

REYHAN GÜRRER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA
UZUN DÖNEM TAKİPTE TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE NÖBET
REMİSYONU PARAMETRELERİNİN KLİNİK VE
ELEKTROFİZYOLOJİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

REYHAN GÜRER

**DANIŞMAN
PROF. DR. ÇİĞDEM ÖZKARA**

**SİNİR BİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronöfizioloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Reyhan GÜRER tarafından Prof. Dr. Çiğdem ÖZKARA'nın danışmanlığında hazırlanan "Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda uzun dönem takipte tedavi etkinliği ve nöbet remisyonu parametrelerinin klinik ve elektrofizyolojik açıdan değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 23/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman
Prof. Dr. Çiğdem ÖZKARA
Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Şaher Naz YENİ
Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Aysegül GÜNDÜZ
Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Zeliha MATUR
Demiroğlu Bilimleri Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Aysun SOYSAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Eğitim Araştırma Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün saflalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla ekte edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Reyhan Gürer



TEŐEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her tŸrlŸ desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. ığdem Özkara'ya,

YŸksek Lisans eğitimim boyunca yardımlarını gŸrdŸęŸm tŸm değerli hocalarıma, desteklerinden dolayı sevgili aileme teőekkŸr ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİİ
BEYAN.....	İV
TEŞEKKUR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	47
KAYNAKLAR	52
ETİK KURUL KARARI	66
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	67
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1-Grupların klinik özellikleri

Tablo 2- Nöbet tipleri

Tablo 3- Nöbeti tetikleyen faktörler

Tablo 4-İlk tedavi seçenekleri açısından grupların karşılaştırılması

Tablo 5- VPA ve diğer tedaviler açısından grupların remisyon ve remisyon sonlanması açısından karşılaştırılması

Tablo 6- VPA ve Karbamazepin'in tedavi açısından karşılaştırılması

Tablo 7- VPA etkinliğinin cinsiyet, remisyon süreleri ve absans varlığı açısından karşılaştırılması

Tablo 8 – EEG bulguları açısından grupların karşılaştırılması

Tablo 9- Yan etkiler

Tablo 10- İzlenen malformasyonlar ve gebelikteki VPA dozları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 - İnteriktal EEG örneği

Şekil 2 – Fotoparoksismal EEG cevabı

Şekil 3 – Hiperventilasyon ile tetiklenen absans nöbet örneği

Şekil 4 – İktal EEG örneği



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- JME: Juvenil miyoklonik epilepsi
VPA: Valproik asit
İJE: İdiopatik jeneralize epilepsi
JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet
ILAE: International League Against Epilepsy
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
BT: Bilgisayarlı Tomografi
EEG: Elektroensefalografi
AEİ: Anti epileptik ilaç
K: Kadın
E: Erkek
SE: Status epileptikus
FK: Febril konvülsiyon
ÇÇAE: Çocukluk çağı absans epilepsi
JAE: Juvenil absans epilepsi
KBZ: Karbamazepin
JED: Jeneralize epileptiform deşarj
PPR: Fotoparoksizmal cevap
PKOS: Polikistik over sendromu
MKM: Major konjenital malformasyon
FMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
MEG: Magnetoensefalografi
SMA: Suplemler motor alan
EKG: Elektrokardiografi
EOG: Elektrokulografi
PET: Pozitron emisyon tomografisi
DAT: Dopamin taşıyıcı
NAA: N-asetil aspartat
LTG: Lamotrigin
D-KEFS: Delis-Kaplan Yönetici İşlev Sistemi
BRIEF: Yönetici işlevsel davranış değerlendirme envanteri

DTI: Difüzyon tensor görüntüleme

WM: Working memory- çalışma belleği

FA: Fraksiyonel anizotropi

FLE: Frontal lob epilepsi

CAP: Siklik alternan patern

ICK: Intestinal cell kinase

LOD: Logaritma oranları

LEV: Levetirasetam

TPM: Topiramamat

ZNS: Zonisamid

PB: Fenobarbital

PHT: Fenitoin

OXC: Okskarbamazepin

VNS: Vagus sinir stimülasyonu

SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy (Epilepside ani beklenmedik ölüm)

EURAP: European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

ÖZET

Gürer, R. G. (2019): “Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda uzun dönem takipte tedavi etkinliği ve nöbet remisyonu parametrelerinin klinik ve elektrofizyolojik açıdan değerlendirilmesi” İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinir Bilim ABD. Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Amaç: Juvenil myoklonik epilepsi (JME)’de nöbet kontrolünü sağlayabilecek ilaç dozu ve nöbet remisyon parametreleri bilgileri çelişkilidir. Bu çalışmada JME’de uzun dönem takipte tedavi etkinliği ve nöbet remisyon parametrelerinin klinik ve elektronörofizyolojik açıdan değerlendirilmesi ve düşük doz valproik asit tedavi etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmaya JME tanısı ile izlenen 215 (121 kadın, 94 erkek; ortalama yaş $28,03 \pm 8,43$ [14–59] yıl) hasta dahil edildi. Hastalar remisyon ve dirençli olmak üzere 2 grupta incelendi. Remisyon en az 2 yıl boyunca nöbetsizlik (miyoklonik, absans ve/veya JTKN) olarak belirlendi. Dirençli grup için remisyonu etkileyecek olası faktörler incelendi. Remisyon grubunda en son nöbet tarihi ve remisyon süresi, tercih edilen antiepileptik ilaç (AEİ) ve dozları incelendi. VPA monoterapisi ile remisyonu sağlayan hastalar düşük doz VPA ($VPA \leq 750$ mg/gün ve >750 mg/gün) kullanımına göre iki grupta incelendi. Doz ve remisyon parametreleri arasındaki ilişki açısından olası faktörler incelendi. Kadın hasta grubu gebelikte kullanılan antiepileptik ilaç, doz ve teratojenite varlığı açısından incelendi.

Bulgular: Remisyon grubunda 132 (%61,4), dirençli grupta 83 (%38,6) hasta mevcuttu. Remisyon grubunda 116 hastada (%87,9) VPA monoterapisi ile remisyon saptandı. Bu hastaların %77,6’sında VPA dozu ≤ 750 mg idi Absans nöbeti olan remisyona girmiş hastalarda VPA dozu daha yüksekti ($p=0,0026$). Kadınlarda erkeklere göre daha düşük VPA dozunda remisyon sağlanabildiği saptandı ($p=0,004$). Minör malformasyon grubuna göre majör malformasyonun izlendiği olgularda VPA dozu istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek saptandı ($p=0,004$).

Sonuç: JME’de düşük doz VPA kullanımı ile remisyon sağlanabilmektedir. Ancak etkin VPA doz düzeyindeki planlamalar klinik takipte remisyonu etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi ile değişebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Juvenil miyoklonik epilepsi, düşük doz valproik asit, remisyon, gebelik.



ABSTRACT

Gurer, R. G. (2019): “Clinical and electrophysiological evaluation of treatment efficacy and seizure remission parameters in long term follow-up in patients with JME” Istanbul University, Institute of Health Sciences, Neuroscience, Istanbul.

Purpose: There are conflicting data regarding the drug dose that is sufficient to achieve seizure control as well as the parameters of seizure remission in juvenile myoclonic epilepsy (JME). The present study aimed to identify factors that contribute to seizure control in JME and to evaluate clinical and electroneurophysiological factors associated with JME remission and the efficacy of low-dose valproic acid (VPA) therapy.

Methods: This retrospective, cross-sectional study included a total of 215 patients (121 female and 94 male; mean age: 28.03 ± 8.43 [14–59] years) diagnosed with JME. The patients were divided into remission and refractory groups. Remission was defined as a seizure-free (myoclonic, absence, and/or generalized tonic–clonic) period of at least 2 years. Patients in whom remission was achieved with VPA monotherapy were further divided into two groups according to the use of low-dose VPA therapy ($VPA \leq 750$ mg/day and > 750 mg/day). Potential contributing factors were evaluated in terms of the relationship between the dose and the remission parameters.

Results: Remission was achieved in 132 (61.4%) patients. Remission was achieved with VPA monotherapy in 116 patients (87.9%) in the remission group; the VPA dose was ≤ 750 mg in 77.6% of the patients. The dose of VPA was higher in patients with absence seizure who achieved remission ($p = 0.026$). Remission was achieved with a lower dose of VPA in females than in males ($p = 0.004$).

Conclusions: Low-dose VPA can be used to achieve remission in JME. However, identification at follow-up visits of the factors that may affect remission may change the planned effective dose of VPA.

Keywords: Juvenile myoclonic epilepsy, low-dose valproic acid, remission, pregnancy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jeneralize epilepsi sendromu grubunda yer alan juvenil miyoklonik epilepsi (JME), jeneralize miyoklonik, tonik-klonik nöbetler ve daha az sıklıkta tipik absans nöbetleri ile ortaya çıkmaktadır. Tüm epilepsi vakaları içindeki görülme yüzdesi yaklaşık %5-11 oranında bildirilmiştir (Janz ve Christian 1957; Janz 1985; Panayiotopoulos ve ark. 1991). JME genetik geçişli bir epilepsi hastalığıdır. Genetik geçişi kompleks ve paterni değişkendir. Klinik bulgular ergenlik döneminde sıklıkla 6-22 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Olguların %50'sinde başlangıç 13-16 yaş olarak bildirilmiştir (Arzimanoglu ve ark. 2004). Çoğunlukla 12-18 yaş arası ortaya çıkan miyoklonik nöbetler olguların %80-97'sinde jeneralize tonik klonik (JTK) nöbet ile birlikte gözlenmektedir. Cinsiyet farkı gözlenmemekle birlikte kadın predominansı bildirilmiştir (Genton ve ark. 2000). Uyku deprivasyonu, yorgunluk, aşırı alkol alımı, stres ile sıklıkla nöbetler provoke olmaktadır (Pedersen ve ark. 1998). JME'de klinik remisyon için mevcut parametreler halen çelişkilidir ve bu durumun hayat boyu antiepileptik ilaç kullanımını zorunlu kıldığına dair çalışmalar mevcuttur (Delgado-Escueta ve Enrile-Bascal 1984; Martinez-Juarez ve ark. 2006; Geithner ve ark. 2012). Literatürde antiepileptik ilaç (AEİ) direnci %15 oranında bildirilmiştir (Gelisse ve ark. 2001). Valproat (VPA) monoterapisi ile nöbet kontrolünde başarı %82-97 arasındadır (Fernando-Dongas ve ark. 2000). Literatürde etkin VPA dozu ile ilgili anektodal bilgiler mevcuttur. JME'nin sıklıkla başlangıç yaşının ergenlik döneminde olması özellikle kadın cinsiyet açısından önemlidir. Ayrıca tedavi yönetiminde etkin doz ve yan etkiler açısından doğru ilaç seçimi ve yaşam koşullarının düzenlenmesi gerekmektedir. Biz VPA kullanımında istenilen etkinlik ve minimum yan etki için en düşük uygun dozun belirlenmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda JME'de düşük doz VPA monoterapisinin nöbet kontrolündeki etkinliğini klinik ve elektrofizyolojik bulgular ışığında incelemeyi hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

Juvenil miyoklonik epilepsinin klinik özellikleri ilk kez 1867 yılında Theodore Herpin tarafından 14 yaşındaki bir erkek çocuğunda tanımlanmıştır (Herpin 1867). 1899'da Rabot, "De la myoclonie épileptique" başlıklı tezinde jeneralize tonik klonik nöbetleri (JTKN) ve uyanma ile ortaya çıkan miyoklonik atımları olan beş vaka sunmuştur (Rabot 1899). 1957 yılında Janz ve Christian tarafından 47 vaka sunulmuş ve hastalık "impulsif petit mal" olarak isimlendirilmiştir (Janz ve Christian, 1957). Aynı yıl Castells and Mendilaharsu Uruguay'da, İdiopatik jeneralize epilepsi (İJE) özellikli olan klinik özellikleri tanımlamışlardır (Castells ve Menndilaharsu 1958). Juvenil miyoklonik epilepsi adını ilk kez Lund 1975'de kullanmıştır (Lund ve ark. 1976). Sendrom sonraları (Janz'ın) "juvenil miyoklonik epilepsi" olarak adlandırılmıştır. 1989'da "International League Against Epilepsy" (ILAE) juvenil miyoklonik epilepsi ve impulsif petit mal'i hastalık ismi olarak eşit değerde kullanmıştır.

2.1. Cinsiyet

İlk yayınlanan serilerde erkek hakimiyeti gözlenmiş ancak daha sonraki geniş çaplı vaka serilerinde %60 ile kadın oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Janz, 1998).

2.2. Başlangıç yaşı

JME başlangıç yaşı 8-36 yaş aralığında olup, 12-18 yaş aralığında pik yapmaktadır (Delgado-Escueta ve Enrile-Bascal, 1984). Bazı yazarlar bu aralığı 2-40 yaş olarak bildirmiştir (Camfield ve Camfield, 2009). 8-36-yaş aralığı haricindeki hastalık başlangıç durumlarında ayırıcı tanıda diğer hastalıklar açısından detaylı değerlendirmeler yapılmalıdır. Çocukluk çağı absans epilepsi (ÇÇAE) ve juvenile absans epilepsi (JAE) vakaları, %15 oranında birinci veya erken ikinci dekatta JME'ye dönüşebilmektedir (Wirrell ve ark. 1996). ÇÇAE'de EEG'sinde fotosensitif diken-dalga izlenen vakalarda daha sıklıkla JME izlendiği bildirilmiştir.

2.3. Nozoloji- hastalık tanısı

JME, adolesan dönemde başlayan, iki taraflı, tekli ya da tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlar olarak tanımlanmaktadır. Bu atımlar hastayı ani yere düşürebilmektedir. Bilinçte etkilenme olmaz. Sıklıkla JTKN, daha nadir olarak absans nöbetleri izlenebilir. Nöbetler uyku deprivasyonu ile artmaktadır. İnteriktal ve iktal EEG'de hızlı jeneralize, sıklıkla irreguler diken-dalga ve çoklu diken-dalga deşajları ortaya çıkmaktadır.

Kolayca tanınmakla beraber, süreç içinde farklı spektrumlarının varlığı genişlemiştir. İki uluslararası uzman toplantısında (Avignon 2011, The Hague 2012); miyoklonik atımların şuur kaybı olmaksızın uyanma sonrası belirgin hale geldiği kabul bulmuştur.

Bu ana kriter belirlendikten sonra 2 tanısıl grup oluşturulmuştur. Birisi dar diğeri daha geniş kriterlere sahiptir.

Klas 1 kriterleri:

- Uyanma sonrası hemen veya 2 saat içinde miyoklonik atımları izlenmesi,
- Miyoklonik atımlara eşlik eden EEG'de normal zeminde tipik iktal jeneralize yüksek amplitude polidiken ve yavaş dalga izlenmesi,
- Normal zeka düzeyi,
- Başlangıç yaşının 10-25 yaş aralığında olması.

Klas 2 diğetine göre daha geniş olup:

- Miyoklonik atımların hemen uyanma sonrası olması,
- Miyoklonik atımların uyku deprivasyonu, stres ile artması; görsel uyanan veya iş yapma ile uyarılması,
- EEG'de miyoklonik atımlar izlenmese bile, en az bir kere interiktal jeneralize diken veya polidiken ve dalga izlenmesi, asimetrisinin gözlenebilmesi,
- Başlangıç yaşının 6-25 olarak geniş bir aralıkta olabilmesi.

2.4. İnsidans ve prevelans

İnsidansın 100,000'de 1; prevelansın ise 0,1-0,2/100.000 olduğu saptanmıştır. (Jallon&Latour, 2005). Geniş kohort çalışmalarında prevelans tüm epilepsiler içerisinde %5-10 ve İJE içerisinde %18 oranında olduğu düşünülmektedir. JME

subtiplerinin tanımlanmasından sonra tanıda yanılmalar ve gecikmeler olduğu anlaşılmıştır. Juvenil miyoklonik epilepsi çoğu yazara göre en sık gözlenen İJE sendromudur (%26,7) (Genton ve ark. 2000). Sendrom özellikle miyoklonusla prezente olma durumunda tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Epilepsi merkezine başvuran hasta grubunda yapılan bir çalışmada, hastalar net tanılarını ortalama 14,5 yıl gecikme ile alabildikleri bildirilmiştir (Grunewald ve ark. 1992).

2.5. Nöbet özellikleri- erken dönemde tanı

JME üç ana nöbet tipini içermektedir. Miyoklonik nöbet, JTKN ve absans. Çoğu hastada epilepsi puberte döneminde miyoklonik atımlarla başlar ve yaklaşık 3,3 yıl sonra JTKN eşlik etmeye başlar (Janz, 1985). Hastaların yaklaşık %25'in de JTKN miyoklonik atımlardan önce ortaya çıkmaktadır.

