

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN  
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
2. NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Başhekim: Doç. Dr. Erhan Kurt

Klinik Şefi: Doç. Dr. Sevim Baybaş

**DİRENÇLİ TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ VE  
JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA  
GLUTAMİK ASİT DEKARBOKSİLAZ (GAD)  
OTOANTİKOR VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sevilay ELİBİRLİK

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Ayten CEYHAN DİRİCAN

İSTANBUL-2011

T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**TEZ DEĞERLENDİRME FORMU**

ADI SOYADI: DR. SEVİLAY ELİBİRLİK

UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: DİRENÇLİ TEMPORAL LOB EPİLEPSİ VE JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA GLUTAMİK ASİT DEKARBOKSİLAZ (GAD) OTOANTİKOR VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

1-Sayfa Sayısı: : 66  
2-Tablo Sayısı : 14  
3-Şekil Sayısı: : 10  
4-İstatistik Sayısı: : 7  
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 124  
6-Yazı Tertibi :BAŞARILI  
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet :BAŞARILI  
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu :BAŞARILI  
9-Orijinal Olup Olmadığı :ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye  
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ  
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.  
Nöroloji Klinik Şefi  
Sicil No: 29644

Üye  
Doç. Dr. Baki ARPACI  
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.  
Nöroloji Klinik Şefi  
Sicil No: 15169

Üye  
Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ  
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.  
Nöroloji Klinik Şefi  
Sicil No: 17245

Üye  
Doç. Dr. Elifhan KURBAN  
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.  
Nöroloji Klinik Şefi  
Sicil No: 17245



## I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bize her zaman destek olan ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan klinik şefim çok değerli hocam Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a,

Eğitimime katkılarından dolayı sayın hocalarım; 1. Nöroloji Klinik şefi Doç. Dr. Baki ARPACI'ya ve 3. Nöroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ'a

Bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan sevgili şef yardımcımız Uzm. Dr. Fikret AYSAL'a, tezimin oluşum aşamasında fikirlerine başvurduğum sevgili tez danışmanım Uzm. Dr. Ayten C. Dirican'a, hekimliği ve kişiliği ile bizlere örnek olan sevgili uzmanım Dr. Yavuz Altunkaynak'a, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli uzmanlarım Dr. Musa Öztürk, Dr. Hayriye Küçükoğlu, Dr. Belgin Mutluay, Dr. Ayhan Köksal ve Dr. Vedat Sözmen'e

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Uzm. Dr. Latif Alpkan'a, Uzm. Dr. Nezhir Eradamlar'a, Prof. Dr. Mefkür Eraksoy'a, Doç. Dr. Zuhâl Yapıcı'ya ve Doç. Dr. Mustafa Yenigün'e

Hayatı paylaşmaktan büyük keyif aldığım, varlıkları ile beni mutlu eden ve her zaman yanımda olan, canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Nurhak Demir ve Uzm. Dr. Didem Ertorul'a

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve hiç unutmayacağım sevgili asistan arkadaşlarım Burcu Polat, Arzu Türk, Fazilet Hançer, Nesrin Kutlubay, Diğdem Yıldız, Ekim Arslan, Harika Özhan, Özlem Altıokka, Samet Öncel, Burcu Doğan ve birlikte çalıştığımız psikiyatri asistanı arkadaşlarıma

2. Nöroloji servisinin mihenk taşlarından olan, tıbbi sekreterimiz Sevcan Evmez'e, Serap ve Ayşe Hemşire başta olmak üzere tüm servis hemşirelerine ve personelimize, tezimin laboratuvar aşamasında emeği geçen Bülent Bey, Neriman Hanım ve diğer laboratuvar çalışanlarına, Aynur ve Zekiye Hanım başta olmak üzere epilepsi poliklinik çalışanlarına, Elfida Hemşire ve diğer EEG hemşirelerine, EMG, yoğunbakım ve poliklinik hemşirelerine, başta Elvan Hemşire olmak üzere keyifle çalıştığımız acil ekibine,

Ve canım AİLEME

Sonsuz teşekkürler.

## II. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>I.ÖNSÖZ</b> .....	<b>I</b>
<b>II.İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>II</b>
<b>III.ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>IV.ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>V.KISALTMALAR</b> .....	<b>VIII</b>
<b>VI.TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>VII.ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>X</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Tanım .....	3
2.2 Tarihçe .....	3
2.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4 Etyopatogenez.....	4
2.5 Sınıflama .....	6
2.6 Jüvenil Myoklonik Epilepsi (JME).....	9
2.7.Temporal Lob Epilepsisi (TLE) .....	11
2.7.1.Meziyal Temporal Lob Epilepsi (MTLE).....	13
2.7.2 Meziyal Temporal Lob Anatomisi.....	14
2.7.3 Meziyal Temporal Skleroz (MTS) .....	17
2.8 İlaça dirençli epilepside olası mekanizmalar .....	18
2.9.Epilepsi ve İmmünite .....	20
2.9.1-Çocukluk çağı epilepsilerinde immünite.....	21
2.9.2.Otoimmün hastalıklar ve epilepsi .....	22
2.9.3.Diğer epilepsili hasta gruplarındaki immünolojik bulgular .....	23
2.10.GAD Antikorları(anti-GAD) .....	25
2.10.1.Nörolojik hastalıklarda GAD antikorlarının muhtemel rolü.....	26

<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>53</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>

### III. ÖZET

## DİRENÇLİ TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ VE JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA GLUTAMİK ASİT DEKARBOKSİLAZ (GAD) OTOANTİKOR VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

**Dr. Sevilay ELİBİRLİK**

**AMAÇ:** Merkezi sinir sisteminin (MSS) majör nörotransmitteri olan GABA'nın sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi GABAerjik nöronal sitoplazmada ve salgı veziküllerinde bulunur. GAD enzimine karşı gelişen antikor glutamattan inhibitör etkili GABA oluşumunu engeller ve eksitatör olan glutamat miktarının artmasına neden olur. Epilepsi patogeneğinde GAD antikorlarının rolü tam olarak anlaşılamasa da bazı çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsili hastalarda yüksek anti-GAD seviyeleri bildirilmiştir. Bu olgularda immünmodülatuvar tedaviye olumlu yanıtlar alınmıştır. Bu çalışmada anti-GAD antikorlarının dirençli epilepsi etiopatogeneğindeki rolünü araştırmak ve bu fizyopatogeneğ üzerinden, dirençli MTLE'ye yönelik yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla, parsiyel epilepsiler grubundan ilaca dirençli MTLE'li hastalar ile tedaviye iyi yanıtı ile bilinen jeneralize epilepsiler grubundan juvenil myoklonik epilepsili (JME) ve sağlıklı kontrol grubunun serumlarında anti-GAD seviyeleri bakıldı.

**YÖNTEM:** Çalışmaya 1992-2010 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Nöroloji Kliniğı Epilepsi Polikliniğıne başvuran, ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğı) 1989 epileptik sendrom sınıflamasına göre tanı almış 15'i kadın 11'i erkek olmak üzere toplam 26 tedaviye dirençli MTLE, 22'si kadın 6'sı erkek toplam 28 JME ve 16'sı kadın, 10'u erkek toplam 26 sağlıklı kontrol alındı. Tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinin serumlarında anti-GAD düzeyinin belirlenmesinde IRMA (immunoradiometric assay) yöntemi uygulanarak kantitatif olarak çalışıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı.

**BULGULAR:** Serum anti-GAD değerleri MTLE, JME ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. 26 MTLE'li hastaların tümünde anti-GAD düzeyi normal sınırlar içerisinde idi. 28 JME'li hastanın üçünde ve 26 sağlıklı kontrol grubundan bir kişide serum anti-GAD düzeyi pozitif bulundu. Anti-GAD düzeyi ile hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, hastalık süresi, nöbet tipleri, nöbet sıklığı, antiepileptik ilaç kullanım özellikleri, status öyküsü, EEG bulgusu ve JME'li hastalarda ilaca dirençlilik arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

**SONUÇ:** Çalışmamızda anti-GAD düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiş olsa da bu molekülün spesifik epitoplara yönelik yapılacak çalışmaların daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz. Diğer otoantikörlerin de dahil edilerek daha spesifik ve daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışma sonuçlarının epilepsi ve otoimmünite açısından yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, MTLE, JME, anti-GAD

**İletişim Adresi:** Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Nöroloji Kliniği 34147 Bakırköy / İSTANBUL

**e-mail:** sevilay\_elibirlik@hotmail.com

#### IV. ABSTRACT

### INVESTIGATION OF AUTOANTIBODIES AGAINST GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE IN PATIENTS WITH RESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSIES AND JUVENIL MYOCLONIC EPILEPSIES

Dr. Sevilay ELİBİRLİK

**OBJECTIVE:** Glutamic acid decarboxylase (GAD), which is one of the enzymes synthesizing GABA, one of the major neurotransmitter of central nervous system (CNS), is found in GABAergic neuronal cytoplasm and in the secretory vesicles. The antibodies against GAD inhibit the production of GABA, which is an inhibitor and result in the increase of excitatory glutamate. Although the role of GAD antibodies in the pathogenesis of epilepsy is not completely understood, there are some studies that demonstrate high anti-GAD levels in the treatment resistant epilepsy cases. In these cases the positive outcomes were obtained from immunomodulatory treatment regimes. In this study, our objective was to investigate the role of anti-GAD antibodies in the etiopathogenesis of resistant epilepsies and over this etiopathogenesis with the aim of setting strategies for resistant MTLE treatment, we determined the anti-GAD levels in patients with drug resistant MTLE, which is an epilepsy from partial epilepsy group and patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME), which is known with good response to treatment and is from generalized epilepsies and in a control group.

**METHODS:** In our study, all of the cases having admitted to Bakırköy Hospital for Psychiatric Neurological Diseases, 2<sup>nd</sup> Neurology Clinic, Epilepsy Polyclinic between 1992 and 2010, were diagnosed according to ILAE (International League Against Epilepsy) 1989 Epileptic Syndrom Classification, 26 were treatment resistant MTLE cases 15 of them being women and 11 men, 28 were JME cases 22 of them being women and 6 men and 16 healthy women and 10 men formed a control group. The sera from venous blood taken from all subjects was analyzed for anti-GAD levels quantitatively by IRMA (Immunoradiodiagnostic Assay). The data obtained was analysed statistically with NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) program.

**RESULTS:** Serum anti-GAD levels were not different between MTLE, JME and healthy control groups. In all 26 MTLE cases the anti-GAD levels were in normal range. From 26 JME cases in three and in one subject from the control group, anti-GAD was found positive. There was not any statistically meaningful relation between anti-GAD levels and demographic data, medical history, family history, disease duration,

atack types, frequency, antiepileptic drug use characteristics, history of status and EEG findings of cases and in JME patients resistance to drugs.

**CONCLUSION:** Although there was not any statistically important difference in anti-GAD levels between groups in our study, we think that the studies performed for the spesific epitops of that molecule are going to be more meaningful. We think that the studies with more spesific and wider patient series, in which other groups of antibodies are also added will give more enlightening results in aspect of epilepsy and autoimmunity.

**Key Words:** Epilepsy, MTLE, JME, anti-GAD

**Correspondance:** Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Nöroloji Kliniği 34147 Bakırköy / İSTANBUL

**e-mail:** sevilay\_elibirlik@hotmail.com

## V. KISALTMALAR

<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BPN</b>	: Basit parsiyel nöbet
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CA</b>	: Cornu Ammonis
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FK</b>	: Febril konvülziyon
<b>GABA</b>	: Gama amino butirik asit
<b>GAD</b>	: Glutamik asit dekarboksilaz
<b>HS</b>	: Hipokampal skleroz
<b>ILAE</b>	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy)
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immün globulin
<b>JME</b>	: Juvenil miyoklonik epilepsi
<b>JTKN</b>	: Jeneralize tonik klonik nöbet
<b>KPN</b>	: Kompleks parsiyel nöbet
<b>LGS</b>	: Lennox-Gastaut sendromu
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>MTLE</b>	: Meziyal temporal lob epilepsisi
<b>MTS</b>	: Meziyal temporal skleroz
<b>RE</b>	: Rasmussen ensefaliti
<b>SJTKN</b>	: Sekonder jeneralize tonik klonik nöbet
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SPS</b>	: Stiff-person sendromu
<b>TLE</b>	: Temporal lob epilepsisi
<b>WS</b>	: West sendromu

## VI. TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Epileptik Nöbetlerin Klinik Sınıflaması (ILAE 1981)
- Tablo 2:** Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması (ILAE 1989)
- Tablo 3:** TLE’de nöbetlerin lokalizasyonuna göre klinik özellikleri
- Tablo 4:** Hasta gruplarına göre hastalık ve izlem süreleri
- Tablo 5:** Hasta gruplarında özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri
- Tablo 6:** JME grubunda ilaca dirence göre hasta dağılımı
- Tablo 7:** Olgularda anti-GAD değerlerinin dağılımı
- Tablo 8:** Olgularda cinsiyete göre anti-GAD değerlerinin dağılımı
- Tablo 9:** Olgularda yaşa göre anti-GAD değerleri
- Tablo 10:** MTS grubunda febril konvülsiyon, MSS enfeksiyon ve ailede epilepsi Öyküsüne göre anti-GAD değerleri
- Tablo 11:** JME grubunda monoterapi ve ilaca dirençli altgruplarında anti-GAD değerleri
- Tablo 12:** JME grubunda monoterapi ve politerapi altgruplarında anti-GAD değerleri
- Tablo 13:** JME grubunda interiktal EEG bulgularına göre anti-GAD değerleri
- Tablo 14:** MTS’de 2’li ve 2’den fazla AEİ alan hasta gruplarında anti-GAD değerleri

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1 :** Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin dağılımlı
- Şekil 2 :** Meziyal temporal yapılar
- Şekil 3 :** Hipokampal formasyo
- Şekil 4 :**GABA sentezi
- Şekil 5 :** Gruplara göre cinsiyet dağılımlı
- Şekil 6 :** Hasta gruplarında epileptik nöbet tipleri
- Şekil 7 :** Hasta gruplarında devam eden epileptik nöbetlerin sıklığı
- Şekil 8 :** JME grubunda antiepileptik kullanımı
- Şekil 9 :** MTS grubunda MR bulgusu ve status epileptikus yks
- Şekil 10 :** JME'de interiktal EEG bulguları

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; 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).

Parsiyel epilepsiler erişkinde en sık görülen epilepsi türüdür. Parsiyel epilepsilerin de en sık nedeni temporal lob epilepsisi (TLE) olup tüm epilepsilerin %30-50 sini oluşturur. TLE'nin yaklaşık %70'ine hipokampal skleroz eşlik eder ve mezial temporal lob epilepsileri (MTLE) olarak adlandırılır. Bu gruptaki hastaların %75'i ilaca dirençli seyreder (3). Dirençli epilepsi uzun yıllar boyunca antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalıktır (4). Nöbet tipine uygun en az iki standart antiepileptik ile monoterapi veya en az bir kombinasyon tedavisinin, maksimal etkin dozlarda ve yeterli süre (en az 2 yıl) kullanılmasına rağmen nöbetleri devam edenler ilaca dirençli MTLE olarak kabul edilirler (5). İlaça dirençli TLE'yi erken tanımak ve epilepsi cerrahisine yönlendirmek yıllarca süren nöbetleri ve olumsuz sonuçlarını engellemek açısından önemlidir.

Toplumda bu kadar sık rastlanan bir hastalığın etyolojisinin aydınlatılması bilim çevrelerini uzun süre meşgul etmiş ancak etyolojik heterojenite, hastalığın aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Epilepsinin bazı formlarının patogeneğinde özellikle dirençli olanlarda immün mekanizmayla ilgili, henüz netleşmemiş veriler mevcuttur (6).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada epilepsi hastalarında sitokin, immünglobulin, lenfosit, HLA tipleri ve otoantikör değişikliklerine ait sonuçlar bildirilmiştir. Otoimmün hastalıklarla birlikte gözlenen epileptik nöbetlerle otoantikörlerin ilişkisi üzerinde durulan bir diğer konu olmuştur. İmmünmodülatuar

tedavilerin epilepsi nöbetleri üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak epilepsi ve immünite arasında bağ olabileceği vurgulanmıştır.

Buradan yola çıkılarak yapılmış olan çalışmalarda araştırılan immün belirteçlerden biri de glutamat dekarboksilaz (GAD) otoantikoru olmuştur.

Glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA) merkezi sinir sisteminin (MSS) ana nörotransmitterlerindedir. Glutamat MSS'nin majör eksitatör nörotransmitteri iken GABA MSS'de majör inhibitör nörotransmitter olarak rol alır.

Glutamatın GABA'ya dönüştüğü reaksiyonu katalize eden GAD enzimi GABAerjik nöronal sitoplazmada ve salgı veziküllerinde bulunur. GAD enzimine karşı gelişen antikor glutamattan inhibitör etkili GABA oluşumunu engeller ve eksitatör olan glutamat miktarının artmasına neden olur. Epilepsi patogeneğinde GAD antikorlarının rolü tam olarak anlaşılmasa da bazı çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsili hastalarda yüksek anti-GAD seviyeleri bildirilmiştir. Bu olgularda immünmodülatuar tedaviye olumlu yanıtlar alınmıştır. Bu da bize refrakter epilepside altta yatan otoimmün bir patolojinin olabileceğini göstermiştir (7).

Bu çalışmada anti-GAD antikorlarının dirençli epilepsi etiyopatogeneindeki rolünü araştırmak ve bu fizyopatogenez üzerinden, dirençli MTLE'ye yönelik yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla, parsiyel epilepsiler grubundan ilaca dirençli MTLE'li hastalar ile tedaviye daha iyi cevap verdiği bilinen idiyopatik jeneralize epilepsiler grubundan juvenil miyoklonik epilepsili (JME) hastalar ve sağlıklı kişilerin serumlarında anti-GAD seviyeleri ölçümlerinin yapılması ve her üç gruptaki sonuçların değerlendirilmesi planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Epilepsi; beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hipereksitabilite) kaynaklanan klinik bir durumdur. Primer veya sekonder artmış nöronal uyarılabilirlik sonucunda beynin gri maddesinde ani, düzensiz ve yoğun elektrik deşarjı sonucu ortaya çıkan, yineleyen motor, duysal, otonom, bilişsel veya afektif bileşenlerden oluşan, bilinç düzeyinde bozulmanın eşlik edebildiği beyin fonksiyonlarının geri dönüşümlü bozukluğudur (1).

### 2.2 Tarihçe

Epilepsi sözcük olarak Yunanca'da kavramak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelen “epi” (üstünde, üstünden) ve “lipsis” (tutmak, tutup sarsmak) sözcüklerinden gelir. İngilizce'de seizure sözcüğü tutmak, yakalamak anlamına gelen “to seize”, sar'a sözcüğü ise Arapça'da yere vurmak anlamına gelen “sar” yükleminden türemiştir (2). Eski Yunanlılara kadar epileptik hastaların Tanrının gazabına uğramış kişiler olduğu düşünülürdü ve epileptik nöbetlerin sıklığının ay tarafından düzenlendiğine inanılırdı.

İlk kez MÖ 460 yılında Hipokrat, epilepsinin insan oraganizmasından kaynaklandığını belirtmiştir. Epilepsiyle ilgili ilk monograf olan “On the sacred disease” (Kutsal Hastalık Hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye “mal caduque”adını vermiştir (8, 9). Bu kadar eski bir tarihçesi olmasına karşın epilepsinin modern tanımı ilk kez 19.yüzyılın sonlarında İngiliz nörolog J. Hughling Jackson tarafından, “sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı” olarak yapılmıştır (10).

