2005, 46 Suppl 10:24-30.
50. Baykan B, GÜRSES C, GÖKYİĞİT A: Epilepsi. In: *Nöroloji*. edn.: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2010.
51. Celesia GG. Visuel evoked responses. In: Owen JH, Davis H (eds). *Evoked Potential Testing: Clinical Applications*, Grune & Stratton, Orlando, 1985, 1-54. In., edn.
52. Dacheux RF, Raviola E. Functional anatomy of the neural retina. In: Albert DM, Jacobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*, 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, 1601-1624.
53. Vardi N, Kaufman DL, Sterling P: Horizontal cells in cat and monkey retina express different isoforms of glutamic acid decarboxylase. *Vis Neurosci* 1994, 11(1):135-142.
54. McMahon DG, Knapp AG, Dowling JE: Horizontal cell gap junctions: single-channel conductance and modulation by dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989, 86(19):7639-7643.
55. Ryan MK, Hendrickson AE: Interplexiform cells in macaque monkey retina. *Exp Eye Res* 1987, 45(1):57-66.

56. Hurvich LM, Jameson D: An opponent-process theory of color vision. *Psychol Rev* 1957, 64, Part 1(6):384-404.
57. Swanson WH, Cohen JM: Color vision. *Ophthalmol Clin North Am* 2003, 16(2):179-203.
58. Sakmar TP. Color Vision. In: Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application* (10th edition). 2003:23;578-85.
59. Birch, J. *Diagnosis of Defective Colour Vision*. Oxford University Press: 1993:13-20. In., edn.
60. Melamud A, Hagstrom S, Traboulsi E: Color vision testing. *Ophthalmic Genet* 2004, 25(3):159-187.
61. Neitz M, Neitz J: Molecular genetics of color vision and color vision defects. *Arch Ophthalmol* 2000, 118(5):691-700.
62. Kuppenova P, Vitanova L, Popova E: GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>C</sub> receptor-mediated modulation of responses to color stimuli: electroretinographic study in the turtle *Emys orbicularis*. *J Neural Transm (Vienna)* 2010, 117(4):431-444.
63. Farnsworth D: The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. *J Opt Soc* 1943, 33(10 ):568-578
64. Kinnear PR, Sahraie A: New Farnsworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5-22 and for age decades 30-70. *Br J Ophthalmol* 2002, 86(12):1408-1411.
65. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW 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(4):676-685.
66. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989, 30(4):389-399.
67. Kim JH, Suh SI, Park SY, Seo WK, Koh I, Koh SB, Seol HY: Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2012, 53(8):1371-1378.

68. Asconape J, Penry JK: Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984, 25(1):108-114.
69. Verrotti A, Tocco AM, Salladini C, Latini G, Chiarelli F: Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *Eur J Neurol* 2005, 12(11):828-841.
70. Rubboli G, Parra J, Seri S, Takahashi T, Thomas P: EEG diagnostic procedures and special investigations in the assessment of photosensitivity. *Epilepsia* 2004, 45 Suppl 1:35-39.
71. Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Magistrelli L, Falletta L, Cantello R: Intermittent photic stimulation affects motor cortex excitability in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2013, 104(1-2):78-83.
72. Meencke HJ, Janz D: Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984, 25(1):8-21.
73. Anyanwu EC, Ehiri J: Ocular defects in photosensitive epilepsy. *ScientificWorldJournal* 2004, 4:159-166.
74. Gomceli YB, Dogan B, Genc F, Uygur E, Turgut Coban D, Erdal A, Kazim Erol M: Optical coherence tomography parameters in patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2016, 35:36-40.
75. Tomson T, Nilsson BY, Levi R: Impaired visual contrast sensitivity in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1988, 45(8):897-900.
76. A. B: Retinale Funktionsstörungen bei Patienten unter antikonvulsiver Therapie. Medical Thesis, University of Tübingen 1991.
77. Bayer A, Thiel HJ, Zrenner E, Paulus W, Ried S, Schmidt D: [Disorders of color perception and increase glare sensitivity in phenytoin and carbamazepine therapy. Ocular side effects of anticonvulsants]. *Nervenarzt* 1995, 66(2):89-96.
78. Bayer A, Thiel HJ, Zrenner E, Paulus W, Ried S, Schmidt D: [Sensitive physiologic perceptual tests for ocular side effects of drugs exemplified by various anticonvulsants]. *Ophthalmologie* 1995, 92(2):182-190.
79. Paulus W, Schwarz G, Steinhoff BJ: The effect of anti-epileptic drugs on visual perception in patients with epilepsy. *Brain* 1996, 119 ( Pt 2):539-549.

80. Verrotti A, Lobefalo L, Priolo T, Rapinese M, Trotta D, Morgese G, Gallenga PE, Chiarelli F: Color vision in epileptic adolescents treated with valproate and carbamazepine. *Seizure* 2004, 13(6):411-417.
81. Steinhoff BJ, Freudenthaler N, Paulus W: The influence of established and new antiepileptic drugs on visual perception. II. A controlled study in patients with epilepsy under long-term antiepileptic medication. *Epilepsy Res* 1997, 29(1):49-58.
82. Mecarelli O, Rinalduzzi S, Accornero N: Changes in color vision after a single dose of vigabatrin or carbamazepine in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 2001, 24(1):23-26.
83. Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JW: Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001, 56(12):1772-1774.
84. Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS: Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003, 61(7):897-902.
85. Hattingen E, Luckerath C, Pellikan S, Vronski D, Roth C, Knake S, Kieslich M, Pilatus U: Frontal and thalamic changes of GABA concentration indicate dysfunction of thalamofrontal networks in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2014, 55(7):1030-1037.
86. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, Carmant L, Verner A, Lu WY et al: Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002, 31(2):184-189.
87. Cossette P: Channelopathies and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2010, 51 Suppl 1:30-32.
88. Xu H, Yang X: GABA enhances short wavelength-sensitive cone input and reduces red cone input to carp L-type horizontal cells. *Brain Res Bull* 2000, 51(6):493-497.