Miyoklonik atımlar tanı için şarttır ve üst ekstremitelerde belirgindir. Özellikle sabah ortaya çıkması önemli bir özelliktir. Ani, kısa ve izoledir. Simetrik ve büyük oldukları zaman hastayı yere düşürebilir, ellerindeki objeleri düşürmesine neden olabilirler. Miyoklonik atımlar vakaların %4-17'sinde tek nöbet tipi olarak kalabilirler. (Janz, 1985). Bu sayı genelde göz ardı edilmektedir çünkü bu durumdaki çoğu hasta ilaç desteği talep etmemektedir.

Tetikleyici faktörlerin artışı ile hastada ilk JTKN ortaya çıkmaktadır ve çoğu hastada vakayı hastaneye getiren nedendir. Janz ve Christian bu durumu "impulsive Grand mal" olarak adlandırmışlardır (Janz, 1957). Absans nöbetler hastaların %31,9'unda izlenmiştir (%12,8'i 1.dekadda; %19,1'i juvenile başlangıçlı) (Panayiotopoulos,1989). Bilinç kaybı yaşanmaması nedeniyle çoğu hastada farkındalık yaratmamaktadır.

2.6. Nöbet tipleri

2.6.1.Miyoklonik nöbetler

Miyoklonik atımlar tüm hastalarda görülür ve tanı koydurucu nöbet tipidir. Hastaların %3-5'inde tek başına görülebilir. Kısa, istemsiz, ani, senkron ve simetriktir. Bu atımlar sırasında bilinç değişikliği olmaz. Genellikle sabah uyandıktan yarım saat içinde gözlemlenirler. Kısa süreli uykudan sonra da görülebilirler. %7 hastada miyoklonik status haline dönebilirler. Miyoklonik status halinde de hastada bilinç kaybı olmayabilir. Uykusuzluk, alkol alımı, ilaçların ani kesilmesi ile ortaya çıkış sıklıkları artar. Genellikle üst ekstremitelerde gözlenirler. Günlük aktiviteleri etkileyebilirler. Hasta elindekileri düşürebilir, sendeleme ve düşmeler olabilir.

Asimetrik olabilir, hasta genelde dominant taraftan şikayet eder. Nadir olarak başın ve bedenin dönmesi şeklinde fokal özellikler görülebilir. 4. dekattan sonra tüm hastalarda olmasa da miyoklonik nöbetlerin azaldığı veya ortadan kalktığına dair veriler mevcuttur (Baykan ve ark. 2008).

2.6.2. Jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN)

Hastaların %80-95'inde görülen JTKN'ler genelde hastanın hastaneye başvurmasına neden olan ilk şikayettir. JTKN'ler sıklıkla miyoklonik atımların ortaya çıkmasından birkaç ay sonra başlar. JME' de genellikle yılda 1-4 kez görülebilirler. JTKN'lerin öncesinde genelde küme halinde gelen miyoklonik atımlar olur, birkaç dakika süren bu sıçramalar esnasında hastanın şuuru henüz açıktır. Nadir olarak vücudun dönmesi ile de ortaya çıkabilir.

2.6.3. Absans nöbetler

Tipik absans nöbetleri çok sık olmasada JME'de izlenebilir. Yaklaşık 1/3 oranında görülebilmektedir. ÇÇAE ve JAE 'den farklıdır. Kısa süreli, bilinç bulanıklığı görülebilir. EEG çekimlerinde saptanabilir. Hasta bunu farketmemiş olabilir. Hiperventilasyon sırasında hafif bir kognitif etkilenme ile göz kapaklarında kırpışma olabilir. ÇÇAE varlığının bu hastalarda negatif prognostik faktör olduğuna dair veriler mevcuttur (Wirrell ve ark. 1996). JME'de kompleks absans nöbetleri nadir olarak görülür. 10 yaşından önce başlayan absanslar, daha şiddetli olabilir. Yaşla birlikte sıklık ve şiddetleri azalır

2.7. Nöbeti tetikleyen faktörler

JME'de en sık tetikleyici nedene uyku siklusunun bozulmasıdır. Hastaların %92'sinde tetikleyen neden tespit edilmiştir. Bu nedenler sıklık sırasına göre:

- Stres %83
- Uyku deprivasyonu %77
- Belirli düşüncelerde yoğunlaşma %23
- Kompleks el ve parmak hareketleri %20
- Bilgisayar oyunları, ışıklar %15
- Alkol alımı %11
- Okuma %7
- Hesaplama ve yazma %5 olarak en sık nedenler sıralanmaktadır.

2.8. Refleks epileptik tetikleyiciler

JME'de 4 tip refleks epileptik tetikleyici sıklıkla görülür. Fotosensitivite %38 oranında serilerde bildirilmiştir; ancak yaş, tedavi ve fotik uyaran modalitesi ile alakalı olarak bu oran %50-90'lara kadar çıkmaktadır. Göz kapama sensitivitesi diken dalga deşarjların ortaya çıkışı olarak tanımlanırken, göz kapağı miyoklonisi %15-20 vakada ortaya çıkmaktadır, göz kapandıktan 2 sn içerisinde oluşmaktadır. "Praksis induksiyonu" yani iş uygulama ile tetikleme, karmaşık, bilişsel işlevlerle genellikle vizuomotor koordinasyon ve karar verme gerektiren komutlar verilerek epileptik nöbet ve epileptiform deşarjların ortaya çıkarılmasıdır. Orofasiyal refleks miyokloni, özellikle okuma ve konuşma esnasında perioral kaslarda, dil, boğaz ve çenede ortaya çıkmaktadır. JME hastalarında %25-30 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Linguistik iletişimi sağlayan ağız aşırı uyarılabilirliği ile ilişkili olduğu savunulmaktadır.

2.8.1. Fotosensitivite

En sık görülen refleks epilepsi olup genetik özelliği vardır. JME ile yakın bağlantısı Wolf ve Goosses tarafından 1986'da ortaya konmuştur (Wolf ve Goosses, 1986). Aralıklı ışık uyarımı ile diken dalga deşarjlarının ortaya çıkışı ile belirlenmektedir (fotoparoksizmal cevap-PPR). Oksipital başlangıç özelliklidir. Yaşa ve tedaviye bağlı olmak üzere intermittent ışık uyarımı ile %50 JME hastasında PPR izlenmektedir, ancak yeterli süre ve şiddette ışık uyarımı ile bu oranın %90'ın üzerinde olabileceği literatürde bildirilmiştir. (Appleton, 2000). Bu durum fotosensitivitenin JME'de altta yatan önemli mekanizmalarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Moeller ve ark. fMRI ile PPR'nin frontal, parietal ve oksipital alanlar ile ilişkili transkortikal bir fenomen olduğunu iddia etmişlerdir (Moeller, 2009). Parra ve ark. Magnetoensefalografi (MEG) ile hipersenkronin miyoklonik nöbeti olanlarda frontal ve santral alanlarda absansı olanlarda parietal alanlarda izlendiğini belirtmişlerdir (Parra ve ark. 2003). Sonuç olarak fotosensitivite oksipito-frontal yolların ve bağlantılarının vizüel stimulus ile yüksek regülasyonu ile bağlantılıdır ve bu refleks mekanizmanın diğer refleks epileptik tetikleyicilerin altında yatan mekanizma olduğu düşünülmektedir.

2.8.2. Göz kapama sensitivitesi

Göz kapamayı takiben 2 sn sonra ortaya çıkan diken dalga deşarj varlığı durumudur. Özellikle Jeavons sendromu için patognomiktir. (Covanis, 2010). Klinik

prezentasyonu absans nöbetlerine eşlik eden göz kapağı miyoklonisidir. JME 'de %15-20 vakada izlenmektedir. (Beniczky, 2012). Fotosensitivite ile çakışma durumu olabilmektedir. Vaudano ve ark. fMRI ile Jeavons sendromunda yaptıkları çalışmalarda epileptik cevabın oksipital korteks kaynaklı olduğunu öne sürmüşlerdir (Vaudano, 2014). Göz kapama sadece yavaş kapama ile ortaya çıkmaktadır, bu da vizüel sistem ile bağlantılı olarak suplementer motor alana (SMA) işaret etmektedir. (Da Conceição, 2015).

2.8.3. Orofasiyal refleks miyokloni

Perioral kaslarda, dilde, boğaz ve çenede özellikle okuma ve konuşma esnasında ortaya çıkan küçük miyoklonilerdir. Primer okuma epilepsisinin en önemli bulgusudur. (Wolf, 1992), ancak JME' de %25-30 hastada görülebilmektedir (Mayer, 2006). Zor ve emosyonel linguistik performanslar provoke edici özelliğe sahiptir. Network hipereksitasyonu belirli bir seviyeye gelince miyokloni ortaya çıkarmaktadır. F-MRI EEG çalışmaları; kortikoretikuler ve kortiko-kortikal devrelerin belirli bir miktardaki nöronların aktive edilmesi ile tetiklenebileceğini ortaya koymuştur (Salek-Haddadi, 2009).

2.8.4. Praksis indüksiyonu

Kompleks, kognisyon ilişkili motor komutlar ile nöbetler tetiklenebilir. JME hastalarının %47'sinde var olduğu bildirilmiştir. (Matsuoka, 2000). Japon olmayan hastalarda %24-29 oranında bildirilmiştir (Guaranha, 2009). Vollmar ve ark. fMRI çalışmalarında motor sistem ve frontoparietal kognitif networkler arasında artmış bağlantılar olduğunu ve default mod networkte azalmış deaktivasyon varlığını ortaya koymuşlardır (Vollmar, 2011). Bu bulgular JME'de kognitif çabanın miyoklonik atımları ortaya çıkarmasının nedenlerini açıklamaktadır.

Sonuç olarak JME'de refleks epileptik tetikleyiciler; serebral anatomik networkler veya subsistemlerin bağlantılarının varlığı JME'nin beynin bir sistem bozukluğu olduğu yönündeki görüşünü kuvvetlendirmektedir (Avanzini, 2012).

2.9. JME'e ilerleyen ÇÇAE

Çocukluk çağında başlayan absans nöbetleri ilerleyen yaşlarda JME'ye dönüşmektedir. Çocukluk çağında absansın varlığı klasik JME'den ayırt edici özelliktir. Miyoklonik atımlar ve JTK nöbetler klasik JME'ye göre daha erken yaşta başlar. Aile hikayesi pozitifliği %71 civarındadır. Ailede değişik İJE varlığı izlenmekte olup,

sıklıkla absans nöbetleri mevcuttur. Kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttur. Prognozu klasik JME 'ye göre daha kötüdür.

ÇÇAE/JME' de epilepsi fenotipinin maternalden çok paternal transmisyon ile olduğu düşünülmektedir. Tonik klonik veya miyokloni eşlik ettiği durumlarda ÇÇAE/JME'de daha zor tedavi yanıtı sağlanmaktadır (Trinka, 2004). Halbuki klasik JME' de adolesan piknoleptik absans ve astatik nöbet birlikteliğinde bile daha kolay nöbet kontrolü sağlanmaktadır (Martinez-Juarez,2006). ÇÇAE/JME'de EEG'de tipik 3Hz diken-dalga görülmektedir. Ayrıca düşük amplitüd 15-25 Hz. ritimler veya dikenler görülebileceği de bildirilmiştir (Michelucci, 1996).

2.10. JME'de fokal özellikler

JME'de tipik nöbet özelliklerinin yanısıra fokal nöbet özellikleri de izlenebilmektedir. Örneğin versif nöbetler tipik olarak fokal epilepside görülürken, JME 'de bazı hastalarda varlığı bildirilmiştir (Lancman, 1994). Gastaut ve ark 3 Hz diken dalga kompleksleri izledikleri hastalarında versif ve circling epilepsi varlığı bildirmiştir (Gastaut, 1986). Aguglia ve ark. İJE tanılı 16 hastanın 4'ünde versif nöbet varlığı gözlemişleridir (Aguglia, 1999). 13 versif nöbetten 4' ünde EEG'de jeneralize patern izlenmiştir. Niaz ve ark. 10 JTKN olan hastanın 6'sında adversif baş hareketi izlemiştir (Niaz, 1999). Bu örnekler İJE'de fokal bulguların izlenebileceğini göstermektedir. Harbaugh ve Wilson'un "Kortikal teorisine" göre korteks diffuz olarak uyarılabilmektedir (Harbaugh&Wilson, 1982). Bu teori İJE 'de fokal epileptik deşajları açıklayabilir. Fokal EEG bulguları yanlış tanı ve tedaviye neden olabilmesi nedeniyle önemlidir.

2.11. EEG bulguları

JME klasik EEG bulguları ve klinik gidişi ile kolay tanı alan bir hastalıktır. Eğer hastada JME' den şüpheleniyor ama normal EEG mevcutsa, Uyku EEG ve uyanıklık EEG gerçekleştirilmelidir. İlk yapılan EEG' de boşalım hastaların %50'sinde saptanabilir. Boşalımın sıklığı sabah uyanma sonrası daha fazladır. Hiperventilasyon uyku deprivasyonu kadar etkili değildir ama yardımcı olabilir. Uyku deprivasyonu JTKN'i tetikleyebilir o nedenle çok dikkatli olunmalıdır.

Zemin aktivitesi genelde normaldir. Tedaviye direnç durumlarında teta yavaşlaması bildirilmiştir. Frontoparietal alanlarda delta, alfa ve beta power

izlenebilmektedir. Interiktal EEG 3-6 Hz. diffüz veya jeneralize diken-dalga ve polidiken-dalga deşarjları göstermektedir (Şekil 1).

Lokalizasyon ilişkili EEG anormallikleri hastaların %16,9-57,1'inde görülebilmektedir. Bu fokal anormallikler unilateral deşarjlar, unilateral başlangıçlı paroksizmleri ve %50'den daha fazla voltaj asimetrisini içermektedir. Bu EEG değişiklikleri uykunun başlangıcı ve uyanma ile provoke olmaktadır. Fotosensitivite (fotoparoksizmal EEG cevabı), JME'de %8-90 oranlarında bildirilmiş olup, kadın cinsiyet ve adolesanlarda daha sık izlenmektedir. (Şekil 2).

JME'de absans nöbetler hiperventilasyon ile tetiklenmektedir (Şekil 3). Kognitif komutlar ise miyoklonik nöbetleri tetikleyebilmektedir. JME'de izlenen absans nöbetlerinin EEG bulgusu ÇÇAE ve JAE'den farklılık gösterir. JME 'de tekli ya da çoklu dikenler yavaş üzerine eklenir ya da sonrasında yavaş dalga görülür. Hiperventilasyon sırasında diken dalga paroksizmleri sırasında atımlar olabilir.

Miyoklonik atımların iktal EEG bulgusu kısa süreli (05-2 sn) jeneralize çoklu diken ve dikenleri takip eden yavaş dalga boşalmıdır. (Şekil 4)



Şekil 1. İnteriktal EEG örneği



Şekil 2. Fotoparoksizmal EEG cevabı



Şekil 3. Hiperventilasyon ile tetiklenen absans nöbet örneği



Şekil 4. İktal EEG örneği

Diken dalga komplekslerinin yapısı sıklığı ve süresi değişkenlik gösterebilir. Dikenlerin frekansı boşalım ilk ortaya çıktığı anda ve sonrasında değişir, bu fragmentasyon sık görülür. Dikenleri ortaya çıkması ve miyoklonik atımın izlenmesi arasındaki süre 20-50 ms'dir. Bu boşalımların süresi uzarsa hafif bilinç değişikliklerine neden olabilir.

2.12. EEG' de fokal özellikler

Bu fokal özellikler asimetric iktal boşalımlar veya fokal yavaşlamalar biçiminde olabilir. Fokal epilepsilerde jeneralize diken dalga ve çoklu diken dalga boşalımlarının arttığı REM döneminde ise ortadan kalktığı gözlenir.

2.13. Video EEG monitorizasyonu

Video EEG monitorizasyon ile nöbetler ve EEG özellikleri ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Bu incelemede bazı teknik özellikler önemlidir. Yüzeysel elektrodlar ve 4 poligrafik inceleme (EKG, EOG, EMG-sağ ve sol deltoid)

eklenmelidir. Sabah hasta aniden uyandırılabilir, kognitif işlemler esnasında veya hareket halinde miyoklonik atımlar kayıt altına alınır. Bu atımlar kaydedildikten sonra ilaç tedavisine başlanmalıdır.