## 2.3 Epidemiyoloji

Beynin en sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin insidansı ve prevalansı birçok çalışmada farklılık gösterir. Bu durum farklı sınıflandırmaların kullanımı; teşhis ve olgu araştırmalarındaki metotların farklılığı ile ilişkilendirilmektedir.

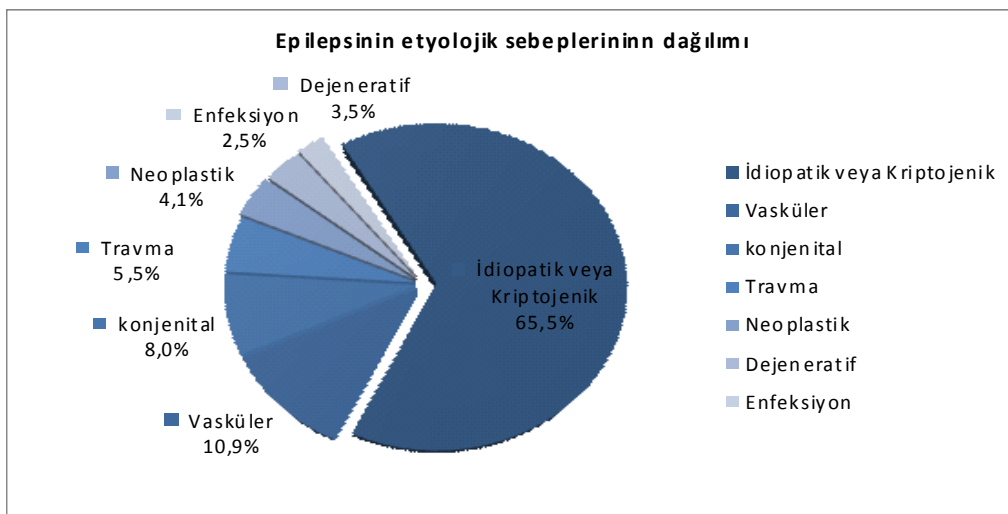
Gelişmiş ülkelerdeki insidansı 20-70/100 000 olup, gelişmekte olan ülkelerde 64-122/ 100 000 oranındadır (11). Öncelikle çocukluk çağı hastalığı olarak bilinen epilepsi insidansı hayatın ilk 20 yılı içinde ve 55 yaşından sonra olmak üzere iki kez pik yapıp bimodal dağılım gösterir (11).

Gelişmiş ülkelerde ortalama epilepsi prevalansı ise 6/1000 olup, gelişmekte olan ülkelerde ortalama 18.5/1000 olarak bildirilmiştir (12).

## 2.4 Etyopatogenezi

Epilepsi hastalarının yaklaşık %50'sinde nöbetlere neden olabilecek nörolojik bir bozukluk saptanmaz. Merkezi sinir sistemi (MSS) patolojisi olmaksızın ortaya çıkan, olası herediter yatkınlık gösteren epilepsiler primer / idiyomatik epilepsiler olarak adlandırılır. Epilepsiler, klinik veya laboratuvar bulgularıyla saptanabilen bir etkenin varlığında sekonder (semptomatik) olarak tanımlanır. Semptomatik olduğu varsayılan ancak sebebin açıkça ortaya konamadığı durumlarda kriptojenik epilepsi tanımı kullanılır (13).

Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin dağılımı

Epilepsi ve nöbetlerin patogeneziye yönelik çalışmalarda ilerlemeler olmasına rağmen, insanlarda epilepsinin hücresel temeli hala aydınlatılamamıştır. Epilepsinin temel patofizyolojisi üzerinde yapılan çalışmalar epileptogeneziye farklı mekanizmaların rol aldığını göstermiştir (14).

Etyolojisi ne olursa olsun epilepsi patofizyolojisini anlamak amacıyla yapılan çalışmalar göstermiştir ki nöbet veya epileptik deşarj sırasında kortikal nöronların membran potansiyelerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Bu duruma “paroksizmal depolarizasyon kayması” denir ve böylece nöronlar gruplar halinde ateşlenir ve etraflarındaki nöronları da benzer şekilde ateşleyebilecek hale gelirler. Bu depolarizasyon kaymasının eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter olan gama amino bütirik asit (GABA) sistemleri arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıktığı düşünölmektedir. Buna ek olarak membranların iyon kanallarındaki bozuklukların da paroksizmal depolarizasyon kaymasının oluşmasında etkili olduğu iddia edilmektedir (13, 14).

Epileptojenik odakta bulunan “pacemaker” hücreler tam olarak bilinmeyen sebeblerle artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler. Odak çevresindeki nöronlar ise hiperpolarizedirler ve odak içerisindeki nöronları baskırlar. Epileptik odakta elektriksel boşalımın yoğunluğu belli bir düzeyi aştıktan sonra çevredeki nöronların baskılayıcı etkisinin üstüne çıkar ve kortiko-kortikal sinaptik bağlantılar yolu ile kortikal ve subkortikal alanlara dağılırlar. Bu sonradan katılan nöronların miktarı tablonun elektroensefalografide (EEG) bir inter iktal dikenle sınırlı kalmasını ya da yeterli miktara ulaşabildiğinde EEG’de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını belirler. Eğer nöbet kontrol edilmezse uyarı interhemisferik yollarla (özellikle bazal ganglialar, talamus ve beyin sapının retiküler çekirdekleri yoluyla) komşu ve karşı kortekse yayılır. Daha sonra nöbetin kaynaklandığı ve yayıldığı beyin bölgesine bağlı özel bulgular ve belirtilerle karakterize nöbetin klinik tablosu ortaya çıkar (13).

## 2. 5 Sınıflama

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) önermiş olduğu ve çalışmamızda da rehber olarak kullanılmış olan 1981 epilepsi nöbet sınıflaması (15) ve 1989 epilepsi sendrom sınıflaması (16) tablo 1 ve 2'de belirtilmiştir.

**Tablo 1:** Epileptik Nöbetlerin Klinik Sınıflaması (ILAE 1981)

<b>I. Parsiyel Nöbetlerin Sınıflaması</b>
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. Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması**

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
<b>III. Sınıflandırılmayan Nöbetler</b>

**Tablo 2:** Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması (ILAE 1989)

<b>I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</b>
A. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi</li><li>2. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi</li><li>3. Primer okuma epilepsisi</li></ol>
B. Semptomatik <ol style="list-style-type: none"><li>1. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow Sendromu)</li><li>2. Temporal lob epilepsi</li><li>3. Frontal lob epilepsi</li><li>4. Parietal lob epilepsi</li><li>5. Oksipital lob epilepsi</li><li>6. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar</li></ol>
C. Kriptojenik

## II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

### A. İdiopatik (yaşa bağılı başlangıç)

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

### B. Kriptojenik veya semptomatik

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

### C. Semptomatik

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

<b>III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler</b>
A. Hem jeneralize ve hem de fokal konvülsiyonlu epilepsiler <ol style="list-style-type: none"><li>1. Yenidoğan konvülsiyonları</li><li>2. Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi</li><li>3. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi</li><li>4. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)</li><li>5. Diğer belirlenemeyen epilepsiler</li></ol>
B. Net jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar
<b>IV. Özel sendromlar</b>
A. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle) <ol style="list-style-type: none"><li>1. Febril konvülsiyonlar</li><li>2. İzole nöbet veya izole status epileptikus</li><li>3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler (alkol, ilaçlar, eklempsi, nonketotik hiperglisemi)</li></ol>

## 2. 6 Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

Miyoklonik atım ilk kez 1867 yılında Helpin tarafından tanımlanmıştır. 1899'da Rabot miyokloni ve epilepsi arasındaki bağlantıyı tariflemiş, 1903'te Lundborg juvenil miyoklonik epilepsiyi intermittan miyoklonik epilepsi şeklinde tanımlayıp progresif miyoklonik epilepsilerden ayırmıştır. Janz ve Christian 1957'de 47 hastalık bir vaka serisinden sendromun ilk ayrıntılı tanımlamasını yapmışlar, Helpin'nin anısına impulsif petit mal olarak isimlendirmişlerdir. JME adını ilk kez 1975 yılında Lund ve arkadaşları kullanmıştır ve sendrom 1989 ILAE'nin epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflamasında idiopatik generalize epilepsilerin arasında yer almıştır. Bu sınıflamadaki kesin tanımı şu şekilde yapılmıştır:

JME; puberte civarında ortaya çıkan, daha çok üst ekstremitelerde gözlenen, bilateral, tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlarla karakterizedir. Kalıtsal olabilir ve cinsiyet farkı gözetmez. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) daha az sıklıkla absanslar eşlik eder. Nöbetler genelde uyandıktan kısa bir süre sonra ve uyku deprivasyonu ile presipite olur. İktal ve interiktal EEG'lerde, hızlı jeneralize, sıklıkla düzensiz diken-dalga ve çoklu diken-dalga aktiviteleri izlenir. Fotosensitivite siktir ve ilaç tedavisine yanıt iyidir (16).

JME epilepsiler içinde oldukça sık karşılaşılan bir formdur. Tüm epilepsi tiplerine bakıldığında %5-10'luk kısmını JME'nin oluşturduğu görülür. İdiopatik jeneralize epilepsi (İJE) hastalarının ise 1/4 veya 1/5'lik oranını oluşturur (17).

JME yaş ile bağlantılı bir sendrom olup 8-26 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. İlk nöbet hastaların %75'inden çoğunda 12-18 yaş arasında, ortalama 14 yaş civarında gözlenir. Miyoklonik sızramalar kızlarda daha erken yaşlarda (12-14 yaş), erkeklerde biraz daha geç yaşlarda (14-16 yaş ) başlamaktadır. Bu fark, kızlarda hormonal gelişmenin erkeklere oranla daha erken olması ile açıklanmaktadır. JTKN'ler miyoklonilerden daha sonra, ortalama 16 yaşında başlamaktadır. Absans eğer varsa genelde ilk başlayan nöbet tipidir, 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 (17).

İlk JTKN'den sonra sendromun kesin tanısının konulabilmesi nadir bir durumdur. Bunun sebepleri arasında, hastaların miyoklonik sızramaları tanımlayamaması veya tanımlanan tek taraflı, asimetric miyoklonik sızramaların adversif başlangıçlı JTKN olarak tanımlanması ve asimetric EEG bulgularının fokal epilepsi olarak yorumlanması sayılabilir. JME hastalarında EEG'nin genellikle normal olması da tanıyı geçiktiren sebepler arasında sayılabilir (18, 19).

Hastaların %80-95'inde JTKN'ler vardır ve genelde hastayı hastaneye getiren ilk şikayettirler. Gün içindeki dağılımı ve tetikleyici faktörleri açısından miyoklonik sızramalarla benzerdirler. JME'nin doğal seyrinde çok sık tekrar etmezler; yılda bir iki kez tekrarlayabilirken bazen ergenlik döneminde birkaç hafta süren kümeler şeklinde karşımıza çıkabilirler.

JME'deki absanslar, basit absans şeklindedir; seyrek ve kısa sürer. Genelde bilincin hafif etkilendiği, kısa bir konsantrasyon kaybı şeklinde izlenir. Ancak bazen konuşmanın hafif bozulduğu veya otomatizmaların eşlik ettiği absans nöbetleri de gözlenebilir (17).

JME'de nöbetleri tetikleyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bunların başında uykusuzluk, kısa ve yetersiz uykudan ani uyandırılma, alkol, stres, yorgunluk, TV-video oyunları, menstruasyon ve göz kapama sayılabilir.

JME tanısı için elektroklinik veriler yeterli iken, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi nörogörüntüleme yöntemleri gerekli değildir ( 17).

Hastaya JME tanısını koyduktan sonra ikinci nöbeti beklemeden hemen tedaviye başlanmalıdır. Tedavide ilk seçilecek ilaç valproattır. Valproat monoterapisi ile %86 oranında nöbet kontrolü sağlanır (20). Yapılan bazı çalışmalarda JME'li hastaların valproata cevap vermeyen tedaviye dirençli alt grubu tanımlanmıştır (21). Klasik antiepileptiklerden fenobarbital ve primidon da tedavi seçenekleri arasındadır (17). JME'de diğer bir etkili ilaç klonezapamdır. Tedavide tek başına önerilmemektedir ancak kontrol altına alınamayan nöbet tipi miyokloni ise ek tedavi olarak başlanabilir (22). Yeni antiepileptik ilaçlardan lamotrijin (23), topiramet (24), ve antimiyoklonik etkisiyle levetirasetam (25) bir seçenek olabilir. Karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, vigabatrin, gabapentin, tiagabinin ise (17, 19, 26) nöbetleri artırabileceği düşünülmektedir.

## **2.7 Temporal Lob Epilepsisi (TLE)**

Erişkinde en sık görülen epilepsi türü olan TLE, ilaç tedavisine dirençli fokal epilepsilerin de en sık nedenidir. Parsiyel nöbetlerin %50'sinden fazlası temporal lob kökenli iken, kompleks parsiyel nöbetlerin %80'i temporal lobdan kaynaklanır. TLE terimi literatürde uzun yıllardan beri kullanılmakta olup 1989 ILAE epilepsi sendrom sınıflamasına göre "lokalizasyonla ilişkili" başlığı altında iki grupta ele alınmıştır (16):

1. Amigdal-hipokampal nöbetlerle olan ve meziyal temporal lob yapılarından kaynaklanan temporal lob epilepsisi (MLTE)
2. Meziyal temporal lob dışında kalan yapılardan kaynaklanan lateral (neokortikal) nöbetlerle birlikte olan temporal lob epilepsisi (NTLE)

Sıklıkla basit parsiyel, kompleks parsiyel, sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler veya bunların bir arada olduğu epileptik nöbetler ile karakterize olan TLE'de lateral temporal neokorteks ve meziyal yapılar arasındaki yaygın karşılıklı bağlantılar nedeniyle her iki bölgeden kaynaklanan nöbetlerin klinik özellikleri birbirine benzer olabilmektedir. Genel olarak TLE'yi akla getiren nöbet semptomları şunlardır (27):

- Otonom ya da psişik semptomlar
- İllüzyon ve sanrılar (en sık görsel)
- Motor durma sonrası tipik oroalimenter otomatizmaların eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbet
- İpsilateral elde otomatizma görülürken, kontrateral elde distonik postür

- İpsilateral elle postiktal burun silme hareketi
- Kompleks auralar ve visseral duyumsama şeklinde uyarıcı semptomlar
- Dismnezi (deja vu, jamais vu), kognitif affektif semptomlar
- Konuşmanın durması, dizartri, afazi gibi konuşma bozuklukları

Nöbet başlangıcı yalnız meziyal yapılarla veya lateral yapılarla sınırlı kalabileceği gibi hem meziyal hem lateral yapıları da içerebilmektedir. Buna göre yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, stereoelektroensefalografi kayıtlarına göre hastaların klinik özelliklerindeki farklar aşağıdaki gibi sıralanmıştır (28):

**Tablo 3:** TLE’de nöbetlerin lokalizasyonuna göre klinik özellikleri

*i. Meziyal yapılardan başlangıçlı nöbet*

- . daha genç yaşta başlangıç, çocuklukta febril nöbet hikayesi, hipokampal skleroz
- . başlangıçta epigastrik duyum, torasik duyum, kollarda yükselen sıcaklık hissi gibi visseroduyusal belirtiler, korku, rüya hali
- . daha uzun nöbet süresi (>1 dakika)
- . iletişim kaybının geç olması
- . geç oroalimenter ve üst ekstremitte otomatizmaları

*ii. Lateral yapılardan başlangıçlı nöbet*

- . daha geç yaşta başlangıç, neokortikal temporal lob nöbeti
- . başlangıçta duyusal illüzyon, hallüsinasyon (daha çok işitsel)
- . iletişimin başlangıçta kaybı
- . nöbetlerin daha kısa sürmesi
- . sekonder jeneralizasyonun sık görülmesi

*iii. Meziyal-lateral yapılardan birlikte başlayan nöbet*

- . başlangıçta visseroduyusal belirtiler (meziyal gruptan biraz daha az)
- . uzun süren nöbetler
- . iletişimin erken kaybı
- . erken oroalimenter, verbal, vokal otomatizmalar

### 2.7.1 Meziyal Temporal Lob Epilepsi (MTLE)

MTLE sıklıkla hipokampal sklerozun (HS) eşlik ettiği, ilaca direncin yüksek oranda görülmesi nedeniyle erken tanı ve erken cerrahi yönlendirmenin önemli olduğu farklı bir başlık olarak epilepsi sendromları arasında ele alınmaktadır.

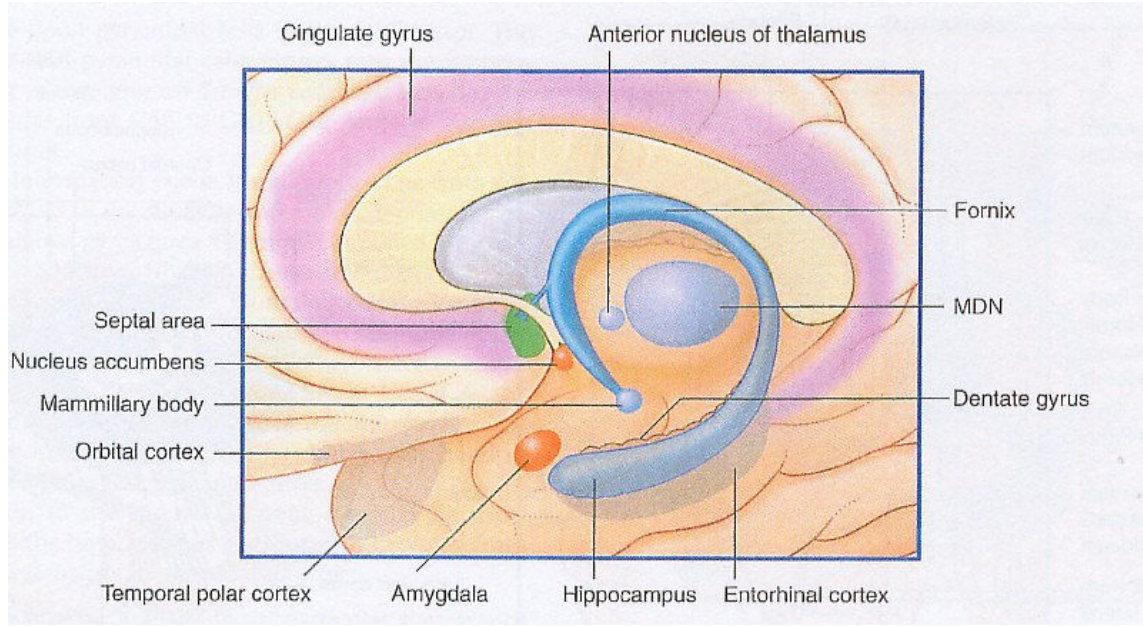
MTLE’de nöbetlerin klinik özellikleri subjektif ve objektif olarak iki grupta ele alınabilir. Subjektif bileşeni oluşturan auralar %90 gibi oldukça yüksek oranda görülürler. En sık epigastrik yükselme hissini eşlik ettiği visseral duyumlar gözlenirken; korku, anksiyete benzeri emosyonel auralar; deja vu / jema vu, depersonalizasyon, otonom bulguların eşlik ettiği auralar da görülebilir. Auralar kompleks parsiyel nöbetlerin (KPN) ilk bulgusu olarak veya izole basit parsiyel nöbetler (BPN) şeklinde meydana gelir. MTLE’nin objektif bulguları ise donakalma, pupiller dilatasyon, dalma ile karakterizedir. Oroalimenter otomatizmalar (dudak şapırdatma, çiğneme) tabloya eşlik edebilir. Nöbet sırasında hasta yanıt vermez. Nöbetler genellikle 1-2 dakika sürer ve postiktal oryantasyon bozukluğu olabilir. Postiktal dönemde öksürme, burun silme daha çok MTLE’ye özgü bulunmuştur. Sekonder jeneralizasyon gösteren nöbetler seyrek (27).