2.14. JME'de nörogörüntüleme çalışmaları

2.14.1. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

PET serebral yapıların tomografik olarak moleküler düzeyde serebral yapıların fonksiyonlarını değerlendirmek üzere enjekte edilen radyoaktif öncüllerin doku konsantrasyonunu ölçmek üzerine dayalı, hasta istirahat haline iken veya nöbet esnasında yapılabilen bir methodur. H2 150 bolus enjeksiyonu ile IJE ve absans nöbet öyküsü olanlarda serebral kan akışı ölçümü yapılabilmektedir (Prevett,1995). Absans nöbetlerde serebral kan akımında belirgin artış olduğu gösterilmekle beraber, talamik kan akımında fokal bir artış tespit edilmiş olup, bu veri tipik absans nöbetlerinde talamusun önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemiştir. Swartz ve ark. (Swartz, 1996) 9 JME ve 14 kontrol hastasında görsel çalışan hafıza paradigması kullanarak 18FDG-PET çalışması gerçekleştirmişlerdir. Görüntüler sunulmuş ve deneklerin imajları seçip bir buton kullanarak hızlıca seçmeleri istenmiştir. İki imaj arasında gecikme olması durumunda iki durum tespit edilmiştir: gecikme 100 ms ise dikkat, motivasyon, motor fonksiyonlar değerlendirilmiş, gecikme 8000 ms ise vizüel çalışan hafıza değerlendirilmiştir. JME hastalarında erken imaj seçme süresinde bir sorun izlenmezken, çalışma hafıza durumunda zayıflık tespit edilmiştir. Yazarlar bu durumun talamo-fronto-kortikal networklerin disfonksiyonu ile bağlantılı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Dinlenme durumunda 18FDG tutulumu hastalarda ventral premotor korteks, kaudat, bilateral dorsolateral prefrontal korteks, sol premotor alanda azalma seyrinde olup, geniş çapta frontal yetersizliği işaret etmektedir. Lateral orbital ve medial temporal bölgelerin artan metabolizma prefrontal disfonksiyon için kompensatuar mekanizmalar olarak yorumlanmıştır.

Bir istirahat FDG-PET çalışmasında (McDonald, 2006), frontal lob epilepsisi olan hastalarda (FLE; n = 18), JME (n = 10), çeşitli yürütücü fonksiyon test skorlarında bölgesel beyin glukoz tutulum değerleri (rCMRGlC) sağlıklı kontrollere oranla (n=14)

gerilemiştir. Yürütme işlevi bataryası bilişsel esneklik, akıcılık, yanıt engelleme, çalışma belleği ve sürekli dikkat önlemleri içeriyordu. JME grubunda, frontal hipometabolik değerler, şekil akıcılığı ve bilişsel esneklik ölçütlerinde bozulma olduğunu öngörmüştür.

CBZR'nin spesifik, tersinir şekilde bağlanmış, yüksek afiniteli nötr bir antagonisti olan Flumazenil (FMZ), 11C etiketli olabilir ve PET ile birlikte γ -amino bütirik asidin (GABA) bütünlüğü için bir işaretleyici sağlamak üzere kullanılır (beyin içindeki ana inhibitör nörotransmitter). 11C-FMZ-PET kullanan bir çalışma, JME ve diğer IGE formlarında GABAA-cBZR bağlanmasının global olarak beyin korteksinde arttığını göstermiştir (Koepp, 1997). Frontal lob GABAA-cBZR bağlanması JME'li hastalarda artmıştır, ancak diğer IJE formlarında artış izlenmemiştir (Koepp,2000).

Bir nörotransmisyon düzeyinde, serotonerjik işlemlerin miyoklonus patofizyolojisinde rol oynayabileceğine dair kanıt vardır. İnsan deneklerinde, serotonin 1A reseptörü bağlanması, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve radioligand 11C- WAY-100635 ile in vivo olarak incelenebilir. JME'nin, serotonerjik nöronların bozukluğu (hiperreaktivite) ile ilişkili olabileceği hipotezinin test edilmesi, serotonin 1A reseptörü bağlanmasının değişimi ile açıklanabilir. Meschaks ve ark. (Meschaks, 2005) dorsolateral prefrontal korteks, raphe çekirdeği ve hipokampustaki WAY-100635 bağlanma potansiyelinin azaldığını, ancak motor kortekste değişmediğini gözlemlemiştir. Serotonin 1A reseptörü bağlanmasında gözlenen azalma, alta yatan mekanizmalar hakkında kesin bilgi vermesede, serotonerjik sistemin JME' de etkilendiğini göstermektedir.

Dopamin sisteminin bilişsel işlevlerin yanı sıra motor sistemle de ilişkili olduğunu gösteren önceki verilere dayanarak, Ciumas ve ark. (Ciumas, 2005) orta beyin, nigra, kaudat ve putamendeki dopamin taşıyıcıya (DAT) bağlanma potansiyelini, temel olarak JME 'li 12 hastada ve 12 sağlıklı kontrol vakada incelemiştir. Dopamin sinyalizasyonu, nigra ve orta beyinde ($p = 0,009$ ve $0,007$) azalmış bağlanma potansiyeline sahipken, kaudat ve putamenlerde normal değerler mevcuttu.

Ciumas ve ark. (Ciumas,2010), ikinci bir çalışma olarak JME hastaları yalnızca genel tonik-klonik nöbetler (JTKN) olan epilepsili hastalarla karşılaştırmıştır. Her iki hasta grubu, farklı yerlerde de olsa kontrollere kıyasla azalmış bir bağlanma potansiyeli izlenmiştir. Juvenil miyoklonik epilepsi hastalarının orta beyindeki kontrollerden daha düşük öncül bağlanması (0.8 ± 0.1 ve 1.0 ± 0.2 , $p = 0.019$), JTK hastalarında ise

putamenlerde daha az öncül bağlanması tespit edilmiştir. (5.9 +/- 1.6 vs. 7.1 +/- 1.2, p = 0.023). JTK hastaları motor işlevlerde ve bir yürütme işlevi testinde performans düşüklüğü göstermesine rağmen, JME hastaları hem çalışma belleği testlerinde hem de birçok yürütme işlevi testinde de performans düşüklüğü göstermiştir. DA sistemindeki değişiklikler hem JTK hem de JME' de var gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bu değişikliklerin bölgesel dağılımı, psikomotor ve çalışma belleği performansı ile olan ilişkilerinde olduğu gibi, iki sendrom arasında farklılık göstermektedir.

2.14.2. Proton manyetik rezonans spektroskopisi

Geleneksel MRG, su protonlarından gelen sinyallere dayanarak yapısal bilgi sağlarken, proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS), beynin kimyasal bileşimi hakkında bilgi sağlar. N-asetil aspartat (NAA) sadece nöronlarda ve nöronal işlemlerde bulunduğundan, NAA seviyesindeki bir azalma nöronal hasarın veya fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabilir (Savic, 2000). Bu tekniği kullanarak talamik NAA konsantrasyonlarının, İJE hastalarında kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur (Bernasconi, 2003).

Volumetrik MRG, bu hastalarda talamik volümde anlamlı bir kayıp tanımlamamıştır. Bu veri önceki nöropatolojik çalışmalarla uyumlu olarak, altta yatan nedenin talamik nöronal kayıptan ziyade, talamik nöronal disfonksiyon olduğunu göstermiştir (Meenke, 1984). Ayrıca, NAA düzeyleri ile epilepsi süresi arasında negatif korrelasyon varlığı, İJE'de talamik disfonksiyonun ilerleyici olduğunu düşündürmektedir. Proton manyetik rezonans spektroskopi çalışmaları, JME hastalarının talamuslarında NAA seviyelerinin azaldığını, talamik disfonksiyonun JME'de altta yatan epileptogenez mekanizmasının bir parçası olduğu fikrini desteklemiştir (Mory, 2003). Bununla birlikte, 1 H-MRS, JME'li hastalarda, kontrollere kıyasla prefrontal NAA konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Prefrontalserebral değişiklikler-nöral orijinli-JME'de de mevcuttur (Savic, 2004; Simister, 2003). Bu bulgunun tonik-klonik epilepsi gibi diğer İJE formlarıyla karşılaştırıldığında JME'ye özgü olduğu görülmektedir (Simister, 2003).

2.14.3. Fonksiyonel MRG

Elektroensefalografi ile ilişkili fonksiyonel MRG (EEG-fMRI), spontan olarak ortaya çıkan jeneralize diken-dalga deşarjlarının (JDD) nöral korrelasyonlarını tanımlamak ve incelemek için olanak sağlar. Bu teknik, İJE' li ve sık absansları olan bir hastada, fokal talamik kan akımı artışları ve simetrik kortikal deaktivasyonu incelemek üzere kullanılmıştır (Salek-Haddadi, 2003). Daha sonra, Avustralya (Archer, 2003) ve Kanada'da (Aghakhani, 2004) yürütülen iki EEG-fMRI serisi, İJE'li hastaların daha büyük gruplarında, talamik ve kortikal kan akışındaki bu bulguları çoğaltmıştır. Avustralya serisinde, arka singulatta sinyal azalması beş hastanın dördünde gözlenmiş, ancak Kanada serisi değişken olduğunu bildirmiştir, ancak hastaların çoğunda her iki hemisfer anterior ve posterior korteksinde simetrik, deaktivasyon saptamışlardır.

Daha yeni bir fonksiyonel görüntüleme çalışması, 19 JME hastasını sözel ve sözel olmayan fonksiyonel MRG (fMRI) çalışan bir bellek paradigması kullanarak incelemiştir (Roebing, 2009). Visuo-uzaysal paradigması sırasında, denekler Sternberg Madde Tanıma Testinin değiştirilmiş bir versiyonuyla değerlendirilmiştir. Üçgen veya kare şeklinde bir sanal ızgara sunulmuş ve deneklerden ızgaradaki öğelerin konumlarını ezberlemeleri istenmiştir. Bir aralıktan sonra, ızgara bir üçgen veya kare içeren tekrar sunulmuştur. Katılımcılar, sembollerinden birinin, şekline bakılmaksızın, önceki şebekede aynı konumda olup olmadığına karar vermek zorunda kalmışlardır. Sözlü hafıza görevi sırasında fonolojik olarak benzer harfler büyük veya küçük harf olarak gösterilmiştir. Müdahale koşulu sırasında, tek bir mektup sunulmuş ve büyük harf veya küçük harf yazılmamasına bakılmaksızın önceki durumda gösterilip gösterilmediğine karar vermek zorunda kalmışlardır. Her iki grup da bu görevlerde iyi performans göstermiş ve fMRI aktivasyon paternlerinde önemli bir grup farkı tespit edilmemiştir.

Roebing ve arkadaşları, valproik asit (VPA) hastalarını tedavi edilmemiş hastalara ya da lamotriginin (LTG) monoterapisi alan hastalara göre karşılaştırmışlardır. VPA grubu önemli ölçüde yetersiz bulunmuştur. Yazarlar bu kohorttaki bilişsel işlev bozukluğunun en azından kısmen ilaç yan etkilerinden, özellikle de VPA ' den kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. Yazarlar bu tutarsız bulguların, heterojen bir epilepsi sendromunda yer alabileceğini, frontal lob disfonksiyonunun sadece bir JME alt grubunda mevcut olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak, grup farklılıklarının

olmamasının, yeterince zor olmayan çalışan bir hafıza görevinden kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir.

Vollmar ve ark. (Volmar, 2011), farklı ve muhtemelen daha zorlu bir çalışma belleği fMRI paradigması olan daha büyük bir JME popülasyonunu (n = 30) araştırdılar. Görev sırasında noktalar rastgele ekranda gösterildi. Üç farklı yanıt koşulu vardı: 0 geri görevi sırasında katılımcılara bir joystick'i noktanın o anki konumuna getirmeleri istendi; 1-arka durumunda noktanın önceki konumuna ve 2-arka durumda ikinci önceki konumuna getirmeleri söylendi. Hastalar ve kontroller her üç görevde de eşit derecede iyi performans gösterdi ve motor bileşenini kontrol etmek için 1-geri ve 2-geriden 0-geriyi çıkardıktan sonra, çalışma belleği ağlarının Fmri aktivasyonunu önemli ölçüde gösterdi. Bununla birlikte, fMRI kortikal aktivasyon paternleri artan görev talebiyle birlikte önemli ölçüde farklılık gösterdi. 2 arka durumda, motor korteks ve yardımcı motor alanın (SMA) hastalarda artan şekilde çalışma hafıza networkleri ile birlikte aktive olduğu izlendi.

Yazarlar ayrıca motor sistemi ile ön ve parietal loblardaki yüksek bilişsel işlev alanları arasındaki artan fonksiyonel bağlantıyı da açıkladılar. Miyoklonik atımların bazı JME hastalarında bilişsel görevlerle tetiklenmesi bilinen bir klinik özelliktir (Inoue, 2000). Bu nedenle, artan fonksiyonel bağlantı, bilişsel çaba tarafından tetiklenen nöbetler için olası bir mekanizma olarak yorumlandı. Kortikal hiper-uyarılabirliğin bölgeleri, bilişsel veya motor aktiviteler sırasında fizyolojik olarak aktive olmuş bölgelerle üst üste gelebilir. Bu nedenle, birkaç fonksiyonel kortikal sistemi içeren karmaşık bir görev, nöbet artışına neden olan kritik bir korteks kütlesi aktivasyonuna neden olabilir (Ferlazzo, 2005). Bir çalışma belleği görevi sırasında anormal motor korteks ko-aktivasyonu, bu mekanizmanın işlevsel korrelasyonunu temsil edebilir. Tercih edilen ilaç olarak, VPA, JME 'de yararlı bir etkiye sahiptir: artan VPA dozu ile negatif korelasyon gösteren anormal sol motor korteks ko-aktivasyonu, VPA 'nın miyoklonik nöbet kontrolündeki olumlu etkisini açıklamaktadır

2.14.4. Kantitatif MRG

İJE' li hastalarda rutin MRG'nin görsel muayenesi normal görünmekle birlikte, nöropatolojik otopsi çalışmaları gri ve beyaz cevher mikrodisejenezinin kanıtlarını sağlamıştır (Meencke, 1984). Kantitatif MRG, kortikal ve subkortikal madde

oranındaki belirli ilgi hacimlerindeki ince değişiklikleri açıklığa kavuşturarak, normal olarak yüksek çözünürlüklü MRI kullanılarak görünmeyen yapısal değişiklikleri tespit etmek için bir araç sağlar (Sisodiya, 1995). Bu teknik, İJE 'li hastalarda ince fakat yaygın serebral yapısal değişiklikler göstermek için kullanılmıştır (Woermann, 1999). JME' li hastaların %40'ında (8/20) beyin yapısı önemli bir anormalliğine sahiptir. Yapısal MRG verilerini analiz etmek için voksel esaslı istatistiksel parametrik haritalama kullanıldığında, JME' li hastaların mesial frontal loblarda kortikal gri maddede sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bir artış olduğu gösterilmiştir (Woermann,1999). Bu objektif teknik, çalışılan JME hastalarının çeyreğinin kortikal gri maddesinde (5/20) önemli anormallikler ortaya koymuş; dördünün daha önce kantitatif MRI kullanarak yaygın anormalliklere sahip olduğu gösterilmiştir. İki hastada bilateral gri madde hacminde artış gösterilmiş; biri temporal arka ve diğeri mezioparietal bölgede, üçünde gri madde hacminde azalma alanı olup ikisi frontopolar alanda ve biri frontomesial bölgede tespit edilmiştir. Bu voksel tabanlı tekniklerin doğru yorumlanması için, tek taraflı veya iki taraflı bulguların, analiz için seçilen eşikleme seviyesine bağlı olduğu vurgulanmalıdır. JME'deki diğeri yapısal görüntüleme çalışmaları, JME'li hastaların mesial frontal lobunda ince değişiklikler olduğunu defalarca bildirmiştir. T1 ağırlıklı MRG'ye dayanan morfometrik çalışmalar, her iki gri maddenin de azaldığını (O'Muircheartaigh, 2009) ve (Woermann, 1999) arttığını bildirmiştir. Bu sadece görüntü analiz metodolojisindeki değişiklikler ile ilgili olmayıp, mezio-frontal bölgelerdeki mikro-yapısal değişikliklerin varlığını da desteklemektedir.

Pulsipher ve ark. (Pulsipher, 2009), yeni başlayan JME'de talamo- fronto kortikal ağların bütünlüğünü yürütücü işlevle ilişkilendirerek araştırmayı amaçlamışlardır. Yeni tanı almış 20 JME hastası (son 12 ay içerisinde tanı), yeni başlangıçlı Benign Çocukluk Çağı Epilepsisi (BÇÇE) olan (sentrot temporal dikenleri mevcut) 12 hastalık epilepsi kontrol grubu ve 51 sağlıklı kontrol (birinci derece kuzen) ile karşılaştırıldı. Gruplar cinsiyet, epilepsi süresi ve IQ açısından karşılaştırıldı. Karakteristik başlangıç yaşı nedeniyle, JME hastaları epilepsi kontrol hastalarından hem de sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yaşlıydı, ancak standart test puanları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Katılımcılar, üç alt testi ile değerlendirildi. Delis-Kaplan Yönetici İşlev Sistemi (D-KEFS) ve bir ebeveyn anketi, Yönetici İşlevsel Davranış Değerlendirme Envanteri (BRIEF). Yaşa göre düzeltilmiş puanlar, JME hastalarında D-KEFS İnhibisyonu üzerindeki kontrollerden daha düşük

performans gösterdi. BRIEF'nin davranışsal düzenleme ve üst biliş puanları da JME grubunda anlamlı olarak düşüktü. Kantitatif MRG ölçümleri, JME hastalarında sağlıklı kontrollerden ve BÇÇE hastalarından daha küçük talamik hacimleri ve daha fazla frontal BOS varlığını ortaya çıkarmıştır. Sadece JME grubunda, talamik ve ön hacimler D-KEFS performansını öngörmüştür. İlginç bir şekilde, JME hastaları, nöbet başlangıcından 12 ay sonra zaten thalamo- fronto - kortikal devrede klinik olarak önemli bir bozulma olduğunu ortaya koyan volümetrik anormallikler göstermiştir, bu da hem nöbetlere hem de nöro-bilişsel eksikliklere yol açmıştır. Hastalığın evriminde ortaya çıkan erken yapısal anormalliklerin ne kadar erken olduğu belirsizdir, ancak belirgin hacimsel anormallikler kronik nöbetlerin sonucu olarak görünmemektedir.

2.14.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme - Traktografi

Son zamanlarda T1 ağırlıklı MRG ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) analizlerinde, azalmış mesial frontal gri madde hacim varlığı ve altta yatan beyaz madde izlerinde azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) tespit edilmiştir. Bu durumun JME hastalarında gözlenen nöropsikolojik ve psikiyatrik değişikliklerin temelini oluşturduğu düşünülmektedir (O'Muircheartaigh, 2009). Vollmar ve ark. (Vollmar, 2012), DTI tabanlı bağlantı parmak izi ve kümeleme teknikleri kullanarak JME 'de SMA ve preSMA 'nın yapısal olarak ayrılmasını araştırmışlar, JME'li hastalarda ön SMA kümesinin prefrontal ve frontopolar alanlara olan bağlantısının azaldığı tespit etmişlerdir. Merkez bölgeye, oksipital loba, inen motor yollara ve serebelluma bağlantı artmıştır. Posterior SMA kümesi, primer motor kortekse nispeten azalmış, parietal ve temporal neokortekse artan bağlantı sergilemektedir.

2.15. JME'de davranış değişiklikleri

JME'li birçok hastada istikrarsızlık, disiplin eksikliği, hedonizm ve hastalıklarına karşı ilgisizlik şeklinde davranış değişiklikleri tarif edilmiştir. Ruh halleri hızla sıklıkla değişkendir. Saf ve güvenilmez olması, teslim edebileceğinden daha fazla söz vermeleri kolaydır. Davranış özellikleri gereği çoğu zaman tüm reçetelere uyduğunu beyan edecekleri için be durumun tedavileri üzerinde negatif etkisi olur. Son nöropsikolojik araştırmalar bu eski gözlemlerde daha iyi bir görüş sağlamıştır. Her ne kadar JME hastaları ortalama entelektüel yeteneklere sahip olsalar da (Hommet ve ark.

2006), uzun süreli nöbetsiz hastalara bile 'gerçek dünya problemleri' sunmaktadır (Thomas ve ark. 2014), daha yüksek işsizlik oranları gibi daha düşük sosyoekonomik sonuçlara yol açmaktadır (Camfield ve Camfield, 2009). Talamofrontokortikal ağ fonksiyonunun bozulmasının, çalışma hafızası (WM), planlama ve risk alma davranışı gibi daha yüksek ön lob fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğuna dair artan kanıtlar vardır (Zamarian ve ark. 2013). Diğer bilişsel işlevler, örneğin hipokampal ile ilgili epizodik bellek nispeten korunmuştur (Lin ve ark.2013).

2.16. JME'de çalışma belleği (WM)

JME'de WM performansının ilk çalışması 1994 yılında yapılmıştır. (Swartz ve diğerleri, 1994), Frontal lob epilepsisi (FLE) olan hastalarda görsel WM araştırılmış ve JME hastaları kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, JME hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, FLE hastaları gibi benzer şekilde WM işlevinde bozulma olduğu tespit edilmiştir. Aynı bilişsel görevi kullanan bir sonraki 18FDG-PET çalışması, istirahat durumunda ventral premotor korteks, kaudat ve dorsolateral prefrontal kortekste 18FDG alımının azaldığını göstermiştir (Swartz ve ark. 1996). Bu, WM görevindeki düşük performansla uyumlu bulunmuştur. Daha yeni fMRI WM çalışmaları farklı sonuçlar bildirmiştir: Roebing ve ark. (2009) görsel-uzamsal bir WM görevi olan Sternberg Öge Tanıma Testi'ni kullanmış ve JME hastaları (n=19) ile kontroller arasında performans ve aktivasyon paternlerinde fark bulunamamıştır. Vollmar ve diğ. (2011) daha zorlu görsel mekansal n-geri WM görevi ile daha fazla sayıda (n=30) bir JME hasta popülasyonunu araştırmıştır. Performans yine gruplar arasında farklılık göstermese de, bilişsel talep arttıkça hastalar fronto-parietal WM ağları ile anormal motor korteks ko-aktivasyonu göstermişlerdir. Sonraki kombine fonksiyonel ve yapısal bağlantı analizleri, prefrontal ve fronto-polar bölgeler arasındaki bağlantının azaldığını, muhtemelen bilişsel frontal lob fonksiyonlarının fonksiyon bozukluğundan sorumlu olduğunu ve motor ve prefrontal korteks arasındaki bağlantının arttığını göstermiştir. Bu gözlemler, JME'de bilişsel olarak tetiklenen miyoklonik atımları açıklamaya yardımcı olabilir.

2.17. Psikiyatrik yönleri

JME'nin psikososyal prognozu beklenenden daha zayıf olabilir. Maladatif davranışlar arasında alkol ve madde kullanımı, boşanmalar, kürtaajlar, işsizlik ve hatta sabıka kayıtları bulunmaktadır. Yönetici işlev bozukluğunun yanı sıra, psikiyatrik

komorbidite daha kötü sosyal sonuçlara katkıda bulunabilir. Ardışık çeşitli JME hasta serilerindeki klinik olarak ilişkili psikiyatrik bozuklukların prevalansı % 22 ile 36 arasında değişmektedir (Jayalakshmi, 2014). Psikiyatrik bozuklukların sosyal sorunların nedeni mi, sonucu mu olduğu henüz belli değildir.

2.18. Kişilik bozuklukları

En yaygın olanları kişilik (Küme B) ve anksiyete bozukluklarıdır (Yacubian, 2013). Sık karşılaşılan bir başka sorun da madde kötüye kullanımınıdır (Camfield ve Camfield, 2009; Syvertsen ve diğerleri, 2014). Nöropsikolojik bulgular ile psikiyatrik komorbidite arasında bir bağlantı olduğunu gösterilmiştir. Kişilik bozukluğu olan hastalar, uyumsuz davranışların yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu doğrulayan en üst düzeyde yürütme bozukluğu sergilemiştir. Duygusal dengesizlik, disiplin eksikliği ve hızlı ruh hali değişiklikleri ile karakterize Küme B kişilik bozuklukları (PD) MRG'de prefrontal kortikal anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (de Araujo Filho ve ark. 2013). Nöropsikolojik bulgular ile sosyal uyum arasındaki ilişki 42 JME hastasında ve kontrol grubunda değerlendirilmiştir (Moschetta ve Valente, 2013), JME hastalarında, özellikle iş ve aile ilişkileri alanlarında, önemli ölçüde sosyal uyum güçlüğü tespit edilmiştir. Bu, dürtüsel özellikler ve yüksek yenilik arayışı puanları ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

2.19. Psikiyatri komorbidite ve farmako direnç

Psikiyatrik komorbidite, birçok çalışmada kötü yaşam kalitesi ve kötü nöbet kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (de Araujo Filho, 2013) Jayalakshmi ve diğ. (2014) 201 JME hastasını bir grup VPA yanıtlayıcı ve yanıt vermeyenler olarak ayırmıştır (%19). Psikiyatrik komorbidite, farmako direnç için en güçlü belirleyiciydi ve VPA'nın cevap vermeme riskini 5,54 oranında arttırmıştır. Erken ölüm, psikiyatrik komorbidite ile de ilişkilendirilmiştir (Gélisse, 2001). Psikopatolojinin zayıf bağlılıkla yakından ilişkili olduğu görülmektedir. İkincisi bazen oldukça tipik bir genç zayıflığı olarak görünse de, olumsuz ve bazen geri dönüşü olmayan sosyal sonuçlara yol açan riskli ve sağlıksız davranışlarla (madde bağımlılığı gibi) ilişkilendirilebilir. Ayrıca, zayıf sosyal sonuç, JME için tipik olan sirkadiyen ritmi ile bağlantılı olabilir (Pung ve Schmitz, 2006) ve o

kadar şiddetli ve sosyal açıdan rahatsız edici olabilir ki, hastalar düzenli, harici olarak yapılandırılmış bir uyku-uyanıklık düzeni izleyen kişilerden izole edilebilirler. Bu nedenle, JME hastalarının çoğunda hiç veya hiç bilişsel eksiklik olmamasından ya da küçük bir farmako-dirençli hasta alt grubundaki şiddetli davranışta bozulma ve uyumsuzluk davranışlarına kadar bir süreklilik olduğu görülmektedir

2.20. JME’de uykunun önemi

JME'de tipik olarak uyandıktan sonra miyoklonik atımlar meydana geldiğinden, çeşitli çalışmalarda uyku mimarisi incelenmiştir. Düşük uyku etkinliği, artmış uyku gecikmesi ve toplam NREM uykusunda anormallikler gözlenmiştir (Krishnan, 2014). Ayrıca, uyku fazik paternlerin çalışmaları, EEG epileptiform anormallikleri ile uyarılmanın geçici aktivasyonuna karşılık gelen döngüsel alternatif paternler (CAP'ler) A fazı arasında açık bir ilişki bulmuştur (Avanzini, 2000). Bu gözlemler, arousal ilişkili fazik uyku olayların (K kompleksleri, tepe dalgaları veya ani alfa ritimlerine kaymalar) epileptik deşarjları önemli ölçüde arttırabileceğini göstermektedir.

2.21. Kortikal hipereksitabilite

Diğer idiyopatik jeneralize epilepsi formlarına göre, JME’de miyokloniler daha baskındır. Bu gözlem, araştırmacıları, çeşitli araştırmalarla ele alınan motor korteksin hipereksitabilitesini varsaymaya yöneltmiştir. Transkraniyal manyetik stimülasyon paradigmaları, JME'li hastalarda, uyku yoksunluğundan sonra vurgulanan ve sabahları öğleden sonraya göre daha belirgin olan, motor kortekste artan hipereksitabiliteyi açıkça ortaya koymuştur. (Badawy ve ark. 2009). Miyoklonik atımların oluşumunda motor korteks hipereksitabilitesinin belirleyici rolü, EEG çalışmaları ile belirlenmiştir. Bu çalışma, frontal alanlarda maksimal amplitüdü, jerk kilitli pozitif pikler arasında 9,5 ms'lik interhemisferik bir gecikmeyle miyoklonik atımdan önce gelen pozitif-negatif bir EEG geçişi olduğunu ortaya koymuştur. İki deltoid kastaki miyoklonik atımların başlangıcı arasındaki karşılaştırılabilir bir süre, JME'de miyokloni oluşumunda tek taraflı bir kortikal oluşum varlığını ve ardından iki taraflı bir senkronizasyon olduğunu ortaya koymuştur. (Panzica ve diğerleri, 2001). JME'ye dahil olan kortikal ağlar hakkında daha fazla açıklama, interiktal ve preiktal fazlar sırasında

singulat, superior ve medial frontal giruslar ve parasentral lobül arasında EEG fonksiyonel bağlantı analizi ile sağlanmıştır. Dikendalga oluşumunda kilit noktanın prekuneus olduğu ifade edilmiştir. (Lee ve ark. 2014). Bu sonuç, MEG çalışmalarında subkortikal (yani talamik) yapıların bilateral diken dalga/polidiken dalga oluşumunda yeri olduğunu ortaya koymuştur. (Stefan, 2009).

2.22. Genetik eğilim

% 70'e varan kalıtım derecesi tahminlerine rağmen (Vadlamudi ve ark. 2014) JME'ye bağlı sistem epilepsilerine yatkın genetik faktörlerin çoğu hala bilinmemektedir. Genetik mimarinin, küçük bir fraksiyonun (% 1-2) esas olarak tek gen defekti tarafından belirlendiği nörojenetik bir spektrum göstermesi muhtemeldir, oysaki hastaların büyük çoğunluğu muhtemelen oligo-/poligenik yatkınlık sergiler (Ottman, 2005). Bazı Mendelian JME ile ilişkili genler, konumsal aday gen analizleri, özellikle CACNB4, CASR, GABRA1, GABRD ve EFHC1 ile tanımlanmıştır (Delgado-Escueta ve ark. 2013). Ek olarak, JME'nin üç gende (BRD2, CX36 ve ME2) tek nükleotid polimorfizmi ile alelik ilişkilerinin JME'ye duyarlılık kazandırdığı bildirilmiştir (Delgado-Escueta ve ark, 2013).

2.23. Genomik varyasyon

%5'inde patojenik yapı genomik varyasyonlar tanımlanmıştır (Scheffer ve ark. 2014). Mikrodelesyonlar (15q11.2 / CYFIP1, 15q13.3 / CHRNA7, 16p13.11 / NDE1, 16p11.2 / PRRT2 ve 22q11 / SNAP29) (de Kovel ve arkadaşları, 2010; Mefford ve ark. 2010) ve genleri koruma mikrodelesyonlar (örn, GEPHN, NRXN1, RBFOX1) (Dejanoviç ve ark. 2014) tespit edilmiştir. 15q13.3'teki en belirgin mikrodelesyon, IJE'de 50 kat bir artmış olarak tespit edilmiştir. (de Kovel ve ark. 2010). İlginç bir şekilde, aynı tekrarlayan mikrodelesyonlar, geniş bir yelpazedeki nöropsikiyatrik bozukluklar riskini arttırmaktadır (Watson ve ark. 2012). Bu bulgular, nöropsikiyatrik bozukluklar ile JME ile bağlantılı sistem epilepsileri arasında paylaşılan genetik yatkınlığı ve temel nörogelişimsel süreçlerin güçlü hedeflerini vurgulamaktadır.

2.24. JME'nin genetik temeline dair yapılan çalışmalar

JME genetik temeli kompleks ve heterojendir: 22 kromozomal lokus ve yedi gen hastalık ile bulunmuştur, altısı iyon kanal subunitlerini kodlayan genlerdir (Santos, 2017). JME'li çoğu ailede EFHC1 mutasyonu çalışılmıştır (Suzuki,2004; Annesi, 2007) hücre bölünmesi ve beyin gelişiminde kortikogenesisden sorumlu mikrotubul bağlantılı proteini kodlayan genlerle bağlantılıdır.

Araştırmacılar kromozom 6p12'de yer alan ve Intestinal cell kinase (ICK) kodlayan gende varyantları göstermişlerdir. (Bailey, 2018) Bu bulgular nöronal progenitör hücrelerin eksik migrasyonunun epileptogenezdeki yerini ortaya koyması açısından önemlidir. Araştırmacılar 12 hastanın epilepsi tanısı olan ailede (3 JME, 2 miyoklonik tonik nöbet, 2 febril nöbet ve ÇÇAE, 1 sadece febril nöbet, 4 ünde sadece EEG 'de polidiken varlığı bağlantı verisi ve Sanger sıralama verisini birleştirerek, epilepsi veya EEG anormallikleri olan aile üyelerinde birlikte toplanan ICK geninde, bir pK305T (c.914A →C) varyantı belirlediler. Araştırmacılar daha sonra, İspanyol, Avrupalı-Amerikan veya Japon kökenli genetik jeneralize epilepsisi olan geniş bir hasta grubunu taradılar. Genese Aggregation veritabanında yarış eşleşmeli kontrol popülasyonlarında Bayesian logaritma oranlarının (LOD) puanlanmasının, vaka kontrol ilişkilerinde olasılık oranlarının ve alel sıklıklarının hesaplanmasından sonra, juvenil miyoklonik epilepsili 22 kişide ICK geninde 20 değişken daha tanımlandı. Böylece, 310 juvenil miyoklonik epilepsisi olan indeks olguda 21 değişken bulundu. Patojenite hakkında kesin kanıtlar elde etmek için, bu ICK varyantlarının dördünün (üç missense [pK220E, pK305T ve p. A615T] ve bir nonsense [pR632X]) etkileri fonksiyonel olarak test edildi. Gen'in iki kopyası yerine tek bir kopyasını taşıyan ICK'nın yetmezliği olan farelerinde, EEG'de daha sık tonik klonik nöbetler ve polidikenler vardı. Ayrıca, farelerde nöral progenitör hücrelerde ICK varyantlarının fonksiyonel ekspresyon çalışmaları, bozulmuş mitoz, hücre döngüsü çıkışı ve apoptozun teşviğini gösterdi; bu, bir haplo yetmezlik etkisinin, progenitör hücrelerin radyal migrasyonunu bozduğunu gösterdi. Özellikle, ICK'nın hücre proliferasyonunda ve mitozdaki potansiyel rolü, juvenil miyoklonik epilepsisi ile ilişkili diğer ana gen olan EFHC1 için gözlenene benzerdir. Bu bulgular, JME 'de özellikle talamus ve frontal kortekste kantitatif MRG

çalışmaları ile (Jeong, 2016) gözlenen subkortikal ve kortikal gri maddenin bölgesel anormallikleriyle eş seyirdedir.