İnteriktal EEG kayıtlarında görülen maksimal amplitüdü bazal ön temporal elektrodalarda görülen keskin dalgalar, keskin ve yavaş dalga kompleksleri tipiktirler. Genellikle unilateral, izole veya bir iki saniyelik ritmik diziler halinde veya bilateral temporal bölgelerde birbirinden bağımsız veya bağımlı epileptiform bileşenler olarak ortaya çıkabilirler. Bunların oluşumu uykuya dalma sırasında veya NREM 1 ve 2’nci evrede kolaylaşır (27). Yüksek rezolüsyonlu, ince kesitli kraniyal MR görüntülemelerinde ise hipokampusta atrofi ve skleroz en sık görülen yapısal bozukluktur (29, 30).

Nöbetler başlangıçta antiepileptik ilaçlarla kontrol edilirken, ileri dönemde tedaviye dirençli hale gelirler. Medikal tedaviye direncin gözlendiği bu grup hastalarda hipokampus ve temporal lobun ön kısmının cerrahi çıkarımı ile %90 nöbet kontrolü sağlanabilmektedir (30, 31, 32).

## 2.7.2 Meziyal Temporal Lob Anatomisi

Limbik sistem ile ilişkili olan meziyal temporal lobun başlıca yapıları hipokampus (cornu Ammonis), parahipokampal girus, unkus ve amigdala'dır. Dentat girus, hipokampus ve parahipokampal girusun birlikte oluşturmuş oldukları fonksiyonel birim hipokampal formasyon olarak isimlendirilir ve temporal lobun inferomeziyal bölgesinde yer alır (33).

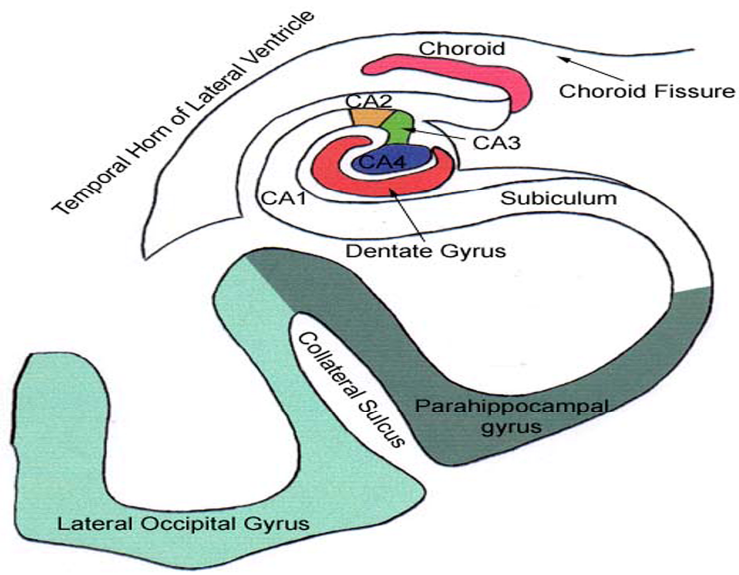


**Şekil 2:** Meziyal temporal yapılar

Hipokampus kelimesi Yunanca kökenli olup ilk kez anatomist Julius Caesar Aranzi tarafından deniz atına benzerliğine atfen kullanılmıştır. Eş anlamlı olarak daha sonra kullanılan Cornu Ammonis ise koçbaşı eski bir Mısır tanrısı olan Amun'a benzerliğinden ötürü cerrah deGarengot tarafından ilk olarak kullanılmıştır.

Hipokampus, temporal korteksin medial bölgesinin lateral karıncığının alt boynuzunun ventral yüzeyini oluşturmak üzere içeri doğru kıvrılmış ve uzamış parçasıdır. Hipokampusun bir ucu amigdaloid çekirdeklerle birleşirken diğer kenarlarından biri temporal lobun ventromedial korteksini oluşturan parahipokampal girus ile kaynaşır. Ön ucu daha geniştir, buraya pes hipokampi adı verilir. Hipokampusun ventriküle bakan üst yüzüne alveus adı verilir. Alveus sinir liflerini içeren ince bir beyaz cevher tabakasıdır. Alveusdan uzanan sinir lifleri hipokampus iç kenarında önden arkaya uzanan ince bir beyaz şerit meydana getirir. Bu yapıya ise fimbria hipokampi adı verilir. Fimbria hipokampi arkaya uzanarak krus forniks olarak devam eder (33).

Hipokampus hücresel yapı ve sinaptik bağlantılar temel alınarak CA1'den CA4'e kadar dört bölgeye ayrılmıştır. CA1 subikulum ile devamlılık göstermektedir. CA2, CA1 ile karşılaştırıldığında piramidal hücreler bakımından daha zengindir. CA1 ve CA2 birlikte uzanarak üst kemeri yapar ve yan karıncıkların alt duvarlarının iç kenarlarını meydana getirirler. CA3 girus dentatusun konveksitesine doğru kıvrılmakta olan hipokampusun genusunda yer alır. Piramidal hücelere ek olarak dentat grüstan gelen “mossy” lifleri olarak isimlendirilen lifler bu bölgede gözlenir. CA4 girus dentatusun hilusu içinde yer alır, piramidal hücelere, mossy lifleri ve büyük miyelinli lifleri içerir .(34)



**Şekil 3:** Hipokampal formasyo

CA1 (Sommer bölgesi) olarak adlandırılan bölge nöbetler, iskemi ve Alzheimer hastalığı ile ilgili değişiklikler gibi hasar oluşturan farklı süreçlere hassas olan bölgedir. CA2 ‘dorsal rezistan’ bölge olarak bilinir. Diğer bölgeler ile karşılaştırıldığında yukarıda belirtilen patolojik süreçlerden nispeten korunması ile tanınır. CA4 (Bratz Sektör) girus dentatusa bitişik olarak yerleşmiştir ve ‘orta yararlanabilirlikte sektör’ olarak bilinir (35).

Dentat girus hipokampusu oluşturan kortikal dokunun büyümeye devam etmesi ile meydana gelir. Dentat girus fimbria ve parahipokampal girus arasındaki boşluğu doldurur. Dentat girusun granüle hücrelerinin aksonlarına “mossy” (yosunsu) lifler denir ve bu lifler CA3 ve CA4 bölgesinin piramidal hüceleri ile bağlantı yaparlar (33).

### 2.7.3 Mezial Temporal Skleroz (MTS)

MTLE sendromu olan hastaların %60-70'inde hipokampal skleroz (HS) en sık karşılaşılan etyolojik neden iken diğer sebepler arasında hamartom, glial tümörler, vasküler malformasyonlar, kortikal gelişimsel anomaliler, travma ve enfeksiyon yer almaktadır (27, 36).

MTS'de hipokampusta hasar olduğu ve bu hasarın TLE belirtilerine neden olduğu ilk kez Bouchet ve Cazauvieilh tarafından 1825 yılında ortaya konmuştur (37). 1880'de Sommer epileptik hastaların hipokampusunda nöral kaybın patolojik değişikliklerini tarif eder. 1889'da Bratz bunlara ek olarak her epilepsi türünün MTS'ye neden olmadığını belirtmiştir (38). MTS terimi 1964'de Falconer ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (39).

MTS etyopatogenezinde önerilen iki büyük teoriden ilki, GABAerjik inhibisyonda azalma, ikincisi ise dentat girustaki yosunsu liflerde olduğu gibi aberran aksonal filizlenmelerin ve sinaptik bağlantıların oluşmasıdır (38). Bugüne kadar elde edilen bilgiler ışığında MTS'nin nöbetlerin hem nedeni hem de sonucu olduğu düşünülmektedir. Hayatın ilk yıllarında geçirilen menenjit ve ensefalit ile febril konvülziyon TLE gelişimi için erken risk faktörleridir (27). Tüm teorilere rağmen MTS etyolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. Bilindiği gibi beyinde en çok iskemiye duyarlı olan alanlar; arteryel sınır bölgeleri (watershed zone), hipokampus (özellikle CA1 ve CA4 bölgeleri), serebellum purkinje hücreleri, serebral korteks üçüncü ve dördüncü tabakalar, bazal ganglionlar (özellikle globus pallidus), talamus (özellikle retiküler çekirdekler) olarak sıralanabilir (40,41). MTS genellikle hipokampusun tümünü tutar. Hipokampusun tek parçasının tutulduğu durumlarda en sık tutulan bölüm gövdedir (42). Hipokampal sklerozda hipokampustaki piramidal hücrelerin yerini glia hücrelerinden oluşan skar dokusu kaplamakta olup, genellikle CA1 bölgesinde görülür. Epilepsi nöbetleri sırasında oluşan iskemi yanında global iskemi ya da hipoglisemi de bu duruma neden olabilir. MTS'de hipokampusun CA1, CA3, CA4 bölgelerinde nöron kaybı ve gliosis izlenirken; CA2, subikulum ve dentat girusun göreceli olarak korunması dikkati çeker. Ancak ciddi olgularda tüm hipokampal bölgeler, dentat girus, amigdala ve parahipokampal girus da tutulabilir (43). Daha ilerlemiş olgularda forniks ve mamiller cisim atrofik olabilir (44).

Patolojik görünüm geniş gliosis ve nöron kaybından, hafif derecede endfolium sklerozise kadar geniş bir yelpaze gösterebilir. Sonuçta sert ve büzülmuş bir

hipokampus ortaya çıkar. Otopsi çalışmaları patolojinin sıklıkla iki taraflı olduğunu göstermektedir. Ancak çoğu olguda bir taraf daha fazla etkilenir.

## **2.8 İlaça dirençli epilepside olası mekanizmalar**

Epilepsi hastalarının yaklaşık olarak %30'unda antiepileptik ilaç tedavisi ile istenilen başarı elde edilememektedir (45, 46). Medikal tedaviye dirençli epilepsi giderek farklı bir kavram olarak ele alınmaktadır. Uzun süreli ve yüksek doz antiepileptik kullanımının getirdiği medikal sorunlar, kontrol altına alınamayan epileptik nöbetlerin yarattığı sosyal kısıtlanma, kognitif performansta bozulma, artmış intihar ve ani ölüm riski ilaca dirençli epileptik hastalarda karşı karşıya gelinen diğer sorunlardır (45, 47).

İlaça dirençli epilepside dikkat edilmesi gereken en önemli nokta tanısal doğruluktur. Non-epileptik nöbetlerin epilepsi nöbeti olarak ele alınması, epilepsi tipinin ve buna bağlı olarak ilaç seçiminin doğru yapılmamış olması, antiepileptik dozunun uygun olmaması, hastanın ilaç kullanımı ve yaşam tarzı açısından uyumunun yetersiz olması, yanlışlıkla ilaca dirençli epilepsi tanısı konulmasına neden olabileceği için tanı konulurken bu faktörlerin de göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir (48).

İlaça dirençli epilepsi için kabul edilmiş tek bir tanım mevcut değildir. Tanımlar nöbet ve sendrom tipine ve tanımın kullanım amacına göre değişkenlik göstermektedir. En az bir standart antiepileptik ilaç ile uygun serum konsantrasyonu sağlanmış olmasına rağmen hastanın nöbet geçirmesi dirençli epilepsi olarak kabul edilebildiği gibi; uzun yıllar boyunca antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmesi gereken bir kronik hastalık olarak da tanımlanabilmektedir (46, 4). Amerika Birleşik Devletleri Epilepsi Merkezleri Birliğinin tanımlamasına göre ise epilepsi merkezinde 12 ay takibe rağmen nöbetlerin kontrol altına alınmamış olması dirençlilik olarak kabul edilmektedir (4). Kimi çalışmalarda ilaca dirençli epilepsi yeterli tedaviye rağmen ayda bir veya daha fazla nöbetin gözlenmesi olarak kabul edilmiştir (49). Yaygın olarak ise iki antiepileptik ilacın monoterapide tolere edilen maksimal dozlarda kullanılmış olmasına rağmen hastanın nöbetsizliğinin bir yıl süre ile sürdürememesi dirençli epilepsi demek için asgari kriter olarak kabul edilmektedir.

İlaca direnç üç farklı paternde gözlenebilir. Çoğu hastada ilaca dirençlilik hastalığın başından itibaren mevcutken, bir diğer grupta hastalık sürecinin ilerleyen dönemlerinde karşımıza çıkabilir. Üçüncü bir grup hastada ise ilaca dirençlilik hastalığın seyri veya tedavisi sürecinde sönme gösterir (46, 50).

İlaca direnç bakımından epilepsinin kötü prognostik faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (45, 46, 47, 48):

1. erken başlangıç yaşı
2. tedavi başlamadan önce nöbet sıklığının fazla olması
3. ilk veya ikinci antiepileptik ilaca yanıtın yeterli olmaması
4. birden fazla tipte nöbetlerin olması
5. kognitif dizabilitenin eşlik etmesi
6. status epileptikus öyküsünün varlığı
7. kafa travması, doğum travması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu gibi uzak semptomatik etyolojik faktörlerin varlığı

İlaca direnç mekanizmasına yönelik iki temel hipotez kabul edilmektedir. Bunlardan biri “hedef” (target) hipotezi, diğeri “çoklu ilaç-taşıyıcı (multidrug-transporter)” hipotezidir (48, 50). Hedef hipotezine göre beyinde antiepileptik ilaç hedeflerinde intrinsik veya edinilmiş değişiklikler aracılığıyla ilaca direnç geliştiği varsayılırken; çoklu-ilaç taşıyıcı hipotezinde ise kan-beyin bariyerindeki çoklu-ilaç taşıyıcılarının intrinsik veya edinilmiş overekspresyonunun beyine antiepileptik ilaçların alımını sınırlandırarak hedefe ulaşmalarının engellendiği varsayılmaktadır (4, 50).

Beyinde antiepileptiklerin iyon kanalları; nörotransmitter reseptörleri; nörotransmitter taşıyıcıları; nörotransmitterlerin hücre içine alımı, hücre dışına salınımı ve metabolizması ile ilişkili enzimler gibi bir veya birden fazla hedef molekülleri mevcuttur. Antiepileptikler voltaj-kapılı iyon kanallarını (sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları) modüle ederek; sinaptik inhibisyonu arttırarak ( gama amino bütirik asit (GABA) aracılıklı) veya sinaptik eksitasyonu azalatarak (glutamat reseptör blokajı) etkilerini gösterirler. Ancak aynı etki mekanizması kategorisinde yer alan ilaçların

klirik olarak aynı etkinlikte olmaması diğer hücresele ve moleküler hedeflerin de olabileceğini düşündürmektedir (50).

Kan-beyin bariyeri ve kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyeri beyne hidrofilik ilaçların serbest diffüzyonunu oldukça etkili bir biçimde engellemektedirler. Ancak kimi yağda çözünür ilaçların da beyin permeabilitesinin düşük olması kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeri üzerine yerleşmiş olan ilacı dışarı atan taşıyıcıların varlığını düşündürmüştür. Buna yönelik yapılan araştırmalarla ilk tanımlanmış olan bir adenosin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı olan P-glikoprotein (Pgp) (MDR1) olmuştur. Takiben çoklu ilaç dirençle ilişkili protein (MRP) ve meme kanseri- direnç proteini (BCRP) keşfedilmiştir. Medikal tedaviye dirençli hastaların epileptik beyin dokularıyla yapılan çalışmalarda da Pgp ve MRP gibi çoklu ilaç taşıyıcılarının overekspresyonu gösterilmiştir (4,50,51). Yine yapılan çalışmalar bu taşıyıcıların nonepileptik beyin dokularındaki ekspresyonunun normal olduğunu göstermiştir. Ancak bütün antiepileptikler bu taşıyıcılar için substrat değilken yine de ilaç direncinin gözlenmesi bu mekanizmanın tek başına ve her zaman ilaca dirençliliği açıklamada yeterli olmadığını gösterir. Yapılan çalışmalar ve 2009 yılında yayınlanmış olan bir meta analiz de MDR1 genotipi ile ilaca dirençlilik arasında bir bağlantı olmadığını vurgulamıştır (52,53).

Yukarıda açıklanmaya çalışılan temel iki hipoteze ek olarak gen polimorfizmi ve kalıtsal mutasyonlar gibi genetik faktörlerin; yapısal beyin değişiklikleri ve/veya bağlantı değişikliklerinin; nöbet etiyolojisi ve hastalık progresyonunun; ilaç etkinliğinin kaybının (tolerans) ve otoimmunitenin de ilaca dirençlilikte rol oynayabileceği düşünölmektedir (50, 54).

## **2.9 Epilepsi ve İmmünite**

İmmün sistem ve ilişkili enflamatuvar yanıtlar organizmanın enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz ajanlardan korunması ve ortaya çıkmış hasarların tamirinde önemli bir role sahiptir. İmmün sistem bu görevini doğal veya edinilmiş bağışıklık sistemleri aracılığı ile yerine getirir. Doğal bağışıklık sisteminde monosit/makrofaj ve mikroglia gibi fagositik hücreler rol alırken, B ve T lenfosit hücreleri edinilmiş bağışıklıkta esas hücrelerdir. Her iki bağışıklık sistemi arasındaki iletişim ise direkt hücreler arası ilişki veya sitokinler aracılığı ile sağlanır. Santral sinir sistemi kan beyin bariyerinin varlığı,

konvansiyonel lenfatik drenaj sisteminin olmaması, monosit/lenfositlerin daha az oranda mevcut olması nedeniyle bugüne kadar immünolojik olarak ayrıcalıklı bir alan olarak düşünülmekte iken artık immün spesifik bir merkez olarak ele alınmaktadır (55)

Epilepsi ve immünite arasındaki bağlantı ilk olarak antiepileptik ilaçların immünsüpresif etkileri ile gündeme gelmiştir. Zamanla özellikle tedaviye dirençli epilepsiler ve bazı katastrofik epilepsi sendromlarında hem etyolojik inceleme amacıyla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler hem immünmodülatuar tedavilerle elde edilen olumlu yanıtlar epilepside immüniteye dikkati yöneltmiştir. Bugün için epilepsi ve immünolojik mekanizmalara yönelik veriler temel üç alanda elde edilmektedir:

1. çocukluk çağı epilepsilerinde immünite
2. otoimmün hastalıklar ve epilepsiler
3. diğer epilepsili hasta gruplarındaki immünolojik bulgular

### **2.9.1 Çocukluk çağı epilepsilerinde immünite:**

Çocukluk çağı epilepsilerinden Rasmussen ensefaliti, West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu, Landau-Kleffner sendromu immünite yönünden en çok dikkati çeken durumlar olmuşlardır.

a. Rasmussen ensefaliti (RE): Çocukluk döneminde başlayan, tedaviye dirençli nöbetler, ilerleyici nörolojik defisit ve kognitif işlevlerde bozulma ile karakterize serebral hemisferde kortikal hasarın görüldüğü nadir bir hastalıktır. Perivasküler alanda lenfosit birikimi, mikroglial proliferasyon ve nodül formasyonu, gliozis, nöronofaji ve nöron kaybı karakteristik histopatolojik bulgularıdır (56) . RE'li kimi hastaların serumlarında glutamat resptörlerinde GluR3 alt tipine yönelik antikörlerin saptanmış olması; deneysel hayvan çalışmalarında GluR3 proteinin ekstrasellüler parçası ile immünize edilmiş tavşanların bazılarında anti-GluR3 antikörlerin gelişmesi ile birlikte epileptik nöbetlerin ve insan RE histopatolojisine benzer inflamatuvar değişikliklerin gözlenmesi bu hastalıkta immüniteyi destekleyen veriler olmuştur (57). RE'li hastaların beyin kortekslerinde IgG ve kompleman immün reaktivitesinin varlığının, hayvan çalışmalarında GluR3 antikörlerinin immünglobulin G-bağlı kompleman aracılı nöronal

hasara yol açtığıının gösterilmesi RE'de immünitinin rolünü desteklemiştir (58,59). Kortikosteroid, plazma değişimi, IVIG ve intraventriküler alfa interferon gibi immünmodülatuvar tedavilerle kimi hastalarda yanıt alınması da RE ve immünite arasındaki bağı desteklemektedir (60,61,62).

b. Landau-Kleffner Sendromu (LKS): Çocukluk çağında görülen edinilmiş dil fonksiyonlarında kayıp, epileptik nöbetler ve yavaş dalga uykusunda sürekli elektriksel boşalmalar ile karakterizedir. Beyin endotel hücrelerine ve nöronal nükleer proteinlerine yönelik antikörlerin kimi çalışmalarda gösterilmiş olması ve kortikosteroid ve IVIG tedavisine yanıt elde edilen vakaların bildirilmiş olması, immünitinin bu sendromda rol oynayabileceğinin verileri olarak ele alınmaktadır (47, 63).

c. West sendromu ve Lennox Gastaut Sendromu (LGS): West sendromu ve LGS farklı klinik fenotipler olsa da her ikisi multipl jeneralize/fokal nöbetler ve gelişim geriliği ile karakterize, süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi epilepsi sendromlarıdır Her iki sendromda altta yatan bir çok sebep olabilir de tam olarak mekanizmaları anlaşılmamıştır. (47). Kortikotropin ve kortikosteroid tedavi ile elde edilen olumlu klinik yanıtlar immün patolojiyi destekleyen veriler olarak ele alınmaktadır (47,56,6). LGS hastalarında serum IgG seviyelerinin yüksek saptanmış olması yine immüniteyi destekleyen diğer bir bulgu olarak kabul edilmektedir (64).