Araştırmacılar tarafından Delgado-Escueta ve meslektaşları tarafından bildirilen bulguların, özellikle de kodlayıcı olmayan değişkenlerin patojenitesini belirlemek için biyoinformatik ve istatistiksel analizin kısıtlamaları nedeniyle dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiği ifade edilmiştir (Kim, 2017). Aslında, patojenite için fonksiyonel kanıtlar ICK'da tanımlanan 21 varyanttan sadece dördü için gösterilmiş olup, on tanesi (patojenik olması muhtemel olarak sınıflandırılan) ve yedi tanesi (bilinmeyen öneme sahip varyantla), eş anlamlıdır veya kodlama yapmayan bölgelerde meydana gelmiş, bu da fonksiyonel doğrulamalarını zorlaştırmıştır. Bu nedenle, juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda genel ICK mutasyon sıklığının (% 7 [310 hastanın 21'i]) den çok daha doğru bir tahmin olarak yaklaşık% 1 (310 hastanın dördü) olduğu ifade edilmiştir. Ek olarak, Belize'deki geniş ailede belirgin bir baskın etkiye sahip olan pK305T varyantı, Genome Aggregation veritabanında etnik olarak eşleşen İspanyol popülasyonunda (17 202 birey) göreceli olarak yüksek bir frekansa (0,00014) sahiptir. Mutasyon taşıyıcılarının klinik bir fenotip sunması için diğer genetik determinantlar gerekli olup, bu kısmen yüksek popülasyon sıklığı, ICK varyantları için pleiotropik etkilere işaret eden, hem ailelerin içinde hem de aileleri arasındaki epilepsi fenotiplerine göre değişken penetrasyon ve varyasyonla uyumlu olabilir (yani, tek bir mutasyon farklı hastalarda farklı fenotiplere neden olabilir). ICK, rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) sinyal yolağının memeli hedefi ile etkileşime giren serinethreonin kinazıdır (Wu, 2012), mTOR yolunun zaten birçok genetik epilepsi sendromunda ve otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizlik gibi ilgili komorbiditelerde rolü vardır ve mTOR inhibitörleriyle farmakolojik terapi bu hastalıklar için bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır (Gelman S, 2017). JME için ICK'nın mTORC1 ile etkileşimine dair moleküler mekanizmalar halen hedefe yönelik tedavi amaçlı araştırma dahilindedir.

2.25. Tedavi

JME tedavisi, ilaç tedavisi yanında yaşam tarzı müdahalelerini de içermektedir. Yaşam tarzı tavsiyesi, tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır ve uyku deprivasyonu, aşırı alkol kullanımı, stres gibi tetikleyici faktörlerin kontrolü tedavinin en önemli parçasıdır.

JME fotosensitivite ile en yakın ilişkili epilepsi sendromudur. Yanıp sönen ışıkların tetikleyici özelliğinde dolayı bazı önlemlerin alınması önerilmektedir (Güneşli günlerde, güneş gözlüğü takmak gibi) Günümüzde, düz ekran televizyonlar ve bilgisayar monitörleri daha düşük oranda risk faktörü olarak görünmektedir. Video oyunlarının mümkünse iyi aydınlatılmış odada oynanması ve uykululuk ve yorgunluk durumunda kaçınılması önerilmektedir.

2.26. Antiepileptik ilaçların seçimi

JME'de tedavi seçimi klinik deneyime, retrospektif ve prospektif açık etiketli çalışmalara dayanır. Fakat randomize eski veya yeni antiepileptik ilaçları karşılaştıran kör klinik çalışmalar yetersizdir. Juvenil miyoklonik epilepsinin belirli bir farmakolojik duyarlılığı vardır.

2.26.1. Valproat

Valproat (VPA) JME tedavisinde çok spesifik bir etkiye sahiptir. Valproat klinik kullanıma girdiği ilk yıllardan itibaren JME tedavisinde yer almıştır. Birçok çalışmada monoterapi olarak kullanılmıştır JME'li hastalarda VPA ile çok yüksek oranda tedavi başarısı bildirmiştir. Kuzey Amerika'da % 90'lık yüksek kontrol oranları (Delgado-Escueta ve ark. 1984) bildirilirken; Genton ve ark. Avrupa'daki bir çalışmada %84.5 oranında nöbet kontrol başarı oranı sağladıklarını bildirmişlerdir (Genton, 2000). VPA'nın İJE'de tedavideki üstünlüğü SANAD çalışmasında açıkça gösterilmiştir (Marson ve ark., 2007). Yetişkinlerde günlük doz 1000 ile 2000 mg/gün arasında değişmektedir. Elektroensefalogram anormallikleri, iyi kontrol sağlanmış olsa bile devam edebilmektedir bu EEG anormalliklerinin devam etmesi kötü prognostik faktör olarak yorumlanmamaktadır (Sundqvist ve ark.1999). VPA'nın etkin olmaması durumunda, yan etkilerin ortaya çıkmasına kadar dozu arttırmanın nöbet sıklığının azalmasına neden olmadığı bildirilmiştir (Sundqvist ve ark. 1998). Valproat hala erkeklerde ve çocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlarda JME'de ilk seçenek tedavi olarak kabul edilir.

2.26.2. Lamotrigine

Açık etiketli çalışmalar tedavide LTG'nin etkinliğini göstermiştir. JME'de VPA ile birlikte politerapi veya monoterapi şeklinde kullanılabilir. Nicolson ve Marson, VPA ile yeterli kontrol sağlanamayan veya yan etki nedeniyle kullanamayan hastalarda LTG'nin etkinliğini araştırmışlardır. Hastaların %13.6'sında remisyon gözlemlenmiştir (Nicolson ve ark. 2010). Bodenstein-Sachar ve ark. JME 'li fakat JTK sız hastalarda benzer sonuçlar gözlemişlerdir (Bodenstein-Sachar ve ark. 2011).

Lamotrigine, JME tedavisinde yardımcıdır, ancak daha az etkili gibi görünmektedir. Bununla birlikte, LTG, İJE 'de uzun süre kullanımda ortaya çıkabilecek promyoklonik etkilere sahiptir. (Crespel ve ark. 2005). Bu nedenle, LTG, VPA'ya kıyasla ilk seçenek olarak düşünülmemelidir, ancak genç kadınlarda VPA'nın potansiyel teratojenitesi nedeniyle ve aynı zamanda migren (aura ile) (Lampl ve ark. 2005) ve psikiyatrik bozukluklar (bipolar depresyon) (Geddes ve ark. 2009) gibi komorbiditeleri olan hastalarda tercih sebebidir.

2.26.3. Levetirasetam

1996'dan bu yana, fotoparoksizmal cevaplara (Kastelejin-Nolst ve ark. 1996) ve miyoklonusa karşı etkinliği gösterilmiştir. Birkaç açık çalışmada, politerapide veya monoterapide JME tedavisinde LEV'in spesifik etkinliğini gösterilmiştir. Labate ve ark. (Labate ve ark. 2006), 8 hastaya monoterapi ve 13 hastaya ek tedavi uygulamış LEV monoterapide hastaların% 62,5'inde nöbetsizlik sağlarken; politerapide bu oran % 61.5 olarak saptanmıştır. Monoterapi grubunda, nöbet frekansı bir hastada % 50'den fazla azalmış, biri için değişmeyip biri için kötüleşmiştir. Specchio ve ark.'nın uzun süreli açık çalışmasında, LEV tedavisinden sonra miyoklonus ve JTKN aylık sıklığında azalma saptamışlardır (Specchio ve ark., 2006) Hastalar 1000 ve 3000 mg / gün LEV (ortalama: 2208 mg / gün) doz aralığında tedavi almışlardır. Takip eden çalışmada, Specchio ve ark. 48 hastada (Specchio ve ark. 2008) LEV'in EEG anormallikleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. LEV tedavisinden sonra 23 hastada EEG normal hale dönmüştür. 2008 yılında Verotti ve ark. (Verotti ve ark. 2008) 32 hasta üzerinde açık bir çalışma yayınladılar. Monoterapi olarak LEV tedavisi başlanan yeni tanı almış JME hastalarında 12 ay içerisinde %90.6 oranında tedavi başarısı yakaladıklarını bildirmişlerdir. İlk başlanılan tedavi ile remisyon sağlanamayan İJE ve miyoklonisi olan 122 hastada; Noachtar ve ark. 60'a plasebo; 62 hastaya LEV vermişler (Noachtar ve ark.

2008) ve LEV grubunda çok yüksek oranda cevap gözlemişlerdir. Böylece, LEV JME tedavisinde önemli seçeneklerden biri haline gelmiştir.

VPA'ya özellikle doğurganlık dönemi kadınlar için; ilk tedavi ve ekleme tedavisinde alternatif konumdadır.

2.26.4. Topiramate

Topiramate (TPM), JME tedavisinde yararlıdır. Etkinliği ilk çalışmalarda ekleme tedavisi olarak gösterilmiştir. 2006' da Biton ve Bourgeois (Biton ve Bourgeois, 2006), 22 hastanın retrospektif bir analizini yapmış JME ile İJE tedavisinde plaseboya karşı TPM çalışmalarında JTK'larda bir azalma olduğu bulmuştur. SANAD çalışmasında, Marson ve ark. 2007'de (Marson ve ark. 2007) TPM'nin İJE tedavisinde etkinliğini göstermiştir. Topiramate LTG'den daha etkili, ancak VPA ve LTG'den daha zor tolere edilmektedir. Sousa ve ark. 15 hastalık dirençli JME gruplarında TPM'nin JTKN ve miyoklonilere karşı etkinliğini ortaya koymuşlardır. (Sousa ve ark. 2005). Ancak bazı hastalarda TPM'a bağlı nöropsikiyatrik yan etkiler izlenmiştir (dikkat azalması, kısa süreli hafıza, işlem hızı, ve sözel akıcılıkta azalma) (de Araujo ve ark. 2006) ve bu durum tedavi başarısızlığına yol açmıştır. Bununla birlikte, iyi tolere edildiğinde, TPM, özellikle fazla kilolu veya ek olarak migren hastalarında, VPA'ya uygun bir alternatiftir.

2.26.5. Zonisamide (ZNS)

2004 yılında, Kothare ve ark. JME'li 15 hastada zonisamide (ZNS) kullanılmıştır. Onüç hastaya başlangıç monoterapi, iki hastaya ek tedavi olarak ZNS verilmiş ve % 80'inde iyi bir nöbet kontrolü sağlamıştır. (Kothare ve ark., 2004) Günlük doz 200 ila 500 mg arasında verilmiştir (Szaflarski ve ark., 2004). Tedavi olan bir hastada tam bir EEG düzelmesi izlenmiştir. Dirençli 7 hastanın retrospektif analizinde O'Rourke ve ark. ZNS tedavisi ile, nöbet sıklığında% 50'den fazla azalma sağlamıştır. (O'Rourke ve ark., 2007). Marinas ve ark. Altısı JME 'li 13 İJE hastasının tedavisinde ZNS kullanmış, bunların içinden JME grubunda 3 hastada nöbetsizlik sağlanmış 2'sinde bir değişiklik olmamış, birisi yan etki yaşayarak ZNS kullanımını durdurulmuştur. (Marinas ve ark. 2009). Tüm bu retrospektif çalışmalar ZNS tedavisi lehine olumlu

sonuçlar göstermiştir, ancak daha geniş çaplı ileriye dönük kontrollü çalışmalar ihtiyaı vardır.

2.26.6. Diğer tedaviler

VPA'nın bulunmasından önce Fenobarbital (PB) ve primidon JME tedavisinde % 86 etkinlikle yaygın olarak kullanılan seçenekler olarak yerlerini almıştır. Janz ve Christian hasta gruplarında fenitoin (PHT) ile % 67 oranında nöbet kontrolü sağlandığını; % 33'nde yanıt elde edilemeyip daha da kötüye gidiş olduğunu bildirmişlerdir. (Janz ve Christian, 1957). Asetazolamid, metoksimid ve 3200 mg / gün dozunda pirasetam ile tedavi edilen anektodal vakalar bildirilmiştir. (Resor ve Resor, 1990; Khani ve ark, 2005) Bazı yayınlarda ayrıca etkinliği artırmak için VPA'ya klonazepam ekleme olasılığı vurgulanmıştır (Obeid ve Panayiotopoulos, 1989).

2.27. Yanlış ilaç seçimi nedeniyle jme'de paradoksal kötüleşme

Juvenil miyoklonik epilepsi AEİ'lar tarafından daha da kötüleşebilir. Kivity ve Rechtman, yüksek dozlardaki Fenitoin'in (PHT) yüksek derecede toksik olduğunu bildirmiş ve JME 'de miyoklonileri daha da kötüleştirebileceğini ifade etmişlerdir. (Kivity ve Rechtman, 1995). Oxcarbazepine (OXC), CBZ ile kimyasal olarak ilişkili bir ilaçtır. OXC'in JME'de nöbet tetiklenmesinde önemli agreve edici rolü mevcuttur. Gelisse ve ark. JME 'li 4 hastada OXC ile belirgin kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir. (Gelisse ve ark., 2004) Bu hastaların tümünde miyoklonik nöbetlerde, nde JTKN ; ikisinde absans nöbetlerinde artış izlenmiştir. Ancak Carignani ve Rosso 1997'de JME 'li 6 hastada OXC ile iyi yanıt aldıklarını ifade etmişlerdir. OXC doz olarak ≤ 45 mg/kg olarak kullanılmıştır. Yazarlar hastalarında miyokloni veya JTKN de herhangi bir artış olmadığını belirtmiştir (Carignani ve Rosso, 1997). Ancak bu çalışmada yazarlar epilepsi tanımlanmasını net olarak belirtmemişlerdir. Bazı hastalarda başlangıçta hemiklonik veya hemitonik nöbetler mevcut olup, fokal epilepsi varlığı dışlanmamıştır.

Lamotrijin (LTG) JME için tedavi seçeneğidir, ancak miyoklonileri ve JTKN arttırıcı etkisi mevcuttur. Crespel ve ark. (Crespel ve ark. 2005), 93 İJE hastasının 5'inde miyoklonileri tedavi etmek amaçlı LTG kullanmış ve iki tip durumla

karşılaşmıştır. 1. Miyoklonilerde LTG titrasyonu esnasında doz ilişkili olacak şekilde artış 2. LTG titrasyonu tamamlandıktan aylar sonra ortaya çıkan artış. Bu durum miyoklonik statusu tetikleyerek ilacın kesilmesine neden olmuştur. Uygun olmayan ilaç ile tedavi sonrasında JME'de status epileptikus vakaları bildirilmiştir. Larch ve ark. 2 miyoklonik status vakası bildirmişlerdir: birisi CBZ diğeri PHT ile tedavi altında iken statusa girmişlerdir. (Larch ve ark. 2009). Vigabatrin JME'de uygun olmayan ilaç grubundadır ancak Pedersen ve ark. 3 hastalarında kısmi etkinlik saptamışlardır. (Pedersen ve ark. 1985). Ancak VGB absans nöbetlerini tetikleyebilir ve İJE'de kullanımı endike değildir.