## **2.9.2 Otoimmün hastalıklar ve epilepsi**

a. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE): SLE'de epilepsi insidansı %5-10'dur (65). Epileptik nöbetler herhangi bir tipte olabilir ve genellikle antiepileptik tedaviye yanıtları iyidir. Nöbetler, SLE'nin klinik belirtileri başlamadan yıllar önce de görülebileceği gibi, SLE'nin klinik başlangıcından sonra da tabloya eklenebilir. İmmün aracılıklı nöronal hasar ( nöral antijenlerle çarpaz reaksiyona giren antinükleer antikörlerin etkisiyle, antinöral antikörlerin direkt etkisiyle veya immün kompleksler aracılığı ile gelişen vaskülit yoluyla); trombotik olaylara sekonder gelişen serebral vaskülopati; hipertansif ensefalopati ve renal yetmezlik; metabolik bozukluklar veya enfeksiyonlar SLE ile ilişkili nöbetlerin altta yatan sebebi olabilmektedir (56,65). İmmün mekanizmaların rolü düşünüldüğünde ise antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagulanı ve antifosfolipid sendromu olan SLE'li hastalarda nöbetlerin daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (66,67) Bir diğer çalışmada ise anti-DNA antikörlerinin NMDA

reseptörleri ile çapraz reaksiyona girerek nöronal apoptoza yol açtığı ve BOS örneğinde anti-DNA antikoru saptandığı bildirilmiştir (68).

b. Hashimoto ensefalopatisi: Otoimmün tiroidit olan Hashimoto hastalığının nadir bir komplikasyonu olan Hashimoto ensefalopatisinde fokal veya jeneralize nöbetler, konfüzyon ve/veya halüsinasyonlar klinik görünümde mevcuttur. Kortikosteroide yanıtı olması ve intratekal antikorların varlığı immün kökenine dair veriler olarak kabul edilmektedir (56,69).

c. Stiff-Person Sendromu (SPS): Progresif kas spazmları ve rijiditesi ile karakterize, idiyomatik veya paraneoplastik nörolojik bir hastalık olarak ortaya çıkan nadir bir durumdur. İdiyomatik hastaların %60'ında glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları pozitif saptanırken bunun %80'i BOS'ta mevcuttur. SPS hastaların yaklaşık %10'unda epilepsinin mevcut olduğu bildirilmektedir (70). Epilepsi ve SPS birlikteliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların tümünde GAD antikor pozitifliği tespit edilmiştir (70). Kortikosteroid, IVIG ve plazmaferez gibi immünmodülatuar tedavilerle belirgin klinik yanıt elde edilmesi anti-GAD antikoru aracılıklı immünitenin rolünü desteklemektedir (71,72,73).

### **2.9.3 Diğer epilepsili hasta gruplarındaki immünolojik bulgular**

a. Serum immünglobulinleri: Bir çok çalışmada epileptik hastalarda bir veya daha fazla immünglobulin (Ig) alt tipinde anormallik olduğu bildirilmektedir. Muhtemel, epileptik sendrom, nöbet başlangıç yaşı, kullanılmakta olan antiepileptik açısından hasta popülasyonunun heterojen olmasına bağlı bu çalışmaların verileri çelişki göstermektedir. Antiepileptik kullanımına bağlı immün değişikliklerin başta fenitoin olmak üzere karbamazepin, zonisamid ve valproad ile ilişkisi yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (74,75,76, 77).

b. Dolaşan lenfositler: Bir çalışmada fokal epileptik nöbetleri olan hastaların, birinci derece yakınlarına kıyasla CD8 T hücre sayısının daha fazla, CD4 T hücre sayısının daha az olduğu gösterilmiştir (78).

c. HLA tipleri: Fokal epileptik hastalarda HLA tiplerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmişken (78) , West sendromlu hastalarda DRw52 sıklığı (79), kriptojenik LGS

hastalarında DR5 sıklığı (80) artmış olarak bulunmuştur. Hipokampal sklerozlu meziyal temporal lob epilepsili hastalarla yapılan bir çalışmada HLA-DQ2, -DR4 ve -DR7 ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır (81).

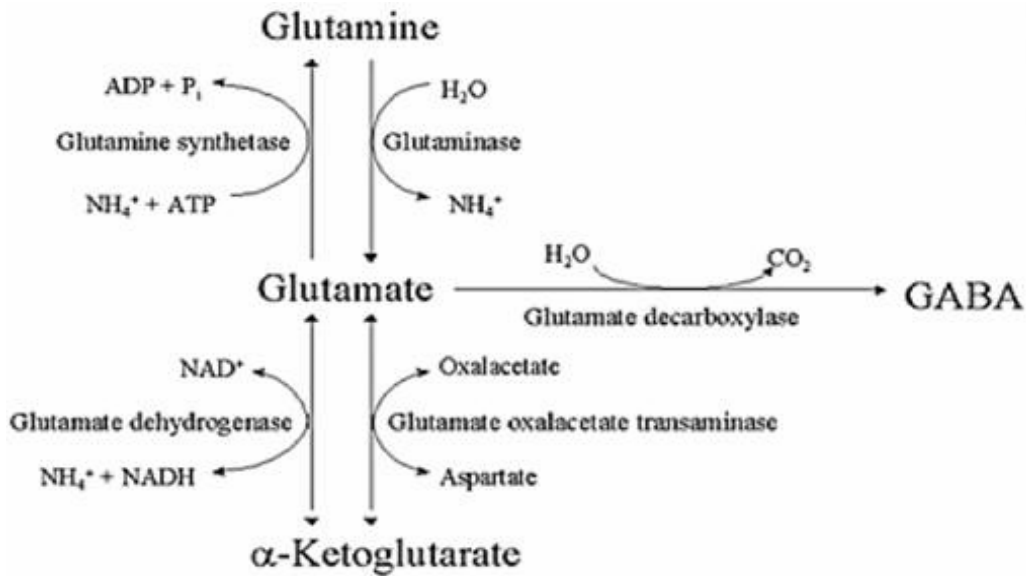
d. Otoantikolar: RE, SPS ve SLE dolaşan antikolarla ilişkili hastalıklar olduğu ve bu hastalıklarla epilepsi ilişkisi yukarıdaki kısımda gözden geçirilmiştir. Diğer otoimmün hastalığı olmayan epileptik hastalarda Peltola ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada hastalarda GAD antikolarını göstermişlerdir (49). Sinaptik membran bileşeni olan gangliosidlere karşı oluşan anti-GM1'in epileptojen olduğu deneysel hayvan çalışmalarında da ortaya konmuştur (82). Bu antikoların GABA inhibitör sistemi üzerinde etki ederek konvulsan etki gösterdiği bildirilmiştir. Kompleks parsiyel karakterde nöbetleri olan ve tedaviye dirençli olan epilepsili bir grup hasta ile dizayn edilmiş bir çalışmada %6,25 oranında serum anti-GM1 pozitifliği saptanmıştır. Hastaların ikisinde denenmiş olan IVIG tedavisiyle nöbetlerin sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir (83).

e. Sitokinler: Deneysel hayvan modellerinde proinflamatuvar sitokinler ve epileptik nöbetler arasındaki ilişki bir çok çalışmada vurgulanmıştır. Tetiklenmiş limbik nöbetlerin ilk 24 saatinde hipokampal IL-1, IL-1Ra, IL-6 ve TNF- $\alpha$  mRNA'nın arttığı (84); lokal IL-1 $\beta$  ve sistemik TNF- $\alpha$  uygulaması ile nöbet süresinin uzadığı deneysel olarak gösterilmiştir (84). Yakın zamanda nöbet geçirmiş olan epileptik hastalarla yapılan başka bir çalışmada BOS IL-6 düzeyi yüksek bulunmuştur (85). Dirençli temporal lob hastaların otopsi materyallerinde, nörolojik olarak sağlam kontrollere kıyasla IL-1 $\alpha$  immünreaktif mikroglia hücrelerinin belirgin olarak fazla olduğu tespit edilmiştir (86). Bir çalışmada epileptik hastalarda kontrollere göre IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1 $\alpha$  seviyelerinde (87); diğer bir çalışmada WS'li hastalarda kontrollere göre IL-2, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde (88) yükseklik saptanmıştır. Temporal lob ve ekstratemporal lob epilepsili hastalarla yapılan bir çalışmada ise temporal lob epilepsili hastalarda IL-6 konsantrasyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür (89). Hipokampal sklerozlu temporal lob epilepsili hastalarla yapılan bir diğer çalışmada ise IL-1 $\beta$  aşırı üretimi ile ilişkili gibi görünen IL-1 $\beta$ -511\*2 polimorfizmi görülmüştür (90). Kullanılmakta olunan antiepileptiklerin serum sitokin profilinde yapabileceği değişiklikler de göz önüne alındığında epilepsi ile sitokinler arasındaki ilişkinin çok yönlü olarak değerlendirilmesi gerektiği açıktır (91,92).

## 2.10 GAD Antikorları (anti-GAD)

Nöral antijenlere karşı oluşan antikorlar genellikle paraneoplastik nörolojik hastalığı olan hastaların serum veya beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde saptanır. Bu anti-nöral antikorlardan biri de kronik serebellar ataksi, stiff-person sendromu, palatal miyoklonus ve ilaca dirençli epilepsiler gibi merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün kökenli diğer hastalıklarında da gösterilmiş olan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorudur (49,93,94,95, 96).

GAD enzimi; glutamatın, merkezi sinir sisteminin majör inhibitör nörotransmitterlerinden biri olan gama amino bütirik asite (GABA) dönüşümünü katalize eder (7).Şekil4



Şekil 4 : GABA sentezi

GAD, GABA'eriik nöronal sitoplazmada ve salgı veziküllerinde bulunduğu gibi pankreas beta hücreleri, testis, fallop tüpleri, karaciğer, böbrek ve adrenal bezlerden de salınır. Memelilerde GAD'ın kromozom 10 ve 2'de lokalize *Gad1* ve *Gad2* adı verilen iki farklı gen tarafından kodlanan, GAD67 ve GAD65 izoformu mevcuttur (97). GAD proteinleri çözünür moleküller halinde sentezlenir. Sadece GAD-65 NH2 terminal ucunda modifiye olur ve GABA vezikül membranına bağlanır. GAD-65 ve 67 proteinlerinin orta ve karboksilik kısımları benzerdir, ama amino terminalleri belirgin farklıdır. Bu yüzden farklı intrasellüler bölgeleri tanırlar. Tüm izoformlar MSS'de

tanımlanmıştır. Ancak GAD65 sinir uçlarında daha baskındır. Pankreatik hücrelerde ise yalnızca GAD65 mevcuttur (7).

GAD antikorları ilk kez 1988 de' deSolimena ve arkadaşları tarafından SPS ve epilepsisi olan bir hastada tanımlanmıştır. SPS'li hastalarda GAD antikorlarının (anti-GAD) keşfi sonrası; Baekkeskov ve arkadaşları bu antikorları nörolojik bozukluğu olmayan tip1 diabetes mellituslu (DM) hastaların serumlarında bulmuşlardır. Anti-GAD hastaların serumlarında bulunduğundan beri otoimmün diyabet markeri olarak değerlendirilmektedir. Ancak SPS'de mevcut olan GAD antikorları DM'den farklı olarak GAD epitoplarını lineer formda tanırlar ve anti-GAD titreleri diabetik hastalara göre, nörolojik hastalarda daha yüksek bulunmaktadır (7).

Anti-GAD'ı saptamak amacıyla immünohistokimya, Western-Blot, radyoimmünassay, ELISA, immüno-presipitasyon ve radiobinding analizi gibi değişik metodlar geliştirilmiştir. Bu güne kadar, bunların tanınması için immünohistokimya ve radyoimmünassay klinik pratikte en güvenilir yöntemler olmuştur (7).

### **2.10.1 Nörolojik hastalıklarda GAD antikorlarının muhtemel rolü**

Nörolojik hastalıklarda anti-GAD'ın rolü hala net değildir ve deneysel modellerin yokluğu patogenetik rolünün araştırılmasını zorlaştırmaktadır. GAD'a karşı gelişen humoral immün yanıtın, sinir terminalinde GABA sentezini azaltarak ya da GABA ekzositozunu engelleyerek GABA'erjik sinaptik iletinin fonksiyonel bozukluğuna neden olduğu varsayılmaktadır (98). Benzodiazepin uygulamasından sonraki klinik düzelme gözlenmesi GABAerjik bozukluğu destekleyen bulgudur. Yine yapılan çalışmalarda SPS hastalarında, intratekal antikor üretiminin saptanması; hasta serum ve BOS'larının GABAerjik nöron ve sinir sonlanımları ile immünreaksiyona girdiğinin gösterilmesi; kimi hastalarda BOS GABA seviyesinde düşüklüğün tespit edilmesi; nörofizyolojik yöntemlerle GAD antikorları tarafından basket-hücre-inhibitör potansiyellerinin doza bağlı modülasyonun ve postsinaptik Purkinje hücrelerinde GABA sınımlanmasında azalma ile birlikte basket-hücre terminallerinde GABA sentezinde down-regülasyonun gösterilmiş olunması SPS ve GAD65 antikorları arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (96). Diğer yandan GAD'ın sitoplazmik bir antijen olması nedeniyle immün sistem için kolay bir hedef olmaması; GAD veya GABA ile ilişkili diğer yüzey proteinlerinin otoimmün atak için hedef olduğunu düşündürmektedir (96, 99,100).

GABA; GABA<sub>A</sub> reseptörleri aksin terminallerinde glutamattan glutamik asit dekarboksilazın katalize etmesi ile oluşur. Sinaps aralığına verildikten sonra iki tür reseptör üzerinde etki gösterir: GABA<sub>A</sub> reseptörleri ve GABA<sub>B</sub> reseptörleri. GABA<sub>A</sub> reseptörleri ligand kapılı iyon kapılarıdır ve hücre içine klor akışını arttırarak hızlı inhibitör etki gösterirler. Barbitüratlar, benzodiazepinler ve pikrotoksin bu reseptöre bağlanarak etkilerini gösterirler (101). GABA<sub>B</sub> reseptörleri G proteini ile ilişkili reseptörlerdir, hücre içi potasyum girişini arttırarak hiperpolarizasyona neden olurlar. Hücre içine kalsiyum girişini azaltmaktadırlar ve yavaş inhibitör etki gösterirler. GABA<sub>B</sub> reseptörleri hem eksitator hem inhibitör aksin terminallerinde bulunmaktadırlar (101). GABA presinaptik aksin terminallerinden salındıktan hemen sonra glia ve presinaptik sinir terminaline alınarak hızlıca ortamdan uzaklaştırılıp GABA transaminaz enzimi aracılığı ile katabolize edilir (101).

Hem hayvan modelleri hem de epilepsi hastalarıyla yapılan çalışmalarda epilepsi patofizyolojisinde GABA'nın rol aldığı gösterilmiştir. Odiojenik nöbetlere duyarlı fare modellerinde GABA reseptörlerinin ve beyin farklı bölgelerinde benzodiazepin bağlanmasının azalmış olduğu; fotosensitivitenin tetiklediği epilepsili baboon modellerinde ise azalmış BOS GABA konsantrasyonunun epileptik fotosensitivite derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (101,102). Kobaltla indüklenmiş kortikal lezyonlarda GABA immünreaktif hücre yoğunluğunun azalmış olduğu ve bu azalmanın bu modellerde epileptik nöbetin gelişimi ve gerilemesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). Yine sıçanlarda alüminyum jel ile oluşturulan fokal epilepsi modellerinde zamanla GAD pozitif sinir terminallerinin azaldığı, bunun ortaya çıkan elektrokortikogram anormallikleri ve epilepsi nöbetleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (104). Temporal lob epilepsisinde hücre kaybının da mevcut olduğu hipokampus alanlarında GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin azalmış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (105). Sağlıklı bireyler ve MTLE'li hastalarla florodeoksiglikoz (FDG) ve benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil kullanılarak yapılmış olan bir pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında TLE'de mezial temporal lobda benzodiazepin bağlanmasının epileptik bölgede azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu durumun ilgili bölgede mevcut nöronal kayba veya azalmış nöronal reseptör sayısına veya her ikisine birden bağlı olduğu düşünülmüştür (106). Mikrodializ tekniği kullanılarak glutamat ve GABA'nın epileptik nöbet öncesi ve sonrasında ölçüldüğü bir çalışmada nöbet esnasında GABA artışının epileptik hipokampusa göre nonepileptik hipokampusta daha

fazla olduğu gösterilmiştir (107). GABA sentez inhibitörlerinin (isoniazid, 4-deoksipridoksin, thiosemikarbazid) epileptik nöbete neden olması; GABA reseptörler agonistleri (benzodiazepin, barbitürat), GABA transaminaz inhibitörleri (vigabatrin), sinaptik aralıktan GABA geri alım inhibitörleri ( tiagabin) gibi GABA aracılıklı inhibisyonu arttıran ilaçların antiepileptik etkileri GABA'nın epileptik nöbetlerde yerini destekleyen klinik verilerdir (101).

GABA'nın sentezinde rol alan GAD enzim aktivitesinde azalmanın inhibitör GABA miktarını azaltarak prokonvulsan etki göstereceği teorik olarak mümkün görünmektedir. Hiperbarik oksijen ile tetiklenmiş epileptik nöbetlerden sonra serebral kortekste GAD aktivitesinin azalmış olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir (108). Başka bir çalışmada metilmalonik asit ile indüklenmiş nöbetler ile GAD aktivitesi arasında negatif bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (109). GAD65 negatif farelerle yapılan bir çalışmada ise limbik yapılardan kaynaklı hafif stres veya korku ile tetiklenebilen spontan nöbetlerin gözlendiği gösterilmiştir (110). Tedaviye dirençli epileptik hastaların cerrahi sonrası elde edilen beyin dokularının, yine aynı hastalardan elde edilmiş olan nonepileptik beyin dokuları ile karşılaştırıldığı altı olguluk bir bildiriye GAD aktivitesinin epileptik foküste daha belirgin olmak üzere azalmış olduğu gösterilmiştir (111). Epileptik hastalarda GAD enzimine yönelik antikörlerinin varlığı olgu bildirimlerinde ve klinik çalışmalarda da gösterilmiştir. Bu çalışmaların ilki olan 1994 yılında Nemni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedaviye dirençli kompleks parsiyel nöbetlerine yıllar içerisinde eklenen palatal miyoklonusu olan bir olguda anti- GAD yüksekliği bildirilmiştir (112).

Peltola ve arkadaşlarının, fokal ve generalize epilepsili hastalarda 2000 yılında yapmış oldukları çalışma sonucunda, GAD otoantikörlerinin tedaviye dirençli lokalizasyonla ilişkili epilepsilerde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (49).

Kwan ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada MTS ve JME'li hastaları da içeren gruplarda anti-GAD düzeylerine baktıkları çalışma sonucunda tedaviye dirençli grup ile yanıtı grup arasında serum GAD antikör düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmemişlerdir (113).

Ayutlu ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada JME hastalarında anti-GAD düzeyi bakılmış ve ilaca dirençlilikle ilişkisi değerlendirilmiştir (114).

Errichiello ve arkadaşları'da 2009 yılında idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik epilepsi gruplarında yaptıkları çalışmada anti-GAD pozitifliğini göstermişlerdir(115).

Vaka bildirimleri düzeyinde GAD antikoru ile ilişkili epileptik nöbetlerin immünmodülatuvar tedavilere değişik yanıtlarından da bahsedilmektedir.

Her ne kadar GABA beyindeki esas inhibitör nörotransmitter olup GABA aktivitesindeki bozukluk glutamik asit gibi eksitator nörotransmitterlerin baskın olarak rol almasına yol açsa da GAD antikorlarının nörolojik hastalıklardaki patolojik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir. Belki de antikor epitoplari GAD antikorlari ile ilişkili farklı hastalıklarda farklılık göstermekte ve GABA-glutamat dönüşümündeki etkilerine bağlı olarak farklı patofizyolojik önem ve klinik belirti yaratmaktadırlar.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2.Nöroloji Epilepsi polikliniğinden 1992-2010 yılları arasında, en az 2 yıldır takip edilmiş olan, sistemik hastalığı olmayan, fizik ve nörolojik muayeneleri normal ve antiepileptik dışında ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Olguların anamnez ve klinik bulguları göz önüne alınarak ILAE 1989 epilepsi sendrom sınıflamasına göre epilepsi tipi belirlendi. Buna göre 15'i kadın, 11'i erkek olmak üzere toplam 26 dirençli temporal lob epilepsili (MTLE) hasta ve 22'i kadın, 6'sı erkek toplam 28 juvenil miyoklonik epilepsili (JME) hasta çalışmaya alındı.

Kontrol grubu, nörolojik veya sistemik herhangi bir hastalığı ve ilaç, madde kullanımı olmayan 16'sı kadın, 10'u erkek toplam 26 gönüllüden oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubundan, çalışma detayları sözlü ve yazılı anlatılarak onam formu alındı. Çalışma protokolü, hastanemiz etik kuruluna sunularak onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların cinsiyet ve yaş bilgileri kaydedildi.

Hasta grubunda ek olarak nöbet başlama yaşı, takip süresi, hastalık süresi, nöbet tipleri, nöbet sıklığı, antiepileptik tedaviye cevap sorgulandı ve almakta oldukları antiepileptik ilaçlar kaydedildi. Özgeçmiş bilgisi olarak, psikomotor gelişim, febril konvulziyon, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, doğum ve kafa travması, ayrıca MTLE için status epileptikus öyküsü sorgulandı. Soygeçmiş olarak anne baba akrabalığı ve ailede epilepsi öyküsü sorgulandı.

Takip süresince daha önce çekilmiş olan kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulguları ve 16 kanallı Nihon Kohden EEG 1100 cihazı ile 10-20 sistemine göre kaydedilmiş olan mevcut EEG bulguları değerlendirildi.

Poliklinikte MTLE tanısı ile takip edilen hastalardan, nöbet tipine uygun standart antiepileptiklerin en az ikisi ile monoterapinin veya en az bir kombinasyon tedavisinin, maksimal etkin dozlarda ve yeterli süre (en az 2 yıl) kullanılmasına rağmen nöbetleri devam edenler ilaca dirençli MTLE olarak tanımlandı. Bu hastalardan epilepsi

cerrahisi geçirmemiş ve kranyal MR'de tek taraflı hipokampal sklerozu olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma kapsamına giren tüm olguların tam kan sayımları ile kan glukoz ve tiroid fonksiyon testlerini de içeren rutin biyokimya testleri yapıldı.

Hasta ve sağlıklı gruptan anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD) bakılması amacıyla toplam 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler, Clot activator'lü Vacuette jelli tüplere koyularak, 20 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra, 4000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar, çalışma gününe kadar -30 °C'de muhafaza edildi. Anti-GAD düzeyleri özel bir biyokimya laboratuvarında, IRMA (immunoradiometric assay) yöntemi uygulanarak kantitatif olarak çalışıldı. Muhafaza edilmiş serum örnekleri <sup>125</sup>I ile etiketlenmiş insan rekombinant GAD ile kaplı kuyucuklara eklendi. Ortamda oluşacak <sup>125</sup>I GAD / anti-GAD komplekslerini çöktürmek amacı ile protein A eklenerek işleme devam edildi. Santrifüj yapıldıktan sonra elde edilen çökeltilerde <sup>125</sup>I sayımı yapıldı. Değerler standart eğriden yapılan interpolasyon ile hesaplandı. 1U/ml üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi.

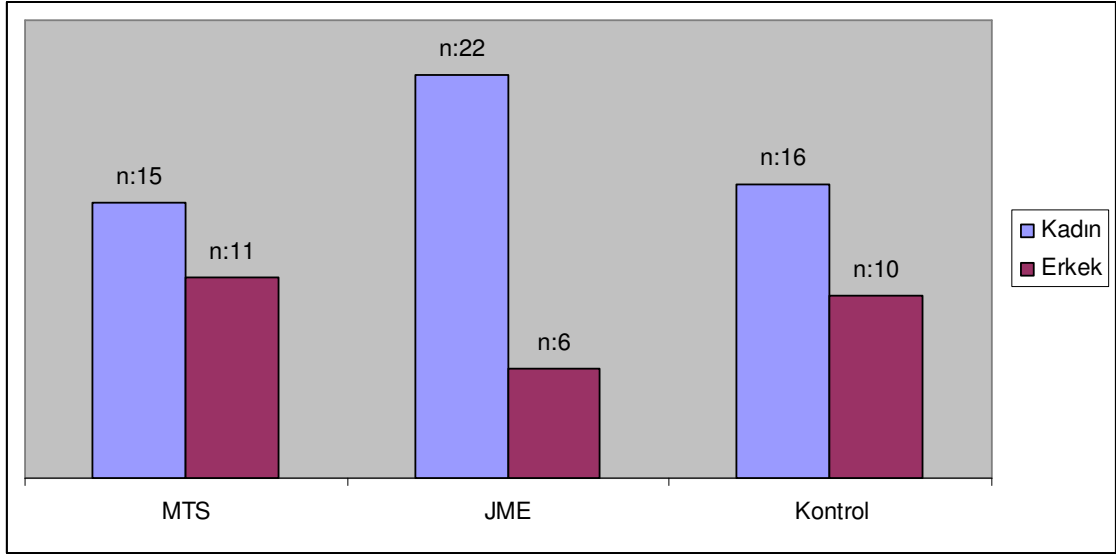
#### *İstatiksel Analiz:*

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi 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 belirli kriterlere uyan 26 MTS, 28 JME vakasını içeren toplam 54 olguluk hasta grubu ile 26 sağlıklı gönüllü grup dahil edildi. MTS'li olguların yaşları 18 ile 42 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 31,8 yıl olarak hesaplandı. JME'li olgularda yaş 16 ile 40 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 25,3 yıl idi. Kontrol grubunda olguların yaş aralığı 17 ile 39 yıl arasında olup ortalama yaş 28,7 yıl idi.

Olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında MTS'li hastaların %57,7'si (n=15) kadın, % 42,3'ü (n=11) erkek, JME'li hastaların % 78,6'sı (n=22) kadın, 21,4'ü (n=6) erkek, kontrol grubunun ise %61,5'i (n=16) kadın, %38,5'i (n=10)erkek idi (şekil 5).



Şekil 5 : Gruplara göre cinsiyet dağılımı

MTS grubunda hastalık süresi 6 ile 31 yıl arasında değişmekte olup ortalama 20,7 yıl iken JME grubunda 2 ile 24 yıl arasında değişmekte olup ortalama 10,5 yıl idi. İzlem süresi MTS grubunda 2 ile 18 yıl arasında değişmekte olup ortalama 6,5 yıl olarak hesaplanırken, JME grubunda izlem süresi 2 ile 17 yıl arasında olup ortalama 5,5 yıl idi (tablo 4).

**Tablo 4:** Hasta gruplarına göre hastalık ve izlem süreleri

	<b>Hastalık Süresi (yıl)</b>		<b>İzlem Süresi (yıl)</b>	
	Min-max	Ort.	min-max	Ort.
<b>MTS</b>	6-31	20,7	2-18	6,5
<b>JME</b>	2-24	10,5	2-17	5,5

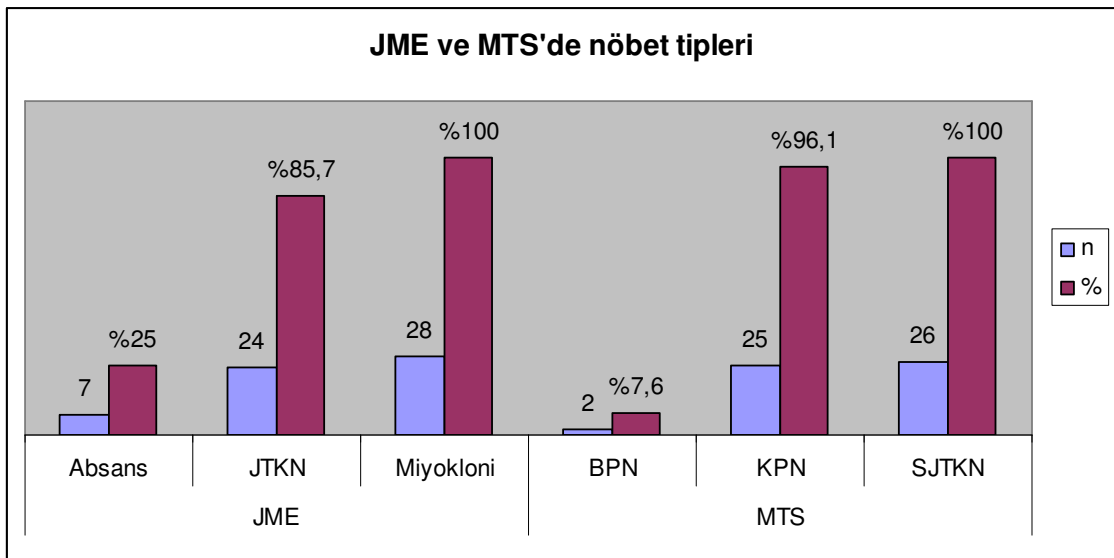
Hasta grubunda özgeçmiş ve soygeçmiş doğum şekli, psikomotor gelişim, febril konvülsiyon, ebeveyn akrabalığı, ailede epilepsi öyküsü, travma ve santral sinir sistemi öyküsü yönünden sorgulandı. Zor doğum öyküsü MTS grubunda %7,2 (n:2) iken JME grubunda bu özelliğe rastlanılmadı. Psikomotor gelişim MTS ve JME grubunda tüm olgularda normal idi. Febril konvülsiyon MTS grubunda %65,4 (n:17) iken, JME grubunda %7,1 (n:2) idi. Ebeveyn akrabalığı öyküsü MTS grubunda %11,5 (n:3) olarak saptanırken, JME grubunda %21,4 (n:6) idi. Ailede epilepsi öyküsü MTS grubunda %38,5 (n:10), JME grubunda %25 (n:7) idi. Travma öyküsü MTS grubunda %46,2 (n:12), JME grubunda %28,6 (n:8) idi. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu MTS grubunda %19,2 (n:5) iken JME grubunda mevcut değildi (tablo 5).

**Tablo 5:** Hasta gruplarında özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

		MTS		JME		Total	
		n	%	N	%	n	%
Doğum Şekli	Normal	24	92,3	28	100	52	96,3
	Zor	2	7,2	0	0	2	3,7
Psikomotor Gelişim	Normal	26	100	28	100	54	100
	Geri	0	0	0	0	0	0
Febril Konvülsiyon	Var	17	65,4	2	7,1	19	35,2
	Yok	9	34,6	26	92,9	35	64,8
Ebeveyn Akrabalığı	Var	3	11,5	6	21,4	9	16,7
	Yok	23	88,5	22	78,6	45	83,3
Ailede Epilepsi	Var	10	38,5	7	25	17	31,5
	Yok	16	61,5	21	75	37	68,5
Travma Öyküsü	Var	12	46,2	8	28,6	20	37
	Yok	14	53,8	20	71,4	34	63
MSS Enfeksiyon Öyküsü	Var	5	19,2	0	0	5	9,3
	Yok	21	80,8	28	100	49	90,7

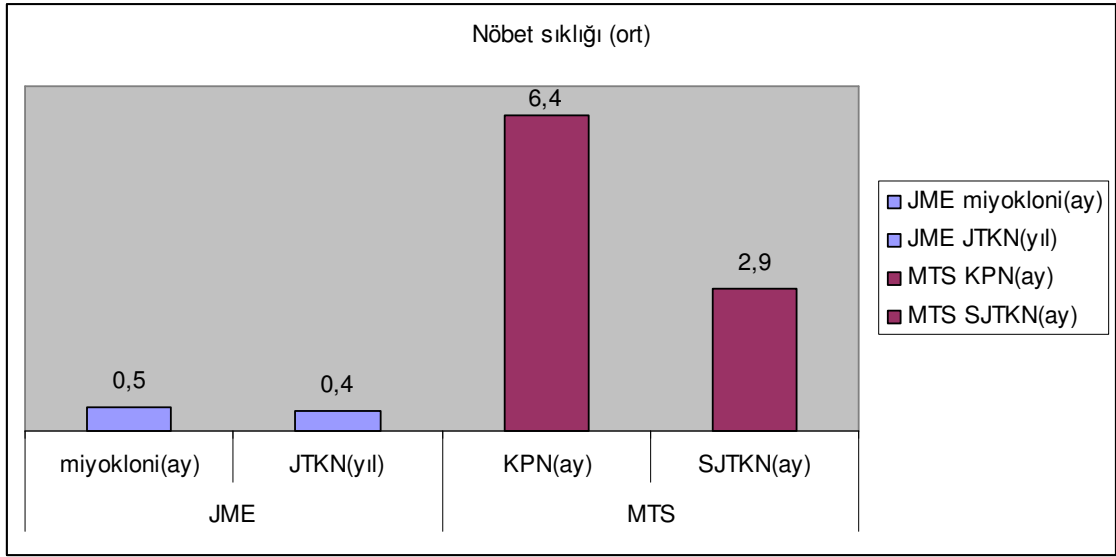
Nöbet başlangıç yaşına bakıldığında MTS grubunda 5-23 yıl arasında değişmekte olup ortalama olarak 11,2 yıl idi. JME grubunda nöbet başlangıç yaşı 7-22 yıl arasında olup ortalama olarak 14,8 yıl idi.

MTS grubunda BPN, KPN ve SJTKN; JME grubunda ise miyokloni, absans ve JTKN, hastalığın herhangi bir döneminde görülmüş olması yeterli kabul edilip, her biri ayrı ayrı sorgulanarak veriler kaydedildi. Buna göre MTS grubunda BPN %7,6 (n:2), KPN %96,1 (n:25), SJTKN %100 (n:26) oranında gözlenirken; JME grubunda miyokloni %100 (n:28), absans %25 (n:7); JTKN %85,7 (n:24) oranında gözlenmekteydi (şekil 6).



**Şekil 6:** Hasta gruplarında epileptik nöbet tipleri

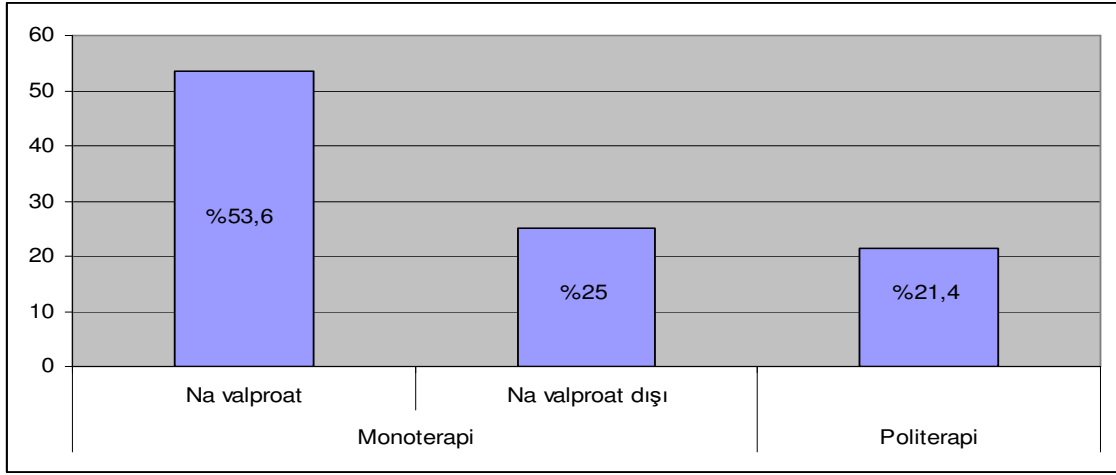
Nöbet sıklığı verileri, son 2 yıldır, düzenli ve etkin dozda ilaç kullanmakta iken MTS grubunda devam etmekte olan BPN, KPN ve SJTKN'lerin aylık tekrarı; JME grubunda ise devam etmekte olan miyoklonilerin aylık, JTKN'lerin yıllık tekrarları kaydedilerek değerlendirildi. MTS grubunda BPN tedaviden sonra gözlenmezken, KPN'ler aylık 0-30 arasında değişmekte olup ortalama tekrarı ayda 6,4 idi. MTS grubunda SJTKN'ler aylık 0 ile 30 arasında değişen tekrara sahipken ortalama aylık tekrar sayıları 2,9 idi. JME grubunda miyokloniler aylık 0-6 değerleri arasında değişmekte olup ortalama 0,5 tekrara sahipken, JTKN'lerin yıllık tekrarına bakıldığında 0-8 arasında değişmekte olup ortalama yıllık 0,4 sayısında tekrar ettikleri görüldü (şekil 7).