2.28. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda JME tedavisi

Gebelik, epilepsili kadınlarda terapötik bir zorluktur ve AEİ seçiminde anne ve fetus için risk/fayda oranı dikkate alınmalıdır. Gebelikte AEİ'lerin hiçbirisi güvenli olarak kategorize edilemez. Lamotrigine ve levetirasetam hamilelikte diğerlerine göre nispeten daha güvenlidir (Hernandez ve ark. 2012). LTG ile tedavi edilen hastalarda gebelikte plazma konsantrasyonunda belirgin azalma olup doğumdan sonra prepartum seviyelerinin restorasyonu ve dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Emzirme döneminde Lamotrigine kontrendikedir. Valproate (VPA) ile ilişkili majör malformasyon riskinde artış ve aynı zamanda artmış doğum sonrası bilişsel gelişim riski olması nedeniyle (Meador ve ark. 2012) hamilelik sırasında VPA 'dan kaçınılması veya monoterapide düşük dozlarda (≤ 750 mg/gün) kullanılması tavsiye edilir. ZNS ve TPM için (FDA Gebelik Kategori D) mevcut bilgiler nispeten azdır. Bu ilaçlar sadece alternatif olmadığında verilmelidir. Üreme çağındaki kadınlarda tedavi, klinik bir sorun olmaya devam etmektedir. Enzim indükleyen ilaçlar kombine etkinliğini azaltabilir. Topiramat, günlük doz 200 mg'ın altındaysa, ancak daha yüksek bir dozda ise oral kontraseptiflerle etkileşime girmez, ancak daha yüksek dozlarda hormonal kontrasepsiyon ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir (Morrell ve ark. 1996). Valproate, ZNS ve LTG hormonal kontrasepsiyonu etkilemez. Fakat kombine oral kontraseptifler LTG'nin plazma konsantrasyonunu azaltır. Bu nedenle LTG kullanan kadınlarda nöbet sıklığı yakın takip edilmelidir.

2.29. Farmakolojik olmayan yaklaşım

2.29.1. Hayat düzeni

Hayat düzeni, JME'li hastaların başarılı bir şekilde yönetilmesinde önemli bir unsurdur. Yaşam tarzı tedavinin bir parçasıdır ve bu nokta hasta ile özellikle tartışılmalıdır. Yeterli tedaviye rağmen, yorgunluk, uyku yoksunluğu, alkol alımı ve ilaçlar gibi çeşitli uyarılarla nöbetler artabilmektedir. Hastaların yeterli uyku zamanına ve mümkün olan en doğal uyku düzenine sahip olmaları için uyanma-uyku ritimleri düzenlemelidir. Uyku yoksunluğu ve provoke edilmiş uyanma, nöbetleri arttıran iki ana durumdur. Nöbetler, uyanmadan 2 saat sonra ortaya çıkar (30 dakika ila 1 saat arası), bu nedenle hastanın hazırlanmak için yeterli zamana sahip olması, bu dönemde dikkatli olması ve banyo yapmak gibi tehlikeli faaliyetlerde bulunmaması gerekir. Alkollü içeceklere sadece az miktarlarda izin verilebilir. Bazı hastalarda, özellikle geceleri çok miktarda tüketen veya alkolle birlikte tüketen ergenler için enerji içecekleri önerilmemelidir. İlaça cevapsızlık psödodirençle ilgili olabilir. Hastalara yorgunluktan sakınmaları, uykusuz kalmaktan ve uyanma döneminde araç kullanmamaları konusunda öneride bulunulmalıdır.

2.29.2. Fotosensitivite

Juvenil miyoklonik epilepsi hem EEG bulgusu açısından hem de klinik olarak fotosensitivite ile en yakın ilişkiye sahip epilepsi sendromudur. Yanıp sönen ışıklar nöbetleri tetiklerken, güneşin suya yansıdığı veya ağaçların arasında dolaştığı güneşli günlerde güneş gözlüğü takmak gibi bazı önlemler alınması gerekir. Günümüzde, flat ekranlı televizyonlar ve bilgisayarlar, eski katot TV tüplerinden daha az uyarıcıdır. Ancak, artan ekran boyutu, programların kontrast ve değişen renklerinin olması durumunda nöbetler ortaya çıkabilmektedir. Televizyonda veya bilgisayarda video oyunları oynarken, iyi aydınlatılmış bir odada ve ekrana mümkün olan en uzun mesafede oynamak daha güvenlidir. Klinik olarak ışığa duyarlılıklarından muzdarip

hastalarda mavi lens kullanımı önerilmektedir, bu hastalarda fotoparoksizmal EEG yanıtları mavi lens takılması ile baskılanabilmektedir. (Capovilla ve ark. 2006). Bu hastalar mavi merceklerle trafik ışıklarının ayırt edilmesinin daha zor olduğu konusunda uyarılmalıdır. Valproate ve LEV, ışığa duyarlılık tedavisinde oldukça etkilidir, diğer ilaçlar da ışığa duyarlılığı baskılamaktadır (Kasteleijn-Nolst ve ark. 2012)

2.29.3. Psikoterapi

Juvenil miyoklonik epilepsi, bir dereceye kadar sosyal ve bilişsel işlev bozukluğu kişilik bozukluğu ile ilişkili olabilir. JME'li hastalar yetersiz sosyal davranışa, duygusal dengesizliğe sahiptir; bu da sosyal uyumsuzluk ve düşük ilaç uyumu gibi sorunları beraberinde getirmektedir. Psikiyatrik bozuklukların varlığı ilaç direncinin bir işareti olarak görünmektedir (de Araújo Filho ve ark. 2007). Refrakter JME'li hastalarda, psikoterapi tedaviye yardımcı olabilmektedir. Martinović, psikoterapinin, ilaca dirençli hastaların %50'sinde nöbet kontrolü sağladığını bildirmiştir (Martinovic. 2001). Kontrolsüz nöbet geçiren JME'li 22 hastayı incelemiş ve destek danışmadan sonra, sekiz hasta nöbetsiz hale gelmiştir.

2.29.4. Vagus sinir stimülasyonu

Vagus sinir stimülasyonu (VNS) refrakter epilepside ek bir tedavidir. Bazı yazarlar VNS'yi olumlu bir tedavi olarak görmektedir. İlaça dirençli İJE olan hastalar için seçenek olarak görülmektedir. Ng ve Devinsky İJE'li 14 hasta arasında % 57.1 'i nöbet sıklığında% 50 veya daha fazla azalma elde etmişlerdir (Ng ve Devinsky, 2004). Bu yazarlar kaç hastada JME olduğunu tam olarak belirtmemişlerdir. Kostov ve ark. 12 ilaca dirençli İJE hastası bildirmişlerdir (Kostov ve ark. 2007). 7'sinde JME olup, 5 hasta tedaviye yanıt vermiştir (>% 50 nöbet azaltma), bir tanesinde yalnızca VNS'le, JTK'lerde >%75 azalma saptanmıştır. Bu çalışmalar için VNS etkinliğini belirlemek için yeterli değildir, daha geniş çaplı çalışmalar sonrasında VNS JME'de önerilen bir tedavi seçeneği olarak nitelendirilebilecektir.

2.30. JME tedavisi: uzun vadeli sonuç

Bir kez kontrol edildiğinde JME'nin zaman içinde dalgalı seyir özelliği azalmaktadır. Yaşam tarzı sorunları genellikle yaşlanma ile daha da hafifleşir ve uyku programı düzensizlikleri gibi nöbetleri tetikleyebilecek faktörler, yetişkinlikte kaybolma eğilimindedir. Son uzun vadeli çalışmalar, bazı hastaların daha dirençli özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bazıları ise çok iyi huylu seyredip, sadece izole miyoklonik atımlar gözlenebilir; bu hastalar çoğu zaman medikal tedavisiz idare edebilmektedir.

2.31. Mortalite

JME'de mortalite geniş çaplı olacak şekilde çalışılmıştır. Yaşam beklentisi üzerine majör etki yapmadığı bilinmektedir, sadece az sayıda vakada hastalığa bağlı ölüm bildirilmiştir. Bir vaka serisinde 3 vakada JME ve epilepsi ilişkili prematür ölüm bildirilmiştir. 2'sinde SUDEP (sudden unexpected death) bildirilmiştir Bu 3 vakada da ciddi psikiyatrik hastalık varlığı saptanmıştır. (Genton & Gelisse, 2001). Yazarlar psikiyatrik hastalık varlığının mortaliteyi artıran en fazla etmen olduğunu bildirmişlerdir.

2.32. Anti epileptik ilaçların teratojenik etkileri

Genel popülasyonda tahmini majör konjenital malformasyon (MKM) riski %2–3 oranında olup bu oran kullanılan farklı antiepileptik ilaçlara bağlı olarak artış sergilemektedir.

Tüm farklı AEİ'ler için MKM riski değerlendirilirken bu ilaçla ilgili hamilelik sayısını da değerlendirmek önemlidir. Bu nedenle yeni AEİ'ler hakkındaki veriler nüfus örneklem büyüklüğü açısından düşünüldüğünde eski AEİ verilerinden daha az güvenilirdir.

Gebe kadınlar açısından danışmanlık çok önemlidir. 1980'lerin başında, nöral tüp defektleri ilk defa valproate maruz kalan annelerin çocuklarında bildirilmiştir (Genton ve ark. 2002). İlk raporlar, otizm ve fetal valproat sendromu (karakteristik fasiyal özellikler ve valproat'a prenatal dönemde maruziyet ile ilişkili konjenital malformasyonlar) arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. (Christianson ve ark. 1994; Williams ve ark. 1997). Üç büyük çaplı prospektif çalışmada, valproat monoterapisine maruziyet ile malformasyon riski %6.7 ve 10.3 arasında değişmektedir. (Hernandez-

Diaz ve ark. 2012; Campbell ve ark. 2014; Tomson ve ark. 2018). Risk doza bağılı olarak artış gösterip; >1500 mg/gün dozlarda %24.6 oranında bildirilmiştir (Tomson ve ark. 2011).

Düşük dozlarda ise valproat 500 mg, 600 mg veya 700 mg günlük dozlarda sırasıyla %4,3 %5,0 ve %5,6 oranında malformasyon oranları izlenmiştir. Avrupa'da 2005-2014 yılları arasında (doğurgan çağıdaki kadınlarda VPA kullanımını azaldıktan sonra) yapılan bir çalışmada valproat sendromunun prevalansı 10.000 doğumda 0,22' den 0,03' e düşmüştür. (Morris ve ark. 2018).

JME'de en sık kullanılan diğer ilaçlardan olan levetirasetam'a bağılı MKM oranı %0-2.8 olup bu oran genel popülasyon oranından farklı değildir. Bununla birlikte, bildirilen levetirasetam kullanılan gebeliklerin sayısı valproat veya lamotrigine göre daha düşüktür. Lamotrigin %2,0 ile 4,4 arasında MKM oranı ile düşük risk içermektedir. EURAP düşük dozda lamotrigin ile düşük oranda MKM izlendiğini kaydetmiştir. Günlük doz <325 mg ile MKM oranı %2,5 iken; > 325 mg dozlarda bu oran %4,3'e yükselmektedir. (Tomson ve ark. 2018).

Topiramet'a bağılı MKM oranları %3,2 ve 9 arasında değişmektedir. Çoğu kaynak lamotrigin ve levetirasetam'a oranla topiramet maruziyetinde daha yüksek oranda MKM riski olduğunu ifade etmiştir. Valproat ile kıyaslandığında ise topiramet ile daha düşük oranda MKM riski bildirilmiştir. Kuzey Amerika verilerinde Zonisamid kullanılan 90 çocukta MKM oranı %0,28 olarak bildirilmiştir. EURAP çalışma verilerinde, fenobarbitale maruz kalan 294 çocukta oran %6,5 ve doz < 80 mg/gün ise %2,7 dir (Tomson ve ark. 2018). Bir çok çalışma, AEİ politerapisi ile malformasyon riskinde belirgin artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle genel yaklaşım mümkün oldukça politerapiden kaçınmak yönündedir. Sonraki çalışmalar bu durumun nedeninin sadece politerapi değil, aynı zamanda politerapide kullanılan ilaçların dozları olduğunu ortaya koymuştur. 508 kadının dahil edildiği Avustralya gebelik AEİ kullanım verilerinde MKM oranının politerapide valproat ve topiramet kullanım durumunda arttığı izlenmiştir. LTG ve LEV kombinasyonu ise hem tedavi başarısını arttırmakta hemde daha düşük oranda MKM riski taşımaktadır (Vajda ve ark. 2018). EURAP verilerine göre LTG ve VPA kombinasyonu VPA'in 1500 mg ve üzerinde olma durumunda diğer VPA ve anti epileptik kombinasyonuna göre daha artmış oranda MKM riskine sahiptir. (valproate + lamotrigine de %31; % 19.2 valproat + diğer AEİ).

VPA dozu < 700 mg/gün olma durumunda ise bu risk oran farklılığı belirgin olmaktadır (VPA+LTG'de %7; VPA+diğer AEİ'da %5.4). (Tomson ve ark. 2015).

Kerala gebelik çalışma grubu benzer 2018'de benzer sonuçlar bildirmiştir. AEİ' a maruz kalan grup için MKM oranları AEİ monoterapisi için %6.4 ve politerapi için % 9.9'dur. (Keni ve ark. 2018). Yazarlar, ikili terapi riskinin özellikle VPA+topiramate için yüksek olduğunu belirtmiştir. Topiramate veya valproate içeren tedaviler hariç tutulduğunda politerapi açısından MKM riski belirgin şekilde azalmıştır. Örneklem büyüklüğü küçük olmasına rağmen, Levetirasetam veya Lamotrigine dual tedavisinde hiçbir MKM görülmemiştir. Bu çalışmada aynı zamanda klobazam içeren politerapinin yüksek malformasyon riski taşıdığı bildirilmiştir. (MKM oranı %22). Ancak Kerala çalışma grubunda klobazam alan sadece dokuz hasta olmasından dolayı bu verilerin daha büyük örneklem büyüklüğü olan çalışmalarla doğrulanması gerekecektir.

MKM riskini göz önünde bulundurulduğunda JME hastalarında kadınlar için mümkün olduğunca hamilelikten kaçınılmalıdır. Veriler Levetirasetam ve lamotriginin düşük dozlarda ve hatta kombinasyon halinde nispeten daha güvenli olduğunu göstermektedir. Zonisamid denenebilir ancak ilaca dair etkinlik verileri halen sınırlıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif kesitsel bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Epilepsi Kliniği' nde 5760 takipli hasta içerisinde JME tanısı almış ve düzenli takibi olan 290 hasta poliklinik kayıtları değerlendirildi. En az 2 yıldır aynı hekim tarafından takip edilen JME olguları içerisinde travmatik veya enfeksiyöz beyin hasarı tespit edilmiş ya da görüntüleme tetkiklerinde (BT/MRI) belirgin yapısal patolojisi saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kriterleri karşılayan 215 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta görüşmeleri ya bire bir görüşme ile poliklinik şartlarında ya da telefon ile yapıldı. Tüm olguların poliklinik dosyalarında yer alan kranial görüntüleme (MR ve /veya BT), laboratuvar tetkikleri, EEG çekimleri değerlendirildi ve bire bir görüşmeler sırasında son klinik muayeneleri yapıldı. Klinik ve demografik verilerin sorgulandığı bir takip formu düzenlendi. Cinsiyet, yaş, ilk nöbet yaşı, hastalık ve takip süresi sorgulandı. Hastalık süresi, hasta kayıtlarında var olan ilk nöbet yaşı ile son nöbetini geçirdiği tarih arası olarak tanımlandı. Takip süresini ise başvuru ile son görüşme tarihi arasında geçen süre olarak belirlendi. Nöbet başlangıç tipi (absans, jeneralize tonik klonik, miyokloni), devam eden nöbet tipi, JTKN varlığı ve JTKN başlangıç yaşı, status epileptikus (SE) varlığı, takip süresince çekilmiş olan herhangi bir rutin EEG incelemesinde saptanmış olan fotosensitivite varlığı, febril konvülsiyon ve ailede epilepsi öyküsü, anne-baba arası akrabalık durumu sorgulandı. Ayrıca hastaların madde ve alkol kullanımı, uykusuzluk, stres, menstruasyon dönemi, yorgunluk, sabah uyanma, ışık ve açlık, bilgisayar ve televizyon izlenmesi, gebelik dönemi gibi nöbetlerin tetiklenebileceği faktörler incelendi ve kayıt altına alındı. Tedavide ilk başlanılan antiepileptik ilaç (AEİ), eklenen AEİ durumu ve sayısı, VPA başlangıç, remisyon ve devam dozları, remisyon varlığı veya direnç durumu, ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler kaydedildi. Ayrıca psikiyatrik hastalık ve diğer ek hastalık varlığı sorgulandı.

Klinik takiplerine göre hastalar remisyon ve direnç varlığına göre iki gruba ayrıldı. Remisyon tanımı takip sürecinde en az 2 yıl boyunca nöbetin olmaması (miyoklonik, absans ve/veya JTK) olarak tanımlandı. Düzensiz ilaç kullanımı, ilaç yan etkisi veya herhangi bir nedenle ilaç değişimi ve ilacın kesilmesi gibi remisyon sürecinin sonlanmasına neden olabilecek etkenler sorgulandı. Takip süresince en az 2 yıl nöbetsizlik sağlanamayan hastalar dirençli grubuna dahil edildi. Bu grupta dirence

neden olabilecek düzensiz ilaç kullanımı, uygun olmayan hayat biçimi (madde ve alkol kullanımı, vardiyalı çalışma vb), psikiyatrik veya diğer eşlik eden hastalık varlığı gibi olası nedenler belirlendi.