**Şekil 7:** Hasta gruplarında devam eden epileptik nöbetlerin sıklığı

İlaç kullanımına bakıldığında MTS grubunda en az 2'li olmak üzere 3'lü, 4'lü veya 5'li antiepileptik ilaç (AEİ) kullandığı dikkati çekti. Hastalar 2'li AEİ kullanan ve 3 ve üzeri AEİ kullananlar olmak üzere iki gruba ayrılarak ele alındığında %61,5'inin (n:16) 3 ve üzeri AEİ alırken %38,5'inin (n:10) yalnız 2'li AEİ kullanıyor olduğu saptandı.

JME grubunda ilaç kullanımı Na valproat veya Na valproat dışı antiepileptiklerden herhangi birini kullanan iki monoterapi altgrubu ve en az 2'li AEİ kullanan politerapi grubu olarak iki grupta değerlendirildi. JME'li olgularda yalnız Na valproat kullanan %53,6 (n:15), Na valproat dışı herhangi bir AEİ kullanan %25 (n:7) olmak üzere %78,6 (n:22) monoterapi kullanımı mevcut iken , politerapi olguların %21,4'ünde (n: 6) görüldü (şekil 8).



**Şekil 8:** JME grubunda antiepileptik kullanımı

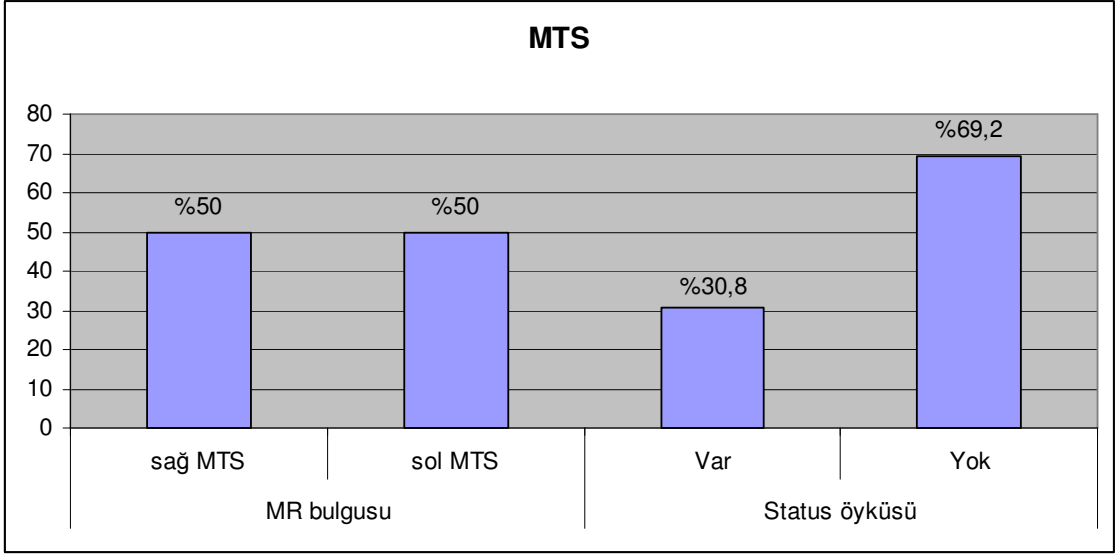
İlaca direnç değerlendirildiğinde MTS grubundaki tüm olgular (n:26) dirençli olarak kabul edilirken, JME grubunda 4 hasta ( %14,3) ilaca dirençli olarak kabul edildi (tablo 6).

**Tablo 6:** JME grubunda ilaca dirence göre hasta dağılımı

		JME	
		N	%
İlaca Direnç	Var	4	14,3
	Yok	24	85,7

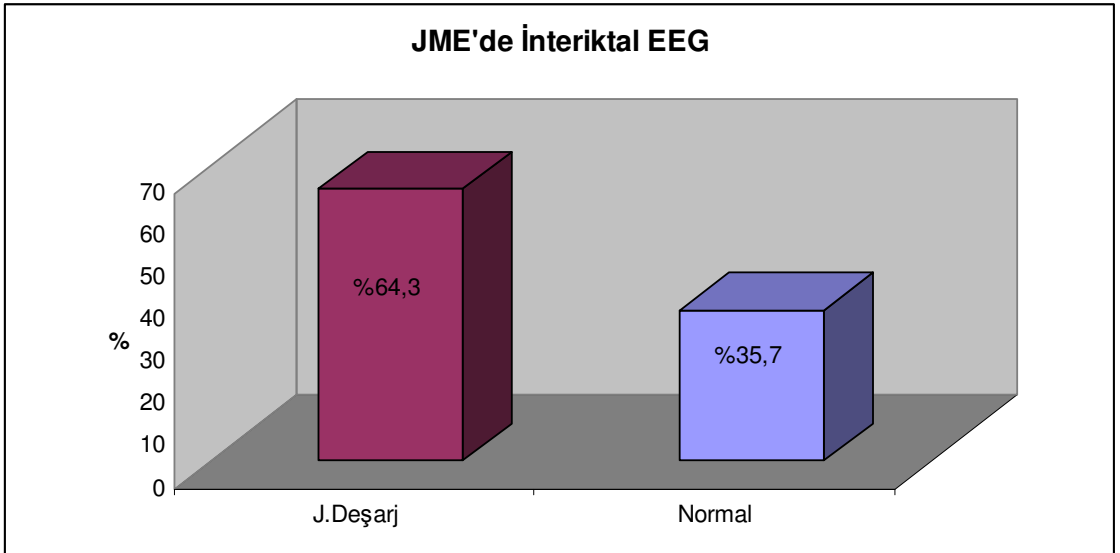
MTS grubunda MR görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde hastaların %50'sinin sağ MTS, %50'sinin sol MTS ile uyumlu olduğu görüldü. Bilateral MTS hastalarımızın hiç birinde mevcut değildi (şekil 8).

Özgeçmişte status epileptikus öyküsü yalnız MTS grubu hastalarda mevcuttu. Yirmi altı MTS hastasının 8'inde (%30,8) status epileptikus öyküsü alınmışken, 18'inde (%69,2) bu öykü yoktu (şekil 9).



**Şekil 9:** MTS grubunda MR bulgusu ve status epileptikus öyküsü

İnteriktal EEG bulguları değerlendirildiğinde MTS grubunda tüm olgularda (n:26) fokal bulgular dikkati çekmişken, JME grubunda 18 olguda (%64,3) primer jeneralize deşarj izlenirken, 10 olguda (%35,7) EEG normal olarak değerlendirildi (şekil 10).



**Şekil 10:** JME'de interiktal EEG bulguları

Olguların anti-GAD düzeyi MTS grubunda 0,65-0,99 aralığında olup ortalama 0,79 iken; JME grubunda bu değer 0,70-2,70 aralığında değişmekte olup ortalama 0,90 olarak bulundu. Kontrol grubunun değerleri 0,54-1,06 aralığında olup ortalama 0,80 idi (tablo 7). Mevcut veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7:** Olgularda anti-GAD değerlerinin dağılımı

	MTS		JME		Kontrol		<i>p</i>
	min-max	<i>Ort.</i>	Min-max	<i>Ort.</i>	min-max	<i>Ort.</i>	
<b>Anti-GAD</b>	0,65-0,99	0,79	0,70-2,70	0,9	0,54-1,06	0,8	<b>0,173</b>

Cinsiyete göre anti-GAD değerleri her bir grupta değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. MTS grubunda anti-GAD düzeyi kadınlarda ortalama  $0,81\pm0,08$  iken, erkeklerde  $0,77\pm0,07$  ( $p>0,05$ ); JME grubunda anti-GAD düzeyi kadınlarda  $0,93\pm0,41$  iken erkeklerde  $0,80\pm0,06$  ( $p>0,05$ ); kontrol grubunda anti-GAD düzeyi kadınlarda  $0,78\pm0,11$  iken, erkeklerde  $0,82\pm0,09$  ( $p>0,05$ ) olarak hesaplandı (tablo 8).

**Tablo 8:** Olgularda cinsiyete göre anti-GAD değerlerinin dağılımı

Anti-GAD (ort.)	Cinsiyet		<i>p</i>
	Kadın	Erkek	
<b>MTS</b>	$0,81\pm0,08$	$0,77\pm0,07$	<b>0,187</b>
<b>JME</b>	$0,93\pm0,41$	$0,80\pm0,06$	<b>0,453</b>
<b>Kontrol</b>	$0,78\pm0,11$	$0,82\pm0,09$	<b>0,336</b>

Yaş ve anti-GAD değerleri JME, MTS ve kontrol grubunun her birinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ )(tablo 9).

**Tablo 9:** Olgularda yaşa göre anti-GAD değerleri

Yaş	Anti-GAD	
	R	p
MTS	0,058	0,78
JME	-0,218	0,265
Kontrol	-0,076	0,713

r: Pearson korelasyon sayısı

MTS gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilen febril konvülsiyon, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü ve ailede epilepsinin varlığı ile anti-GAD düzeyleri teker teker karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (tablo 10).

**Tablo 10:** MTS grubunda febril konvülsiyon, MSS enfeksiyon ve ailede epilepsi öyküsüne göre anti-GAD değerleri

	Febril Konvülsiyon		p
	Var	Yok	
Anti-GAD (ort.)	0,80±0,07	0,78±0,09	0,563
	Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonu		p
	Var	Yok	
Anti-GAD (ort.)	0,82±0,05	0,79±0,08	0,455
	Ailede Epilepsi		p
	Var	Yok	
Anti-GAD (ort.)	0,81±0,08	0,78±0,07	0,333

JME'nin monoterapi alan grubunda, Na valproat alan ve Na valproat dışında monoterapi alan vakalar anti-GAD düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 11).

JME grubunda ilaca dirençli kabul edilen grup ile tedaviye iyi yanıt vermiş olan grup arasında anti-GAD düzeyi karşılaştırıldığında elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (tablo 11).

**Tablo 11:** JME grubunda monoterapi ve ilaca dirençli altgruplarında anti-GAD değerleri

JME		Anti-GAD	
		Ort.	P
İlaç	Na valproat	0,81±0,06	0,277
	Na valproat dışı	1,13±0,70	
Direnç	Var	0,10±0,28	0,572
	Yok	0,88±0,39	

JME hasta grubunda monoterapi ve politerapi alan gruplar anti-GAD düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo12).

**Tablo 12:** JME grubunda monoterapi ve politerapi altgruplarında anti-GAD değerleri

JME-tedavi	anti-GAD		P
	Ort	SS	
Monoterapi	0,82	±0,41	0,79
Politerapi	1,05	±0,21	

JME hasta grubunda interiktal EEG bulgusu normal ve jeneralize epiletpiform deşarj mevcut olanlar anti-GAD değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (tablo 13).

**Tablo 13:** JME grubunda interiktal EEG bulgularına göre anti-GAD değerleri

JME-EEG	anti-GAD		P
	Ort	SS	
Jeneralize deşarj	0,91	±0,11	0,34
Normal	0,87	±0,60	

MTS grubunda 2'li AEİ ilaç alan grup ile 3 ve daha fazla AEİ alan grubun anti-GAD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (tablo 14).

**Tablo 14:** MTS'de 2'li ve 2'den fazla AEİ alan hasta gruplarında anti-GAD değerleri

MTS-tedavi	anti-GAD		<i>p</i>
	Ort	SS	
2'li AEİ	0,78	±0,09	0,54
≥3 AEİ	0,8	±0,07	

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize en sık gözlenen nörolojik hastalıklardan biridir. Uzun süreden beri kullanımda olan antiepileptikler ve tedavide denenmeye başlanılan yeni kuşak antiepileptiklere rağmen hastaların yaklaşık %30'unda tedaviye direnç gözlenmektedir.

“Tedaviye direnç” ise kavram olarak halen ortak bir tanıma sahip değildir. Epilepsi bir sendrom olarak düşünüldüğünde, farklı sendromların farklı direnç kriterleri ile ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır.

İlaça dirençli epilepsi, gerek hastaların devam eden epileptik nöbetlerin getireceği yaşamsal riskler, gerek antiepileptiklerin farklı kombinasyonlarda ve yüksek dozlarda kullanılmasına bağlı gelişebilecek organ hasarları, gerek hastaların psikososyal kısıtlanmaları bağlamında düşünülerek hastaların yaşam kalitesini arttırmak amacıyla özel bir dikkati hak etmektedir.

Ancak epilepside gözlenen ilaca direncin hangi mekanizmalara bağlı ortaya çıktığına yönelik bir kesinlik mevcut değildir. Bu alanda yapılan çalışmalar temel iki hipoteze dayanılarak yürütülmektedir. Bu hipotezlerden biri olan hedef hipotezine göre AEİ'lerin etkilerini gösterdikleri iyon kanalları (Na, K, Cl), nörotransmitter reseptörleri, nörotransmitter taşıyıcıları, nörotransmitterlerin salınım, hücre içine alımı ve metabolizması ile ilişkili enzimler gibi bir veya birden fazla molekülün edinilmiş veya intrinsik sebeplerle değişim göstermesi ilaca dirençten sorumlu tutulmaktadır. Çoklu-ilaç taşıyıcısı hipotezine göre ise MDR1 ve MDRP gibi ilaç taşıyıcı moleküllerinde ekstrinsik veya intrinsik sebeplerle meydana gelen değişiklikler ilaca dirençte rol oynamaktadır.

Otoimmün hastalıklarla birlikte epileptik nöbetlerin gözlenmesi, tedaviye dirençli özel hasta gruplarında denenilen immünomodülatuvar tedaviye olumlu yanıtların elde edilmesi epilepsinin ve ilaca direncin patogeneğinde immünitinin rolüne dikkati çekmiştir.

Buradan yola çıkarak otoimmunitenin belirteçlerinden biri olan anti-GAD ile ilgili çalışmalar ilk kez 1994 yılında Nemni ve arkadaşları tarafından yapılmaya başlanmış ve günümüze kadar süregelmiştir. Bu çalışmalar, hem dirençli epilepsili hastalarda özellikle temporal lob epilepside hem de idiyopatik generalize epilepsili hastalarda otoimmunitenin rolünü belirlemeyi amaçlayarak yapılmıştır. Bu konu ile ilgili ilk bildirimler olgu sunumları şeklindedir, ilerleyen yıllarda ise bu olgu sunumlarına geniş kapsamlı araştırmalar eklenmiştir.

Bu bilgiler ışığında gerçekleştirmiş olduğumuz bu çalışmada beynin önemli bir inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın sentezinde rol alan GAD enzim antikoru ile parsiyel epilepsiler grubundan ilaca dirençli MTLE arasında mevcut olabilecek ilişki değerlendirilmiş, ayrıca tedaviye iyi cevaplı jeneralize epilepsiler grubundan JME ve sağlıklı kontrol grubunun değerleri karşılaştırılmıştır.

Anti- GAD ile ilgili yapılmış olan ilk çalışmada Nemni ve arkadaşları (112) tedaviye dirençli kompleks parsiyel nöbetlerine yıllar içerisinde eklenen palatal miyoklonusu olan bir olgu bildirmiştir. Yapılan tetkiklerde anti-GAD pozitifliğinin yanı sıra pankreas adacık (islet) hücre, gastrik parietal hücre ve nükleer antikolar pozitifliği tespit edilmiştir. Kranial MR görüntüleme lezyon olmadığı görülmüştür. Palatal miyoklonus gelişmeden önce sırası ile fenobarbital ve fenitoin kullanmış olan ve sık nöbetleri devam eden olguda benzodiazepin tedavisine geçilmiştir. Doz artışları ile birlikte olguda palatal miyoklonusun ve epileptik nöbetlerin belirgin olarak gerilediği gözlenmiştir. Sinaptik terminalde yoğunlaşmış olarak bulunan GAD enzimi sinaptik GABA sentezini artırır. Yazarlar pozitif saptamış oldukları GAD antikoların sinaptik GABA sentezini azaltarak palatal miyoklonus ve epileptik nöbetin oluşumunda rol aldığını varsaymışlardır. GABAerjik nörotransmisyonu arttıran benzodiazepin kullanımı ile klinik düzelmeyi gözlemiş olmalarını bu hipotezleri ile uyumlu bulmuşlardır. Sonuç olarak tedaviye dirençli epilepsilerde GAD antikorumun araştırılmasını önermişlerdir.

Giometto ve ark. (116) akut başlangıçlı, tedaviye dirençli, temporal lob nöbetleri olan bir olguda kan ve BOS'da GAD antikorumu pozitif olarak saptamışlardır. Hastanın serum ve BOS örnekleri fare serebellum kesitlerine uygulandığında GAD'dan zengin nöronların boyanma gösterdiği gözlenmiştir. Aynı hastanın farklı antiepileptik tedavilerine yanıtız kaldığı ancak beş gün süre ile 1 gr/gün dozunda metilprednizolon uygulandığında iki hafta gibi bir süre boyunca geçici bir remisyon elde edildiği bildirilmiştir. Bu vakadan yola çıkarak bir grup tedaviye dirençli temporal lob epilepsi hastasının GAD antikoru ile ilişkili otoimmün kökenli olabileceğini ifade etmişlerdir.

Tüm epilepsi hastalarının önemli bir yüzdesini oluşturan ilaca dirençli temporal lob epilepsili hastaları arasında da SPS gibi tedavi edilebilir bir alt grubun saptanması için GAD antikorlarının bakılmasının yararlı olabileceği önermişlerdir.

Biz de bu olguya benzer şekilde, tedaviye dirençli temporal lob epilepsili hastalardan MTLE'li grupta anti-GAD düzeylerini değerlendirdik. Ancak bu çalışmadan farklı olarak bizim hastalarımızın anti-GAD düzeyleri normal sınırlar içerisinde saptandı.

Ayrıca çalışmamızda MTLE'li hastalarla birlikte JME'li hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun anti-GAD seviyelerine bakıldı. Olgularımızdan JME grubundan üç vakada (%10,7) ve kontrol grubundan bir (%3,8) vakada olmak üzere toplam 4 vakada GAD antikor düzeyi normalden yüksek görüldü. JME grubundaki hastaların anti-GAD düzeyi 2,7; 1,3; 1,2 U/ml iken kontrol grubundaki vakada 1,06 U/ml olarak bulundu. GAD antikor yüksekliği mevcut olan dört vakada kan glikoz düzeyi ve nörolojik muayene bulguları normaldi.

Aykutlu ve ark.'nın (114) 96 JME hastası ( 10'u tedaviye dirençli) ve 25 sağlıklı kontrol ile tedaviye dirençli idiyopatik jeneralize epilepsi ve anti-GAD arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada anti-GAD dört hastada (%5,8) düşük titrede pozitif olarak saptanmıştır. Ancak bu dört vakanın herhangi birinde ilaca direnç gösterilmemiştir. Çalışmamızda ise farklı olarak yüksek anti-GAD düzeyine sahip JME hastalarından ikisi tedaviye dirençli idi. Epilepsi hastalarındaki immün yanıtın uzun süreli antiepileptik kullanımının bir sonucu olabileceği düşünülerek valproad kullanımı ve anti-GAD değerleri karşılaştırdıkları çalışmalarında çalışmamıza benzer olarak herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Tedaviye dirençli hasta sayısının ve sağlıklı kontrol grubunun sayıca yetersiz olması çalışmalarının kısıtlayıcı yanları olsa da elde ettikleri bulgular ışığında düşük titrede saptamış oldukları GAD antikorlarının idiyopatik epilepsilerdeki ilaçla dirençte belirgin bir rol oynamadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda JME grubu ve bu grup içerisinde yer alan tedaviye dirençli hasta sayıca yetersiz olduğundan saptamış olduğumuz zayıf anti-GAD pozitifliğinin bu hasta grubunda ne anlama geldiği üzerinde fikir yürütülemedi.

Rantala ve ark.'nın (117) GAD antikor pozitifliği ve epilepsi birlikteliğine dair olgu bildirimlerinden yola çıkarak dizayn ettikleri çalışmaya fokal ve jeneralize epileptik sendromu olan 114 çocuk hasta ile gerçekleştirilmiştir. Fokal epilepsi grubunda 45 TLE, jeneralize epilepsi grubunda 3 JME vakası dahil edilmiştir. Çalışmalarında hiçbir olguda GAD antikoru tespit edilmemiştir. Önceki olgu

bildirilerinde yazarların vurgu yaptıkları nokta ilaca dirençli epilepsi hastalarında GAD antikörünün rolünün araştırılması yönünde iken mevcut çalışmaya 3'ü TLE olmak üzere toplam 9 ilaca dirençli epileptik olgu gibi ufak bir grup dahil edilmiştir. Sonuç olarak çocukluk çağı epilepsilerinde iyi seçilmemiş hasta gruplarında anti-GAD bakılmasının anlamlı olmayacağını; ancak tedaviye dirençli geniş hasta serileriyle böyle bir çalışmanın dizayn edilmesinin ilaca dirençli epilepsilerde GAD antikörlerinin rolünün anlaşılmasında anlamlı olabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda fokal epilepsilerden yalnız TLE' de, jeneralize epilepsi sendromlarından yalnız JME'de GAD antikörlerinin rolü araştırılmıştır. Tüm TLE olguları ve JME'li olgulardan 4'ü tedaviye dirençli olarak takip edilmekteydi. Çalışma sonucunda 2'si tedaviye dirençli olmak üzere 3 JME olgusunda ve 1 kontrol grubu olgusunda düşük titrede anti-GAD pozitifliği görüldü. Ancak tedaviye dirençli JME olgu sayımızın yetersiz olması çalışmamızın kısıtlayıcı yanını oluşturmaktaydı. Çalışmamıza daha homojen hasta grupları dahil edilmesine rağmen belirgin anti-GAD pozitifliğinin saptanmaması, sendrom tipi içerisinde farklı altgrup oluşturan hastalarla benzer çalışmaların dizayn edilmesinin anlamlı sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir.

Peltola ve ark. (49) GAD pozitif SPS hastalarının bazılarında epilepsi nöbetlerinin gözleniyor olmasının epilepsinin bazen anti-GAD otoimmünitesi ile ilişkili olabileceğini düşünerek planladıkları çalışmada ilaca dirençli lokalizasyonla ilişkili epilepsi (n: 51), jeneralize epilepsi (n: 49) hastalarından oluşan toplam 100 kişilik epilepsili hasta grubunda ve epilepsisi olmayan multipl skleroz (n: 18), Alzheimer demans (n: 20), tip 1 Diabetes Mellitus (n:124) ve sağlıklı gönüllülerden (n: 48) oluşan toplam 210 kişilik kontrol grubunda anti-GAD düzeyine bakmışlardır. GAD antikörü, tedaviye dirençli lokalizasyonla ilişkili epileptik nöbeti olan sekiz hastada pozitif saptanmışken, jeneralize epilepsisi olan hastaların hiçbirinde ve kontrol grubunda pozitif saptanmamıştır. GAD antikörü yüksek titrede pozitif olan hastaların ikisinde tedaviye dirençli TLE vardı ve bunların birinde otoimmün hastalık öyküsü, ötekinde klinik belirti olmaksızın diğer otoantikörlerin (antigliadin, antikardiyolipin, antitiroidperoksidaz, pankreatik-adacık hücre antikörü) varlığı da gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda GAD otoantikörlerinin tedaviye dirençli lokalizasyonla ilişkili epilepsilerde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Buna ek olarak GAD molekülünün immüno-dominan epitop özgüllüğüne bağlı olarak GABA<sub>A</sub>erjik nöronların belirli altgruplarında farklı duyarlılık göstermesi farklı klinik belirtiler olarak ortaya çıkaracağından daha ileri çalışmaların bu immüno-dominan epitopların epilepsi ve diğer

anti-GAD ilişkili hastalıklardaki karakteristiklerine yönelik olması gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda tedaviye dirençli 2 JME hastasında anti-GAD pozitif saptanmış olsa da tedaviye dirençli TLE hastalarının hiç birinde bunun gösterilmemiş olması anti-GAD ve tedaviye dirençli epilepsi arasındaki ilişkiyi açıklamada yetersiz kalmıştır. Anti-GAD negatifliğinden yola çıkarak otoimmünitinin epilepsi arasındaki bağlantı kurmak yetersiz olacağından otoantikorlar ve GAD molekülünün spesifik epitoplari ile yapılacak, yüksek hasta sayıları ile dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza benzer şekilde Kwan ve ark. (113) ilaca dirençli epilepsi ile GAD otoantikorlarının ilişkisini araştırmak için gerçekleştirdikleri çalışmada MTS, JME, kortikal gliosis veya kortikal disgenezisi olan; bu dört gruptan nöbet kontrolü sağlanmış 31 epileptik hasta ile 74 tedaviye dirençli toplam 105 epilepsi hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 40'ını (9'u tedaviye yanıtli, 31'i yanıtli) MTS hastaları, 19'unu (8'i tedaviye yanıtli, 11'i yanıtli) JME hastaları oluşturmaktadı. Çalışma sonucunda sendromlar birlikte veya ayrı ayrı ele alındıklarında tedaviye dirençli grup ile tedaviye yanıtli grup arasında serum GAD antikor düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da sendromlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yine anti-GAD düzeyi ile epilepsinin süresi ve epileptik nöbet sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bizim de çalışmamızda epilepsi süresi, epileptik nöbet sıklığı ve tedaviye direnç ile anti-GAD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmalarında tedaviye dirençli dört hastada GAD antikor seviyesi nöbet kontrolü sağlanmış grubun GAD antikor seviyelerine göre en az üç kat yüksek tespit edilmiştir. İkisinin MTS, birinin JME, birinin kortikal dispilazi tanısı ile izlenmekte olduğunun ifade edildiği bu olguların üçünde aynı zamanda pankreatik-adacık (islet) hücrelerine yönelik antikor pozitifliği tespit edilmiştir ancak bu olgularda GABAerjik antiepileptik ilaçlara teorik olarak daha iyi yanıt alınması gerekirken bu yanıt gözlenmemiştir. Bu bulgulara ve bilinen tip 1 diabetes mellitus ile GAD antikor ilişkisine dayanarak bu hastalarda GAD antikor pozitifliğinin pankreas kökenli olabileceğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da anti-GAD değeri yüksek olan hastaların birinde insülin antikorunu pozitif saptandı. Bu hastada iki farklı antikorun pozitif bulunması olası otoimmün süreci destekler niteliktedir. Peltola ve ark.'nın (49) çalışmalarında da ilaca dirençli epilepsili GAD pozitif hastalarının ikisinde otoimmün hastalığın klinik veya serolojik belirtilerini saptamış olmaları dolayısıyla ilaca dirençli epilepsi hastalarında GAD antikor pozitifliği

saptanıldığında pankreas başta olmak üzere diğer otoantikorlara da bakılmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir. GAD antikorlarının varlığının ve seyir üzerine etkisinin sendroma spesifik olabileceği bu nedenle kendi karışık hasta örneklerinde bunun gösterilememiş olabileceğini belirtmişlerdir.

Sokol ve ark.'nın (118) cerrahi değerlendirme için yönlendirilen çoğunluğunu MTS hastalarının oluşturmuş olduğu 31 olgu ile gerçekleştirmiş oldukları çalışmada kontrol grubuna dört anti-GAD pozitif SPS, 50 anti-GAD negatif diğer nörolojik hastalığı olan hastalar dahil edilmiştir. GAD antikor aracılığı ile indirekt GABA supresyonunun teorik olarak epileptik nöbet oluşumunu kolaylaştırılacağı düşünülse de çalışma sonucunda tedaviye dirençli epilepsi grubu ile kontrol grubu arasında anti-GAD anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Ancak MTS grubundan bir hastada GAD antikor düzeyi SPS grubundaki kadar olmasa da GAD-negatif kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir.

McKnight ve ark. (119) epilepsi ve nöbetle ilişkili hastalıklarda serum antikorlarına bakmışlardır. Çalışmalarına tedaviye dirençli 67 epilepsi, olası otoimmün mekanizma nedeniyle başka merkezlerde takip edilen 46 epilepsi ve başka otoimmün hastalıklarla birlikte nöbetleri mevcut 26 epilepsi olmak üzere toplam 139 hasta dahil edilmiştir. GAD antikor pozitifliği beş hastada saptanmıştır. Bu hastaların tümünün ilaca dirençli olduğu dikkati çekmiştir. Kraniyal görüntüleme tümünde normal olup, epileptik nöbetlerin fokal karakterde olduğu bildirilmiştir. Hastaların yalnız birinde aynı zamanda DM'nin de eşlik ettiği görülmüştür. Antikor aracılıklı GAD inhibisyonunun, teoride GABA sentezinin düşmesine neden olarak inhibitör internöronların aktivitesini azaltıp nöbetin kolaylaşmasına yol açacağını belirtmişlerdir. Ancak sitoplazmik bir protein olan GAD'ın klinikte ilişkili görüldüğü hastalıklarla ilişkili olup olmadığı, ilişkili ise bilinen klinik tabloları nasıl ortaya çıkardığının açık olmadığını ifade etmişlerdir. Dolayısıyla bu antikorların ve ilişkili klinik fenotiplerinin ayrıntılı olarak karakterize edilmesinin immünsupresif tedaviye yanıtı nöbetlerle ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisinde yararlı olacağını vurgulamışlardır.

Yoshimoto ve ark. (120) tip 1 DM ve ilaca dirençli epileptik nöbetleri olan bir hastada serum ve BOS'da anti-GAD antikor pozitifliğini göstermişlerdir. Yine aynı hastada antitiroglobulin ve antitiroidperoksidaz pozitifliği ve TSH yüksekliği ile desteklenen Hashimoto tiroiditi tespit edilmiştir. Anti-GAD antikorları KBB'yi geçemediklerinden MSS'de bozukluk yaratmaları için olgularında da göstermiş oldukları üzere intratekal üretilmiş antikorların esas olacağını belirtmişlerdir. Her ne

kadar çalışmalarında bakmamış olsalar da yine bu antikorların poliklonal özelliklerindeki varyasyonların da farklı klinik belirtilerden sorumlu olabileceğini ifade etmişlerdir.

Majoie ve ark.'nın (121) çoğunluğunu tedaviye dirençli epilepsi hastalarının (n:91) oluşturduğu 106 olguyla yapmış oldukları çalışmada altı hastada VGKC'na karşı antikor, bir hastada VGCC'na karşı antikor, bir hastada da müphem anti-GAD pozitifliği tespit edilmiştir. GAD antikorunun pozitifliği gözlenen olgunun tedaviye dirençli olduğu, erken çocukluk döneminden beri kompleks parsiyel, jeneralize tonik klonik ve atonik nöbetlerinin olduğu bildirilmiştir. Aynı hastada GAD antikor pozitifliğinin yanı sıra VGKC antikoru pozitif olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar tedaviye dirençli epilepsilerde VGKC'na karşı antikorlarının rol alabileceğini düşündüklerini bildirmişlerdir.

Vulliemoz ve ark.'nın (95) olgu bildirimlerinde ise serebellar ataksi ve epilepsi birlikteliği vurgulanmıştır. Tedaviye dirençli kompleks parsiyel nöbetleri olan hastanın epileptik nöbetlerinin başlangıcından yaklaşık 20 yıl sonra eklenen serebellar ataksisi nedeniyle yapılan incelemelerinde anti-intrinsik faktör, anti-tiroglobulin, anti-tiroidperoksidaz, anti-pankreas adacık (islet) hücre pozitif olarak tespit edilmiştir. GAD antikor incelemesi ise serum ve BOS'da pozitif olarak tespit edilmiştir. Kısa süreli metilprednizolondan sonra azathioprin ve benzodiazepin içeren antiepileptik kombinasyonu ile tedaviye devam edilen olgunun serebellar ataksisi önemli ölçüde düzelme gösterirken, nöbetlerinin kaybolduğu bildirilmiştir. GAD antikor pozitifliği ile birlikte immünsupresif tedavi ve benzodiazepine yanıt elde edilmesi klinik tablo ile anti-GAD pozitifliği arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Yazarlar ilaca dirençli epilepside özellikle tabloya eşlik eden diğer nörolojik anormalliklerin mevcut olması halinde anti-GAD antikorlarının bakılmasının yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Kanter ve ark. (122) dirençli kompleks parsiyel nöbetleri nedeniyle politerapi almakta iken status epileptikus gelişmesi nedeniyle izledikleri bir olgunun incelemesinde serum ve BOS örneklerinde anti-GAD pozitifliğini ve kraniyal görüntülemelerde bitemporal yerleşimli lezyon göstermişlerdir. Status epileptikusun standart yaklaşımlarla gerilememesi nedeniyle anti-GAD pozitifliğine dayanılarak olası otoimmün mekanizmaların aracılık ettiği düşünülerek tedavide sırası ile metilprednizolon, IVIG, plazma değişimi denenmiştir. Yanıtın kısa süreli ve kısmi olması nedeniyle siklofosamid tedavisine geçilmiştir. Siklofosamid ile birlikte status epileptikus tablosunun gerilediği, kontrol GAD-antikor düzeyinin normal değerlere

indiği ve kraniyal görüntülemedeki lezyonların kaybolduğu grlmŖtir. Tedavisi kesildikten kısa bir süre sonra kompleks parsiyel nöbetlerin ve kraniyal MR'de lezyonların tekrar etmesi nedeniyle siklofosfamid yeniden baŖlanarak klinik düzelme sağlanmış olduğu gsterilmiŖtir. İntratekal olarak sentez edilmiŖ GAD antikorlarının epilepsideki patojenik öneminin henüz belirsiz olduğunu ve GAD antikorlarının altta yatan immün yanıtın spesifik bir belirteci olup olmadığını dıŖlayamadıklarını belirtmiŖlerdir. İzlemlerine dayanarak sebebi bilinmeyen ve tedaviye dirençli epilepsilerde serum ve BOS'da anti-GAD bakılmasının yararlı olacağını ifade etmiŖlerdir.

Saiz ve ark.'nın (123) anti-GAD yüksek tespit edilmiŖ hastalarda nörolojik sendromları araŖtırdıkları alıŖmada 61 olgu incelenmiŖtir. Olguların yalnız dördünde epilepsi olduğu grlmŖtir. Bu olguların üçünün MTS, birinin kortikal heterotopili olduğu; olguların üçünde ek olarak DM ve diğer otoimmün hastalıkların eŖlik ettiği bildirilmiŖtir. MTS'li hastaların ikisinin tedaviye dirençli olduğu dikkati ekmiŖtir. Dört olgunun ikisinde serum GAD antikoruna ek olarak BOS GAD antikoru pozitif olduğu grlmŖtir. Yüksek anti-GAD titresinin farklı nörolojik sendromlarla iliŖkili olabileği gibi nörolojik hastalıklara eŖlik eden diabetes mellitus veya diğer endokrin otoimmün bozuklukları da gösterebileceğini belirtmiŖlerdir. Bu bağlamda intratekal GAD antikoru sentezinin gösterilmesinin GAD otoimmünitesinin ilgili nörolojik sendromla iliŖkisini doğrulanmasında önemli olduğunu vurgulamıŖlardır. alıŖmamızda hastaların otoimmün hastalık öyküsü sorgulanmıŖ olup, laboratuvar olarak kan Ŗekeri, tiroid fonksiyon testleri rutin olarak taranmıŖtır. GAD pozitifliği saptanan 4 olguda ek olarak tiroid ve insülin antikoru bakılmıŖtır. Bu olgulardan sadece birinde insülin antikoru pozitif saptanmıŖtır. Bu sonuç da bize dirençli epilepsilerde otoimmün sürecin olabileceğini dŖndrmŖtir. İnvaziv bir yöntem olması nedeni ile, hiçbir olgumuzda bu alıŖmadaki gibi BOS incelemesi yapılamadığı için GAD antikorları yalnız serum örneklerinde llmŖtir.

Marnane ve ark.'nın (93) bildirmiŖ oldukları olguda yeni baŖlangılı fokal epileptik nöbetlere palatal miyoklonus eŖlik etmektedir. Diğer otoantikorumların negatif olduğu ancak GAD antikorumun pozitif olarak saptandığı bu olguda kraniyal MR görüntülemede kortikal yerleŖimli fokal lezyon izlenmiŖtir. Antiepileptik ilaç tedavisi ile epileptik nöbetler kısmen kontrol altına alınmakla birlikte palatal miyoklonus devam etmiŖtir.  ay sonra tekrar edilen kontrol kraniyal görüntülemede lezyonun kaybolmasına rağmen klinikte epileptik nöbetlerin ve palatal miyoklonusun devam

etmesi, GAD antikor titresinin daha yüksek tespit edilmesi üzerine IVIG tedavisi denenmiştir. Tedavi sonrası epileptik nöbetlerin ve palatal miyoklonusun kaybolduğu görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak yeni başlangıçlı kriptojenik epilepsilerde özellikle beklenmedik nörolojik bulgular eşlik ettiğinde GAD antikorunun bakılmasının ve bu olgularda immünterapinin denenmesinin yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Bugüne kadar yapılan en geniş sayılı çalışmalardan biri olan Errichiello ve ark.'nın (115) yaptıkları çalışmada, 83 idiyopatik, 59 kriptojenik ve 91 semptomatik epilepsi sendromlu toplam 233 hastada anti-GAD düzeyine bakılmış ve altı hastada GAD antikoru pozitif saptanmıştır. Bu hastaların dördü kriptojenik fokal epilepsi iken ikisinin idiyopatik jeneralize epilepsi hastası olduğu bildirilmiştir. GAD antikoru pozitif saptanan hastaların hiç birinde diğer antikorlar tespit edilmemiştir. GAD antikor pozitifliği olan idiyopatik jeneralize hastaların her ikisinde DM'nin eşlik ettiği, hastalardan birinin tedaviye dirençli olarak izlendiği bildirilmiştir. Yazarlar idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarındaki GAD pozitifliğini DM ile ilişkilendirmişlerdir. Bu da otoimmunitiyi desteklemektedir. Diğer yandan GAD antikor kriptojenik fokal epilepsili hastaların hiçbirinde DM görülmemiş olup, üçünde tedaviye direnç mevcut olduğu görülmüştür. Bu gruptaki tüm hastaların temporal lob epilepsisi olduğu dikkati çekmiştir. Çalışma sonucunda kriptojenik TLE'li hastaların bir altgrubunda GAD ile ilişkili immün yanıtın sorumlu olabileceğini vurgulamışlardır. Hastalık süresi ile GAD antikor pozitifliği açısından kriptojenik fokal epilepsi grubu analiz edildiğinde GAD antikor pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha kısa hastalık süresi olduğu görülmüştür. Bu farkı bazı hasta altgruplarında epilepsi ve otoimmünite arasındaki olası ilişkiyi destekler özellikle değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda ise hastalık süresi ile anti GAD arasındaki ilişkiye bakıldığında hem JME grubunda hem MTS grubunda istatistiksel bir anlamlılık görülmemiştir. Sonuç olarak GAD antikorlarının bazı epilepsi tipleriyle ilişkili olabileceğini, özellikle kriptojenik TLE hasta altgrubunda GAD antikorunun araştırılmasının anlamlı olacağını belirtmişlerdir. Bu kadar geniş sayılı bir çalışmada bile pozitiflik oranının düşük olması, az sayılı hasta grubu ile yaptığımız çalışmamızda bulunan negatif sonucun, şaşırtıcı bir durum olmadığını göstermektedir. Bu durum da bize anti-GAD pozitifliğinin epilepsili hastalarda çok sık rastlanmadığını düşündürmektedir.