Tüm olgular ortalama yaş, ilk nöbet yaşı, ilk JTKN yaşı, hastalık süresi, cinsiyet, nöbet tipleri, ek hastalık varlığı, nöbet tetikleyen faktörler, uygulanan tedaviler açısından değerlendirildi. VPA kullanımı ve remisyon başarısı, remisyon sonlanımı ve direnç varlığı incelendi. Remisyona giren hastalarda VPA ve diğer AEİ için remisyon tedavi dozu, remisyon süresi kayıt altına alındı. VPA monoterapisi ile remisyona giren hastalar remisyon dozuna göre iki gruba ayrıldı. VPA dozu ≤ 750 mg/gün ve >750 mg/gün olacak şekilde gruplandırıldı. Gruplar arasında VPA dozu açısından mevcut değişkenler değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY) kullanıldı. Tüm elde edilen verilerin minimum, maksimum, median, ortalama standart deviasyon, frekans ve yüzde değerleri hesaplandı. Ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik değerler için T testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Toplam 215 JME tanılı hasta çalışmaya alındı (kadın n:121; %56,3, erkek n:94; %43,7). Bu hastaların ortalama yaşı $28,03 \pm 8,43$ (14-59 yaş), ilk nöbet ortalama yaşı $14,93 \pm 3,20$ (5-23), ilk JTKN ortalama yaşı $15,80 \pm 3,89$ (5-23) olarak kaydedildi. Hastalık süresi ortalama $12,35 \pm 8,51$ (2-41) yıl olarak saptandı. Yüz oniki hastada (%52,1) ailede epilepsi öyküsü, otuzbeş hastada (%16,3) febril nöbet öyküsü, kırk altı hastada (%21,4) anne-baba arasında akrabalık olduğu saptandı. Remisyon grubumuzda 132 (%61,4); dirençli grupta 83 (%39,6) hasta mevcuttu. Ortalama yaş, ilk nöbet yaşı, ilk JTKN yaşı, takip süresi ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların klinik özellikleri				
	Hastaların tümü N=215	Dirençli grup N=83	Remisyon grubu N=132	p
Cinsiyet				
K	121 (56,3)	42 (50,6)	79 (59,8)	0,183
E	94 (43,7)	41 (49,4)	53 (40,2)	
N:215	ort\pmSS(min-max)	ort\pmSS	ort\pmSS	T-Test
Yaş	28,03 \pm 8,433 (14-59)	27,57 \pm 7,403	28,32 \pm 9,035	0,526
İlk nöbet-Tanı Süre	3,26 \pm 2,532 (1-10)	3,04 \pm 2,269	3,42 \pm 2,728	0,545
İlk Nöbet yaşı	14,93 \pm 3,20 (5-23)	14,65 \pm 3,042	15,10 \pm 3,484	0,337
JTK yaşı	15,80 \pm 3,895 (5-40)	15,46 \pm 4,220	16,02 \pm 3,665	0,320
Epilepsi Süresi	12,35 \pm 8,517 (2-41)	11,89 \pm 7,940	12,64 \pm 8,878	0,534
Takip Süresi	9,98 \pm 5,45(2-25)	10,62 \pm 5,72	9,59 \pm 5,26	0,179

4.1. Nöbet Tipleri

Gruplar arasında başlangıç nöbet tipi ile devam eden nöbet tipleri karşılaştırıldı. Dirençli grupta absans nöbetleri başlangıçta %22,9, hastalığın devamında %53 olarak saptanmış olup remisyon grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti. (p=0,001)

Absans nöbetler dışında diğer nöbet tipleri irdelendiğinde hem başlangıç nöbet hem de devam eden nöbet tipleri açısından gruplar bir farklılık izlenmedi. Takip sırasında dirençli grupta 8 hastada (%9,6) status epileptikus (SE) gözlenmiş olup remisyon grubuna göre daha yüksek oranda saptandı. ($p=0,008$) Fotosensitivite, febril konvulziyon (FK), çocukluk çağı absans epilepsi (ÇÇAE), aura varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,129$; $p=0,080$, $p=0,067$). (Tablo 2).

4.2. Ek Hastalıklar

On sekiz (%8,4) hastada ek hastalık saptandı. Remisyon grubunda üç olguda hipotroidi (%2,3), bir olguda ise kalp kapak hastalığı (%0,7) mevcuttu. Dirençli grupta 6 (%7,2) olguda hipotroidi, 4 olguda hipertansiyon (%4,8), 1 (%1,2) olguda kalp kapak hastalığı, 1 (%1,2) olguda hepatit B varlığı, 1 (%1,2) olguda otizm, 1 (%1,2) olguda tik bozukluğu saptandı. Dirençli grupta ek hastalık varlığı istatistiksel anlamlılıkta yüksekti. (n:14; %16,9 $p=0,001$) Psikiyatrik hastalık varlığı ayrıca irdelendi ve dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (n:20; %24,1 $p=0,008$) (Tablo 2.)

Tablo 2. Nöbet tipleri

	n (%)	Dirençli	Remisyon	P
Başlangıç Nöbet Tipi				
Absans	27 (12,6)	19 (22,9)	8 (6,1)	0,001
GTK	141 (65,9)	59 (71,1)	82 (62,1)	0,178
Myokloni	81 (37,7)	29 (34,9)	52 (39,4)	0,512
Devameden Nöbet Tipi				
Absans	61 (28,4)	44 (53,0)	17 (12,9)	0,001
GTK	198 (92,1)	79 (95,2)	119 (90,2)	0,183
Myokloni	211 (98,1)	81 (97,6)	120 (95,8)	0,501
Status Epileptikus	10 (4,7)	8 (9,6)	2 (1,5)	0,008
Fotosensitivite	31 (14,4)	11 (13,3)	20 (15,2)	0,700
Aura	32 (14,9)	17 (20,5)	15 (11,4)	0,067
ÇÇAE	9 (4,2)	6 (7,2)	3 (2,3)	0,080
Febril Konvulziyon	35 (16,3)	17 (20,5)	18 (13,6)	0,129
Akrabalık	46 (21,4)	20 (24,1)	26 (19,7)	0,444
Ek Hastalık	18 (8,4)	14 (16,9)	4 (3,0)	0,001
Psikiyatrik Hastalık Birlikteliği	34 (15,8)	20 (24,1)	14 (10,6)	0,008
Hipotiroidi	9 (4,2)	6 (7,2)	3 (2,3)	0,070

4.3. Nöbet tetikleyen faktörler

Hastalarda nöbetlerini tetikleyen faktörler detaylı olarak sorgulandı. Olguların %78,6 (n:169)'sında uykusuzluk mevcut olup her iki grupta da en sık nöbet tetikleyici faktör olarak saptandı. Ayrıca stres (n:114; %53), yorgunluk (n:66; %30,7), menstruasyon (n:41; %19,1), ışık (n:26; %12,1), açlık (n:17; %7,9), bilgisayar-TV izleme (n:16; %7,4), alkol kullanımı (n:11%5,1) ve puerperium (n:11%5,1) tetikleyici faktörler arasında yer almaktaydı. Nöbet tetikleyici faktörler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 3).

Tablo3:Tetikleyen faktörler	n; %	Dirençli	Remisyon	P
Uykusuzluk	169 (78,6)	67 (80,7)	102 (77,3)	0,548
Stres	114 (53,0)	50 (60,2)	64 (48,5)	0,093
Yorgunluk	66 (30,7)	29 (34,9)	37 (28,0)	0,285
Menstruasyon	41 (19,1)	14 (16,9)	27 (20,5)	0,515
Uyanma	49 (22,8)	23 (27,7)	26 (19,7)	0,173
Işık	26 (12,1)	14 (16,9)	12 (9,1)	0,089
Açlık	17 (7,9)	6 (7,2)	11 (8,3)	0,770
Bilgisayar_TV	16 (7,4)	7 (8,4)	9 (6,8)	0,660
Alkol	11 (5,1)	5 (6,0)	6 (4,5)	0,428
Puerperium	11 (5,1)	7 (8,4)	4 (3,0)	0,080

4.4.Tedavi

Gruplar öncelikle başlangıç tedavi seçenekleri açısından incelendi. Dirençli grupta 40; remisyon grupta 85 olmak üzere 125 olguda ilk tercih edilen farmakolojik ajan VPA' ti. İlk tedavide VPA dışı ajan başlanmış olan grupta (n:90; %41,8) rezistans, VPA başlanmış olan grupta remisyon istatistiksel anlamlılıkta daha sık olarak saptandı. (p=0.019) İlk tedavide başlanılan VPA dozu ortalama 664,75±284,20 mg olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. (p=0,058) (Tablo 4)

Tablo 4. İlk tedavi seçenekleri açısından grupların karşılaştırılması

	Dirençli		Remisyon			Toplam			p	
N (%)										
VA	40 (48,2)		85 (64,4)			125				
Diğer	43 (51,8)		47 (35,6)			90			0,019	
Total	83 (38,6)		132 (61,4)			215				
VA dozu	735,90 ± 335,60		632,56 ± 251,44			664,75 ± 284,20			0,058	
	E	K	Toplam	E	K	Toplam	E	K	Toplam	p
VA	16	24	40	36	49	85	52	73	125	0,803
CBM	7	8	15	10	14	25	17	22	39	0,759
DPH	4	1	5	3	2	5	7	3	10	0,490
OXC	6	3	9	3	4	7	9	7	16	0,341
PHEN	1	1	2	1	1	2	2	2	4	0,833
LMT	1	3	4	-	2	2	1	5	6	0,667
LVT	5	2	7	-	2	2	5	4	9	0,073
TPM	1	-	1	-	5	5	1	5	6	0,014
Total			83			132			215	0,183

Remisyon grubuna dahil olan 132 hastanın remisyon dönemindeki tedavileri 3 grupta incelendi. 116 hasta (%87,9) sadece VPA, 7 hasta VPA'ye ek antiepileptik ajan (%5.3); 9 hasta ise (%6.8) VPA dışı diğer ilaçlarla remisyonu sağlamıştır. Takipleri sırasında remisyonu devam eden 12 hasta ilacı kendi isteği ile kesti. Bu hastalardan ikisinde nöbet izlenmiş ve remisyon sonlanmış olup 10 olguda remisyon süreci devam etti. Remisyonu sonlanan 2 vakanın remisyon süresi her ikisinde de ortalama 4 yıl idi. Diğer ajanlarla remisyonu sağlamış olan 1 vakada ise ilaç kesilme sonrası remisyon sonlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: VPA ve diğer tedaviler açısından grupların remisyon ve remisyon sonlanması açısından karşılaştırılması

İlk Tedavi	Toplam	Rezistans	Remisyon	p	
N (%)					
VA	125	40 (%48,2)	85 (64,4)		
Diğer	90	43 (51,8)	47 (35,6)		
Total	215	83 (38,6)	132 (61,4)		0,019
VA dozu	664,75 ± 284,20	735,90 ± 335,60	632,56 ± 251,44		0,058
Remisyon	Toplam	VA	VA+Diğer	Diğer	p
N(%)	132 (61,4)	116 (87,9)	7 (5,3)	9 (6,8)	0,001
İlaç kesimi					
Remisyon devam	11	10	0	1	
Nöbet tekrarı	2	2	0	0	
Total	13	12	0	1	0,056

Karbamazepin kullanımı olan olguların (n:39; %18,1) %37,5'inde olup, (n:15) dirençli, (n:24) remisyon grubundaydı. VPA kullanan gruba karşılaştırıldığında ilk nöbet yaşı bu hasta grubunda daha erken (p=0.001), hastalık süresi daha uzun (p=0.001) ve İlk JTKN görülme yaşı daha küçüktü (P=0.004). Nöbet başlangıç tipi, remisyon varlığı, status epileptikus varlığı, EEG bulguları açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 6).

Tablo 6: VPA ve karbamazepin'in tedavi açısından karşılaştırılması			
(ort,n)	VA (n:125)	KBM (n:39)	
Yaş	27,01 ± 7,25	30,60 ± 8,27	0,009
İlk nöbet-Tanı Süre	3,53 ± 2,73	3,15 ± 2,94	0,682
İlk Nöbet yaşı	15,42 ± 3,85	13,18 ± 3,19	0,001
JTK yaşı	16,19 ± 3,80	14,10 ± 4,16	0,004
Epilepsi Süresi	11,14 ± 7,13	16,33 ± 9,00	0,001
Başlangıç Nöbet Tipi			
Absans	15; 12,2%	7; 17,5%	0,394
GTK	77; 62,6%	27; 67,5%	0,575
Myokloni	52; 42,3%	13; 32,5%	0,273
Status Epilepticus	4; 3,3%	2; 5,0%	0,610
Remisyon Varlığı	83; 67,5%	25; 62,5%	0,563
Remisyon Süresi	5,63 ± 3,97	6,48 ± 4,14	0,353
EEG bulguları			
Normal EEG	14; 11,4 %	4; 10,0%	
Anormal EEG			
JED	94; 76,4%	28; 70,0%	0,213
Asimetrik değişiklikler	11; 8,9%	4; 10,0%	
Asimetrik başlangıçlı ED	1; 0,8%	1; 2,5%	
fokal yavaşlama	0; 0,0%	2; 5,0%	
JED + fokal bulgu	3; 2,4%	1; 2,5%	

4.5.Valproik asit ve remisyon başarısı

Remisyona giren olguların %77,6'sında VPA dozu 750 mg ve altında kullanmakta idi. Hastaların %22,4'ünde ise remisyon amaçlı 750 mg'dan daha fazla dozda ilaca gereksinim duyulmuştur. (p=0,001). Remisyon sürelerine bakıldığında 750

mg ve daha az VPA dozu ile 2-5 yıl arası remisyon yüzdesi % 49,5; >5 yıl remisyon yüzdesi %50,5 oranında sağlanabilmektedir. (p=0,317) Olguların VPA ile özellikle 2. Ve 3. Dekada remisyonu gerçekleştiği ve yaş ilerledikçe remisyon oranının azaldığını saptadık (p:0,001). Remisyon başarısı dekalara göre incelendiğinde yaş ilerledikçe azalma izlenmiş ve remisyonadaki VPA ortalama dozu kadınlarda (n=71) 612,68±238,25 mg olup, istatistiksel oranda düşüktü (p=0,004). Ayrıca absans nöbet varlığı olan olgularda remisyon ortalama VPA dozu istatistiksel anlamlılıkta daha yüksektir. (p=0,026) (Tablo 7).

Tablo 7: VPA etkinliğinin cinsiyet, remisyon süreleri ve absans varlığı açısından karşılaştırılması			
		Remisyon VPA dozu	p
Cinsiyet	K (17)	612,68±238,25	0,004
	E (n:52)	769,23±327,82	
Absans Varlığı	Var (n:17)	823,5±286,79	0,026
	yok (n:103)	655,34±276,20	
Remisyon VPA dozu	≤750	>750	p
N(%)	93 (75,6)	30 (24,4)	0,001
Nöbetsizlik Süresi Sınıflaması			
2-5 yıl	46 (49,5)	17 (56,7)	0,317
>5 yıl	47 (50,5)	13 (43,3)	
Total	93 (75,6)	30 (24,4)	
	Remisyon Yaşı		p
N	21,73 ± 7,60 (n:123)		
1.dekad	9,00 ± 1,41 (n:2, %1,5)		0,001
2.dekad	16,21 ± 2,31 (n:61, %46,2)		
3.dekad	25,11 ± 2,75 (n:46, %34,8)		
4.dekad	34,00 ± 2,69 (n:12, %9,09)		
5.dekad	48,00 ± 0,00 (n:1, %0,7)		
6.dekad	55,00 ± 0,00 (n:1, %0,7)		

4.6. Remisyon sonlanımı ve direnç

Remisyon grubunda 15 (%11,4) olguda düzensiz ilaç kullanımı (ortalama remisyon süresi 5,80±3,57 yıl), 5 (%3,8) olguda yan etki nedeniyle ilaç değişimi (ortalama remisyon 3,60±1,40 yıl), 2 olguda (%1,5) ortalama 4 yıllık remisyon sonrası

ilaç kesimi nedeniyle remisyon sonlanmıştır. Direnç nedenleri arasında 16 olguda (%19,2) düzensiz hayat biçimi, 7 (%8,4) olguda eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığı (% 8,4); 17 olguda (% 20,4) düzensiz ilaç kullanımı, 43 olguda ise (%51,8) herhangi bir neden saptanamamıştır.