Anti-GAD ile ilgili 2010 yılında yapılan en son çalışmada, Stagg ve ark. (124) anti-GAD pozitif dört epilepsi hastasında MR spektroskopisi ile kortikal GABA düzeyini değerlendirmişlerdir. Tüm hastalar temporal lob epilepsisi olarak takip edilmekte iken

hastalardan ikisinin tedaviye dirençli olduğu belirtilmiştir. Değerler 10 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda MR spektroskopisi için ölçümler lezyondan uzak kortikal bölgelerde yapılmıştır. Elde edilen değerler kontrol grubuna göre epilepsi hastalarının kortikal GABA düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu bulguların, GAD antikorlarının epilepsi vakalarında direkt patojen olduğu, GABAerjik nöronlarda GAD aktivitesini düşürerek GABA düzeyindeki düşüklüğe yol açtığı şeklinde açıklanabileceğini ifade etmişlerdir. Getirdikleri bir başka açıklamada ise antikorların GABAerjik nöron hasarına sekonder bir epifenomen oldukları şeklindedir. Bir sebeple BOS ve ardından dolaşıma salınan GAD enziminin GAD antikor oluşumuna yol açabileceğini bildirmişlerdir. Her iki durumda da; düşük GABA düzeyi ile birlikte GAD antikorlarının var olması, bu antikorların olasılıkla immün aracılıklı bir hastalık sürecinin belirteci olabileceğinin üzerinde durmuşlardır.

Özet olarak, dirençli MTLE'li ve JME'li hasta gruplarının anti-GAD düzeylerinin değerlendirildiği çalışma sonucunda otoimmünite ile epilepsi arasında ilişki kurulamamakla birlikte, yine de JME'li grupta üç hastada anti-GAD pozitifliğinin tespit edilmesi ve bir hastada insülin antikorunun pozitif bulunması, immüntenin epilepsi etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplumda en sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsilerin %30'unu dirençli epilepsiler oluşturur. Bu dirençli grupta psikososyal kısıtlanma ve medikal sorunlar yoğun olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yeni tedavi seçeneklerine rağmen dirençli epilepsi hastalarında istenen nöbet kontrolü sağlanamamıştır. Bu nedenle dirençli epilepsili hastalarda nöbet kontrolü halen en büyük sorun olarak devam etmektedir.

Altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesinde belirleyici olacaktır. Bu alanda yürütülen çalışmaların bir kısmı immünite ve epilepsi arasındaki girift bağlantılar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Son yıllarda üzerinde çalışılan immün belirteçlerden birini ise GAD antikoru oluşturmaktadır.

Bu çalışmada anti-GAD antikorlarının dirençli epilepsi etiyopatogenezindeki rolünü araştırmak ve bu fizyopatogenez üzerinden dirençli MTLE'ye yönelik yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olmak amaçlandı.

Bu çalışmada dirençli epilepsiler göz önüne alındığında önemli bir kısmını oluşturan MTLE'li hastalar çalışmamızın temel hasta grubunu oluşturmuştur. Epilepsi sendromları arasında selim seyri ve tedaviye iyi yanıtı ile bilinen JME'li hasta grubu ve sağlıklı kontroller karşılaştırma için çalışmaya dahil edilmiştir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışma sonuçlarına göre 26 dirençli MTLE grubunda anti-GAD ile dirençli epilepsi arasında direkt bir ilişki bulunmamıştır. Serum anti-GAD değerleri MTLE, JME ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. MTLE'li hastaların tümünde anti-GAD düzeyi normal sınırlar içerisinde idi. 28 JME'li hastanın üçünde ve 26 sağlıklı kontrol grubundan bir kişide serum anti-GAD düzeyi pozitif bulundu. Anti-GAD düzeyi ile hastaların demografik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, hastalık süresi, nöbet tipleri, nöbet sıklığı, antiepileptik ilaç kullanım özellikleri, status öyküsü, EEG bulgusu ve JME'li

hastalarda ilaca dirençlilik arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Farklı sendromları ifade eden bir hastalık olan epilepside immunitenin, etyopatogenezin yalnız bir yanını oluşturduğu açıktır. Ancak bir hasta grubu için geçerli olabilecek olan olası immünitenin rolüne dair GAD molekülünün immüno-dominan epitoplarıyla veya diğer otoantikorlarla yapılacak çalışmaların bunu gösterme açısından yön gösterici olacağını düşünmekteyiz.

## 7. 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., New York, International Edition, 2001, 329-404
2. Chadwick D. Epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994;57:264-277
3. Elger CE, Schmidt D. Modern Management of Epilepsy: A Practical Approach. Epilepsy and Behavior. 2008; 12: 501-539
4. Chayasirisobhon S. The mechanism of medically refractory temporal lobe epilepsy. Acta Neurol Taiwan 2009;18:155-160
5. Karataş A, Aksoy Ö, Bilir E, Erdem A. Yetişkinlerde Epilepsi Cerrahisi: Cerrahi öncesi Değerlendirmeler ve Cerrahi Yöntemler. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2 (2): 152-160
6. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. Arch Neurol 2000;57:1689-1692
7. Vianello M, Tavolato B, Giometto B. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. Neurol Sci 2002;23:145-151
8. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiyatri Arşivi 1965;6(2):57-65
9. Elçioğlu Ö. Geçmişte, günümüzde epilepsi (sar'a). Yüksek lisans tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Bursa, 1987.
10. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi: Epilepsi. Bora İ, Yeni S.N., Gürses C. 1. basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 3-13
11. Yeni S.N., Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri: Epilepsi. Bora İ, Yeni S.N., Gürses C. 1. basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 65-73

12. De Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, ve ark. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, 1996;37:1121-1127
13. Baykan B., Candan G. Gökyiğit A Epilepsi. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. Ed:Öge.A.E. Nobel Tıp Kitabevleri ,İstanbul,2004,sayfa 279-309
14. McNamara JO .Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature* 1999; 399: 15-22
15. Comission 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
16. Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*,1989;30(4):389-399
17. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile Myoclonic Epilepsy.In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3rd edition) Eds:J.Roger, M.Bureau, Ch.Dravet, P.Genton, CA.Tassinari, P.Wolf. John Libbey Co Ltd 2002; pp335-355
18. Aliberti V., Grünewald RA., Panayiotopoulos CP., Chroni E. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(2):297-301
19. Ataklı D, Sözüer D, Atay T, Baybaş S, Arpacı B. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1998;7:63-66
20. Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia*, 1989;30(4):19-23
21. Fernando-Dongas MC, Radtke RA, Vanlandingham KE, Husain AM.Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9:385-388

22. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 1989;30:603-606.
23. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996;5:149-151.
24. Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's post-licensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:759-763.
25. Genton P, Gelisse P. Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epileptic Disord*, 2000;2:209-212.
26. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*, 2000;55:1106-1109.
27. Özkara Ç. Temporal Lob Epilepsileri *Epilepsi Bora İ, Yeni SN, Gürses C.1. basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2008;301-317
28. Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, ve ark. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 2004;45(12):1590-1599
29. Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. *AJR*, 1992;159:1165-1174
30. Sencer S, Kınay D, Gürses C ve ark. Cerrahi uygulanan mezial temporal skleroz olgularında klinik ve MRG bulgular. *Tamısal ve Girişimsel Radyoloji*, 2003;9:171-175
31. Bronen RA, Cheung G, Charles JT ve ark. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *AJNR*, 1991;12:933-940
32. Erdem A. Yetişkinlerde epilepsi cerrahisi (II): Cerrahi tedavi. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 2002;12:16-23
33. Waxman SG, deGroot J. *Correlative Neuroanatomy*. 22. edition, 1995. Appleton and Lange, Connecticut, USA. Syf: 240-252

34. Najm I, Duvernoy H, Schuele S. Hippocampal Anatomy and Hippocampal Sclerosis İn: The Treatment of Epilepsy. Eds:Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK. Fourth Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006, 55-88
35. Yıldırım M. Limbik Sistem. Temel Nöroanatomî. Yıldırım M.1. basım,İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:71-79
36. Franzon RC, Guerreiro MM. Temporal lobe epilepsy in childhood. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2006;12(1 suppl. 1):26-31
37. Pıtkanen A, Tuunanen J, Kalviainen R, Partanen K, Salmenpera T. Amygdala damage in experimental and human hippocampal epilepsy. Epilepsy research, 2000;39:121-125
38. Fisher PD, Sperber EF, Moshe SL. Hippocampal sclerosis revisited. Brain and Development, 1998;20:563-573
39. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JAN. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Archives of Neurology, 1964;10:233-248
40. Margolin E, Gujar SK, Trobe JD. Isolated cortical visual loss with subtle brain MRI abnormalities in a case of hypoxic-ischemic encephalopathy. J Nuero Ophthalmol 2007;27:292-296
41. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. Am J Neuroradiol 1999;20:999-1007
42. Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. AJR 1992;159:1165-1174
43. Watson C, Cendes F, Fuerst D, Dubeau F ve ark. Specificity of volumetric magnetic resonance imaging in detecting hippocampal sclerosis. Archives of Neurology 1997; 54:67-73
44. Bradley WG, Shey RB. MR imaging evaluation of seizures. Radiology 2000; 214:651-656
45. Mohanaraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. European Journal of Neurology 2006;13:277-282

46. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319
47. Bora İ. Epilepsinin prognozu: Epilepsi. Bora İ., Yeni S.N., Gürses C. 1. basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 73-81
48. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010;77:457-467
49. Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy resistant epilepsy. *Neurology* 2000;55(1):46-50
50. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005;46(6):858-877
51. Lazzrowski A, Czornyj L, Lubienieki F ve ark. ABC tranporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(5):140-149
52. Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN ve ark. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta analysis. *Epilepsia* 2009;50(4):898-903
53. Mosyagin I, Runge U, Schroder HW ve ark. Association of ABCB1 genetic variants 3435C>T and 2677G>T to ABCB1 mRNA and protein expression in brain tissue from refractor epilepsy patients. *Epilepsia* 2008;49(9):1555-1561
54. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E ve ark. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;63:1087-1089
55. Vezzani A, Granata T. Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. *Epilepsia* 2005; 46 (11): 1724-1743
56. Billiau AD, Wouters CH, Lagae LG. Epilepsy and immune system: is there a link?. *European Journal of Paediatric Neurology* 2005;9:29-42

57. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC ve ark. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-651
58. Whitney KD, McNamara JO. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in an complement dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J of Neuroscience* 2000;20(19):7307-7316
59. Whitney KD, Andrews PI, McNamara JO. Immunglobulin G and complement immunoreactivity in the cerebral cortex of patients with Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1999;53:699-708
60. Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, Newton MR, McNamara JO. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1996;46:242-246
61. Villani F, Spreafico R, Farina L ve ark. Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001;56:248-250
62. Dabbagh O, Gascon G, Crowell J, Bamoggadam F Intraventricular interferon- $\alpha$  stops seizures in Rasmussen's encephalitis: a case report. *Epilepsia* 1997;38(9):1045-1049
63. Fayad MN, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous  $\gamma$ -globulin doses: a case report. *Epilepsia* 1997;38(4):489-494
64. Van Engelen BGM, Weemaes CMR, Renier WO ve ark. A dysbalanced immune system in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. *Scand J Immunol* 1995;41:209-213
65. Epilepsy: an autoimmune disease? (editorial). *JNeural Neurosurg Psychiatry* 2000;69:711-714
66. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predicts subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64:2102-2107

67. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanism of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:619-630
68. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC ve ark. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nature medicine* 2001;7:1189-1193
69. Shaw PJ, Wals TJ, Newman PK ve ark. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology* 1991;41:228-233
70. Solimena M, Folli F, Aparisi R ve ark. Autoantibodies to gabaergic neurons and pancreatic beta cells in Stiff-Man syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1555-1560
71. Brashear HR, Phillips LH. Autoantibodies to gabaergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology* 1991;41:1588-1592
72. Amato AA, Comman EW, Kissel JT. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994;44:1652-1654
73. Dalakas MC. The role of IVIG in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol* 2005;252(suppl. 1):19-25
74. Callenbach PMC, Jol-Van Der Zijde CM, Geerts AT ve ark. Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Clin Exp Immunol* 2003;132:144-151
75. Matsuoka H, Okada J, Takahashi T ve ark. Immunological study of IgA deficiency during anticonvulsant therapy in epileptic patients. *Clin Exp Immunol* 1993;53:423-428
76. Kato Z, Watanabe M, Kondo N. IgG2, IgG4 and IgA deficiency possible associated with carbamazepine treatment. *Eur J Pediatr* 2003;162:209-211
77. Gilhus NE, Lea T. IgG subclasses in epileptic patients treated with phenytoin. *J Neurol* 1989;236:149-152

78. Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttman RD et al. Immunological studies in focal epilepsies. *Acta Neurol Scand* 1988;78:358-368
79. Hrachovy RA, Frost Jr JD, Pollack MS, Glaze DG. Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia* 1988;29:817-819
80. van Engelen BG, deWaal LP, Wemaes CM, Renier WO. Serologic HLA typing in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res* 1994;17:43-47
81. Özkara Ç, Altıntaş A, Yılmaz E ve ark. An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. *Epilepsia* 2002;43(3):236-239
82. Karpiak SE, Huang YL, Rapport MM: Immunological model of epilepsy. Epileptiform activity induced by fragment of antibody to GM1 ganglioside. *J Neuroimmunol* 1982;3:15-21
83. Bartolomei F, Boucraut J, Barrie M ve ark. Cryptogenic partial epilepsies with anti-GM1 antibodies: a new form of immune-mediated epilepsy? *Epilepsia* 1996; 37:922-926
84. Vezzani A, Moneta D, Richichi C ve ark. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002;43(suppl 5):30-35
85. Peltola J, Hurme M, Miettinen A, Keränen T. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Research* 1998;31:129-133
86. Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WS. Increased neuronal beta amyloid protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 alpha immunoreactivity. *J Neurochem* 1994;63:1872-1879
87. Pasifici R, Paris L, Di Carlo S ve ark. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia* 1995;36(4):384-387
88. Liu ZS, Wang QW, Wang FL, Yang LZ. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome. *Brain Dev* 2001;23:548-551

89. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E ve ark. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2009;256:796-802
90. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T ve ark. Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;47:571-574
91. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM. Sodium valproate inhibited production of TNF- $\alpha$  and IL-6 and activation of NF- $\kappa$ B. *Brain Research* 2000;857:246-251
92. Verrotti A, Basciani F, Trotta D ve ark. Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Clin Exp Med* 2001;1:133-136
93. Marnane M, Vincent A, Hutchinson M. New-onset focal epilepsy with palatal tremor and glutamic acid decarboxylase antibodies responding to intravenous immunoglobulin. *J Neurol* 2008;255:1603-1604
94. Honnorat J, Trouillas P, Thivolet C ve ark. Autoantibodies to glutamate decarboxylase in a patient with cerebellar cortical atrophy, peripheral neuropathy, and slow eye movements. *Arch Neurol* 1995;52:462-468
95. Vuillemoz S, Vanini G, Truffert A ve ark. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:187-189
96. Dalakas MC, Li M, Fujii M, Jacobowitz DM. Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD 65 antibodies. *Neurology* 2001;57:780-784
97. Bu DF, Erlander MG, Hitz BC ve ark. Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:2115-2119
98. Takenoshita H, Shizuka-Ikeda M, Mitoma H. Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:386-389

99. Rakocevic G, Raju R, Dalakas MC. Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of patients with stiff-person syndrome. *Arch Neurol* 2004;61:902-904
100. Raju R, Rakocevic G, Chen Z ve ark. Autoimmunity to GABA<sub>A</sub>-receptor-associated protein in stiff-person syndrome. *Brain* 2006;129:3270-3276
101. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42 (suppl 3):8-12
102. Horton RW, Prestwich SA, Meldrum BS. Gamma-aminobutyric acid and benzodiazepine binding sites in audiogenic seizure-susceptible mice. *J Neurochem* 1982;39:864-870
103. Esclapez M, Trottier S. Changes in GABA-immunoreactive cell density during motor focal epilepsy induced by cobalt in the rat. *Exp Brain Res* 1989;76:369-385
104. Houser CR, Harris AB, Vaughn JE. Time course of the reduction of GABA terminals in a model of focal epilepsy: a glutamic acid decarboxylase immunocytochemical study. *Brain Res* 1986;383:129-145
105. Olsen RW, Bureau M, Houser CR ve ark. GABA/benzodiazepine receptors in human focal epilepsy. *Epilepsy Res* 1992;8:383-391
106. Henry TR, Frey KA, Sackellares JC ve ark. In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:1998-2006
107. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993;341:1607-1610
108. Li Q, Guo M, Xu X ve ark. Rapid decrease of GAD67 content before the convulsions induced by hyperbaric oxygen exposure. *Neurochem Res* 2008;33:185-193

109. Malfatti CR, Perry ML, Schweigert ID ve ark. Convulsions induced by methylmalonic acid are associated with glutamic acid decarboxylase inhibition in rats: a role for GABA in the seizures presented by methylmalonic acidemic patients? *Neurosci* 2007;146:1879-1887
110. Kash SF, Johnson RS, Tecott L ve ark. Epilepsy in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:14060-14065
111. Lloyd KG, Bossi L, Morselli PL ve ark. Alterations of GABA-mediated synaptic transmission in human epilepsy. *Adv Neurol* 1986;44:1033-1044
112. Nemni R, Braghi S, Natali-Sora MG ve ark. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in palatal myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol* 1994;36:665-667
113. Kwan P, Sills GJ, Kelly K ve ark. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in controlled and uncontrolled epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Res* 2000;42:191-195
114. Aykutlu E, Baykan B, Gürses C ve ark. No association of anti-GM1 and anti-GAD antibodies with juvenile myoclonic epilepsy: a pilot study. *Seizure* 2005;14:362-366
115. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A ve ark. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: a study on 233 patients. *Journal of Neuroimmunology* 2009;211:120-123
116. Giometto B, Nicolao P, Macucci M ve ark. Temporal-lobe epilepsy associated with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Lancet* 1998;352:457
117. Rantala H, Kulmala P, Savola K, Knip M. Absence of glutamic acid decarboxylase antibodies in childhood epilepsies. *Pediatr Neurol* 1999;21:794-796
118. Sokol DK, McIntyre JA, Wagenknecht DR ve ark. Antiphospholipid and glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with focal epilepsy. *Neurology* 2004;62:517-518

119. McKnight K, Jiang Y, Hart Y ve ark. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005;65:1730-1736
120. Yoshimoto T, Doi M, Fukai N ve ark. Type 1 Diabetes Mellitus and drug-resistant epilepsy: presence of high titer of anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies in serum and cerebrospinal fluid. *Internal Medicine* 2005;44:1174-1177
121. Majoe HJM, deBaets M, Renier W ve ark. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71:135-141
122. Kanter IC, Huttner HB, Staykov D ve ark. Cyclophosphamid for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49:914-920
123. Saiz A, Blanco Y, Sabater L ve ark. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-2563
124. Stagg CJ, Lang B, Best JG ve ark. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia* 2010;51(9):1898-1901