4.7.EEG bulguları

Olguların 191'inde (%88,8) anormal EEG bulgusu saptandı. EEG bulguları açısından gruplar karşılaştırıldığında asimetric değişikliklerin dirençli grupta, Jeneralize epileptiform deşarjın remisyon grubunda daha sık saptandı. (p=0,001) Ayrıca cinsiyet açısından irdelendiğinde erkek cinsiyette asimetric değişikliklerin istatistiksel anlamda fazla olduğu saptandı. (p=0,021) (Tablo 8).

Tablo 8: EEG bulguları							
		Dirençli	Remisyon	p	K	E	
EEG bulguları	215	83; 38,6%	132; 61,4%		121; 56,2%	94; 43,7%	
Normal EEG	24; 11,2%	11; 13,3%	13; 9,8%	0,803	16; 13,2 %	8; 8,5%	0,118
Anormal EEG	191;	72;86,7%	119;	0,602			
JED	88,8%	40;	90,2%		105;86,7%	86;92,5%	0,217
Asimetric değişiklikler	149; 78,1%	55,6% 32;	109; 91,5%	0,001	17; 14,0%	25; 26,6%	0,021
	42; 21,9%	44,4%	10; 8,4%				
PPR varlığı	30; 13,9%	23; 76,6	7; 23,3%	0,001			

4.8.Yan etkiler

Toplam 91 hastada (%42,3) ilaçlara bağlı yan etkiler gözlemlendi. 56 vakada VPA; 35 vakada diğer ilaçlara bağlı yan etkiler izlendi. Sıklık sırasına göre kilo artışı (%20,5), saç dökülmesi ve cilt bulguları (%20), somnolans (%11,2); polikistik over sendromu (%10,7), tremor (%7), karaciğer fonksiyon bozukluğu (%2,8), trombositopeni ve

menstruel siklus bozukluğu (%1,4); baş ağrısı (%1,9); kilo kaybı (%0,5); diş eti hiperplazisi, sperm kalite bozukluğu (%0,5) saptandı. Remisyon ve dirençli grupları arasında yan etki görülme sıklığı ve ortalama ilaç kullanım dozları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Yan etkiler				
	VA (n:125, %58,1)	Diğer (n:90 %41,9)	Toplam	p
Tüm izlenen yan etkiler	56 (44,8)	35 (38,9)	91(42,3)	0,387
Trombositpoeni	2 (1,6)	1 (1,1)	3 (1,4)	0,763
Saç dökülmesi ve cilt bulguları	26 (20,8)	17 (18,9)	43 (20,0)	0,730
Polikistik over sendromu	15 (12,0)	8 (8,9)	23 (10,7)	0,467
Kilo Artışı	27 (21,6)	17 (18,9)	44 (20,5)	0,627
Tremor	6 (4,8)	9 (10,0)	15 (7,0)	0,140
Somnolans	14 (11,2)	10 (11,1)	24 (11,2)	0,984
Baş Ağrısı	1 (0,8)	3 (3,3)	4 (1,9)	0,175
KC fonksiyon bozukluğu	2 (1,6)	4 (4,4)	6 (2,8)	0,239
Sperm Kalite bozukluğu	1 (0,8)	-	1 (0,5)	0,395
Menstrual siklus bozukluğu	3 (2,4)	-	3 (1,4)	0,139
Kilo Kaybı	1 (0,8)	-	1 (0,5)	0,614

4.9.JME tedavisi ve teratojenite

Kadın (n:121,%56,2) olguların %38,9'u (n:47) evli ve beşi gebelik geçirmemişti. Kırk iki olguda 50 'si planlı toplam 62 gebelik gerçekleşti ve bunların 4'ü abortus ile sonuçlandı. 58 gebelik sonrasında 1'i ex, 57 canlı doğum ile sonuçlandı. Olguların 24'ünde bir, 15'inde iki, 3'ünde üç gebelik öyküsü; 24 olguda zor doğum ve 7 preterm doğum mevcuttu.

Gebelik sürecinde olguların 34'ü (%54,8) VPA, 15'i (%24) VPA dışı, 1'i (%1,6) VPA ve Lamictal birlikte kullanımı mevcut olup 12 olguda (%19,3) ilaç kullanımı yoktu.

Gebelikte VPA kullanım dozuna bakıldığında 28 olgu ≤ 500 , 4 olgu 500-1000, 3 olgu ≥ 1000 üzerinde kullanılmaktaydı. 1000 mg üzerinde kullanan üç olgudan birinde dirençli grupta ve bir diğerinde tiroid hastalığı mevcuttu.

Tüm gebelik içerisinde 9 olguda (%14,5) 4 majör (%6,4), 5 minör (%8) konjenital malformasyon görüldü. Majör malformasyon grubunda iki olguda (%3,2) ASD (750 mg/gün ve 1000 mg/gün), iki (%3,2) olguda iskelet anomalisi (500 mg/gün ve 750 mg/gün) mevcuttu. Minör malformasyon grubunda iki olguda (%3,2) lingual frenilum- Aberant frenula; (VPA 250 mg/gün), bir olguda (%1,6) fimozis; (VPA 500 mg/gün) ve iki olguda (%3,2) Cafe-au-Lait spot; (VPA 250 mg/gün) saptandı. Malformasyon grubunda ortalama VPA dozu 500 ± 279.50 mg/gün olarak saptandı. Major malformasyon grubunda günlük VPA dozu minor malformasyon saptanan gruba oranla anlamlı olarak daha yüksekti ($P=0,004$) (Tablo 10).

Tablo 10: İzlenen malformasyonlar ve gebelikteki VPA dozları			
	Malformasyon	VPA dozu (mg/gün)	
n	9		500 ± 279.50
Majör			
1	İskelet anomalisi	750,00	$750 \pm 204,12$
2	İskelet anomalisi	500,00	
3	ASD	1000,00	
4	ASD	750,00	
Minör			
1	fimozis	500,00	$300 \pm 111,80$
2	frenilum	250,00	
3	frenilum	250,00	
4	cafeu-lait-spot	250,00	
5	cafeu-lait-spot	250,00	
p			0,004

5.TARTIŞMA

Literatürde uzun süreli takip ve geniş hasta sayısına sahip az sayıda çalışma bulunmaktadır (Martinez-Juarez ve ark. 2006). Çalışmamızda 215 JME'li hastanın 25 yıla kadar uzayan ($9,98 \pm 5,45$) takipleri değerlendirilmiştir. Ayrıca ileri yaş gruplarında yapılmış literatürde kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. (Gram ve ark. 1988; Jacob ve ark. 2006) Çalışmamızda olgu yaş dağılımının geniş bir aralıkta olması (14-59) yaş ile değişim gösterebilecek klinik farklılıkları izlemek imkanı sunmuştur. JME'de ömür boyu ilaç tedavi gereksinimi olduğu konusunda pek çok çalışma vardır (Grünwald ve panayiopoulos, 1993) Ancak tedavi başarısını inceleyen, ilaç seçimi ve remisyon başarısını etkileyen olası faktörler açısından çalışma sayısı oldukça azdır. Hala tedavi seçimi (monoterapi veya politerapi) ve etkin doz ile ilgili belirsizlikler mevcuttur. Klinik pratikte gereksiz yüksek doz ilaç kullanımı ilaca bağlı yan etki ve hasta uyum problemine neden olabilmektedir. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda olası artmış teratojenite riski ilaç dozunun önemini belirginleştirmiştir.

Daha önceki çalışmalarda VPA monoterapisi ile nöbet kontrolüne dair veriler %19-80 arasında değişmektedir (Panayitopoulos ve ark. 1994; Jakalakshmi ve ark. 2014). Jayalakshmi ve ark. 201 JME'li hastada yaptıkları çalışmalarında VPA ile en az 2 yıl nöbetsiz olan hasta oranını % 19 olduğunu bildirmişler ve bu oranın diğer çalışmalardan farklı olmasını, eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığının yüksek olması (%33) ile ilişkilendirmişlerdir (Jakalakshmi ve ark. 2014). 215 JME'li olgu sayısı ile literatürde en fazla sayıyı içeren çalışmamızda başlangıç tedavi seçeneği açısından VPA alan grupta remisyon oranını anlamlı olarak yüksek saptadık ($p:0,019$). Remisyon grubu kendi içinde incelendiğinde ise VPA monoterapisi ile remisyon başarısını %87,9 ($n:116$) saptadık ($p:0,001$). Bu veriler JME'de VPA monoterapi etkinliğini desteklemektedir.

Gelisse ve ark. 155 JME hastada psödodirenci %9,7; gerçek direnci %15,5 oranında saptamışlardır (Jain ve ark. 1997). Psikiyatrik hastalık ve üç nöbet tipinin kombinasyonu varlığında ilaca direncin arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca epilepsi süresinin uzun olması, üç nöbet tipi varlığı ve EEG'de epileptiform deşarj varlığında VPA mono veya politerapi ile nöbet kontrolünün zayıf olduğunu saptamışlardır.

Geithner ve ark ise farklı JME spesifik nöbet tipleri ile uzun dönem sonuçlar arasında anlamlı bir bağlantı bulmamışlardır (Geithner ve ark. 2012) 1997’de Jain ve ark. sadece bening myoklonik nöbetleri olan JME subgrup hastalarının uzun dönemde daha iyi bir prognoza sahip olduğunu saptamışlardır (Jain ve ark. 1997). Baykan ve ark. JME hastalarında gerçek direnci %16,7 olarak tespit etmişler ve bunun eşlik eden tiroid ve psikiyatrik hastalık varlığı ile bağlantılı olabileceğini saptamışlardır (Baykan ve ark. 1991). Çalışmamızda ek hastalık ve psikiyatrik hastalık varlığı rezistans grubunda anlamlı oranda yüksek olarak saptadık (sırasıyla p:0,001, p:0,008). Özellikle en fazla eşlik eden ek sistemik hastalık hipotroidi varlığı olup literatürde de tiroid hastalıklarının JME’ de antiepileptik ilaç direncini artırarak nöbet kontrolünde dalgalanmalara sebep olabileceği belirtilmiştir (Su ve ark. 1993; Obeid ve ark. 1996). Ancak bizim olgularımızda tiroid hastalık varlığı ile direnç arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (p:0,077). Epilepsi süresi ve hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, epilepsi açısından aile öyküsü varlığı, tanı süresi açısından incelediğimizde literatür bilgisi uyumlu olacak şekilde prognoz üzerine herhangi bir etki saptanmamıştır (Fernando-Dongas ve ark. 2000). Literatürde JME ’de febril nöbet öyküsü normal popülasyona oranla daha sık bildirilmiştir (%4,4-10) (Genton ve ark. 1994). Bizim olgularımızda bu oran (%16,3) literatüre göre daha yüksek olmakla birlikte prognoz üzerine herhangi bir etkisi olmadığını düşündük. Bu yüksekliğin etnik ve genetik farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi literatürden farklı olarak Anne-baba arasındaki akrabalık oranının (%21,4) yüksekliği ile de açıklanabileceğini düşündük.

Çalışmamızda uykusuzluk ve stres en sık tetikleyenler olarak tespit edildi. Tetikleyen faktörlerin kontrol altına alınması ve yaşam koşullarının düzenlenmesi başarılı tedavi amaçlı gerekli durumlardır.

JME hastalarında EEG verileri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde fokal EEG bulgularının tedavide direnci attırdığını bildiren yayınlar olmasına rağmen (Fernando-Dongas ve ark. 2000; Matsuoka 1992), prognostik bir bağlantı olmadığını saptayanlarda mevcuttur (Baykan ve ark. 2008; Guaranha ve ark. 2011). Letourneau ve ark fokal EEG bulgularının VPA tedavi yanıtını etkilemediğini bildirmişlerdir. (Letourneau ve ark. 2010). Fernando-Dongas ve ark ise EEG asimetri varlığını dirençli grupta anlamlı yüksek saptamışlardır (Fernando-Dongas ve ark. 2000). Çalışmamızda dirençli grupta EEG’de asimetrik değişiklikler, fotoparoksizmal yanıt ve SE varlığı yüksek oranda idi (p:0,001). Serebral hemisferler arasındaki imbalans, mikrodisgenesis gibi

fokal kortikal patoloji varlığı ve süreçle oluşması, kortikal yapıların genetik ve çevresel faktörlere bağlı daha düşük eşikteki hipereksitabilitesi bu durumu açıklayan olası mekanizmalar olarak öne sürülen hipotezlerdir (Lancman ve ark. 1994). Bu veriler SE ve EEG'deki asimetrik değişikliklerin eşlik ettiği olgularda düşük doz ile remisyon şansının daha az olabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca erkek hastalarda EEG asimetri varlığı, kadın cinsiyette ise JED varlığı anlamlı oranda fazla saptadık. Ancak literatürde böyle bir birliktelik daha önce bildirilmemiş olup kadın hastalarda daha düşük dozda VPA monoterapi kullanımının olasığını kuvvetlendirebilir.

Literatürde VPA önerilen tedavi dozu konusunda var olan çalışma sayısı oldukça azdır. Önerilen doz günlük 1000-2000 mg olmasına rağmen (Davis ve ark. 1994), Panayiotopolus ve ark. düşük doz VPA (400 mg/gün) ile başarılı tedavi sağladıklarını belirten ilk çalışmayı yayınlamışlardır (Panayiotopolus ve ark 1994). Karlovassitou-Koniari ve ark JME tanılı 14 hastayı ortalama 35,6 ay süreyle tek doz günde 500 mg VPA ile tedavi etmişler ve JTK ve absans nöbetlerin tüm hastalarda kontrol altına aldıklarını bildirmişlerdir (Karlovassitou-Koniari ve ark 2002). Ancak bu çalışmada yazarlar düşük doz grubunda klonazepam da kullanmışlar ve çalışmaya dahil edilen 14 hastanın 6'sı 1-2 yıl boyunca, 3'ü 1 yıldan daha az süreyle olmak üzere yüksek doz VPA tedavisi almışlardır. De Toffol ve Auret tek doz 500 mg VPA başlanılan ve bu dozla takip edilen 6 hastalarında tedavi başarılarını sunmuşlardır (De Toffol ve ark. 1996). Miro ve ark. prospektif olarak İJE tanılı 54 hastayı düşük doz VPA (<1000 mg/gün) etkinliği açısından incelemişlerdir. Çalışmada JME 'li 23, JAE 17, JTKN 14 toplam 45 hastada yüksek doz VPA (>1000 mg/gün); 8'i politerapi ile; 9 hastada düşük doz VPA ile tedaviye başlanmıştır. 2 yıl takip sonrasında VPA dozu azaltılarak 13 (% 92,9) JTK 18 JME hastada (% 78,3) <600 mg/gün doz ile nöbet kontrolünün sağlandığı, bununla birlikte JAE' da bu oran sadece %29,4 olarak tespit edilmiş ve absans varlığının direnç nedeni olabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar sendrom tipinin düşük doz etkinlikte en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir ancak bu yazıda olgu sayısı az ve takip süresi kısadır (Miro ve ark. 2014). Bu çalışmaya göre hem hasta sayısı hem de takip süresinin belirgin olarak uzun olduğu çalışmamızda dirençli grupta hem başlangıç hem de devam eden nöbet açısından absans varlığı anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla p:0,001, p:0,001). Remisyon grubunda absans nöbeti olan olgularda remisyonunda tutan VPA dozu diğer nöbet tiplerine göre anlamlı oranda daha yüksekti. Bu klinikte düzenli uzun süreli takibin iyi yapılması ile hastalık sürecinde değişen nöbet tiplerinin ve JME

subgruplarının belirlenmesinin tedavi planlamasında ve hastalık seyrinde ne denli önemli olabileceğini göstermektedir. Hernandez-Vanegas ve ark. en az 1 yıl takipli VPA monoterapisi alan 103 JME tanılı hastayı VPA tedavi dozu açısından incelemişlerdir. 48 hasta (%40,4) düşük doz (<1000 mg/gün) VPA ile takip edilmiştir. İstatistiksel açıdan bakıldığında iki grup arasında nöbetsizlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Hernandez-Vanegas ve ark. 2016). Klinik farklılıklar açısından incelendiğinde sadece tiroid hastalık varlığında daha yüksek doz VPA ihtiyacı saptanmıştır. Farmakogenomik, genetik ve çevresel faktörlerle etkileşimin VPA'ye cevapta önemli rol oynadığı vurgulanmıştır. Ancak çalışmanın retrospektif dizaynından dolayı yazarlar hastaların başlangıç VPA başlangıç dozları konusunda belirsizlik olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda olguların %77,6'ında düşük doz (≤ 750 mg) VPA ile remisyona başlanması oldukça yüksek ve aynı zamanda ilk tedavide VPA tercihinin remisyona şansının artırabileceğini göstermektedir. Bu veri tedavide etkin doz ve uygun ilacın erken dönemde başlanmasıyla remisyona açısından önemini göstermektedir.

Hastalığın hem adolesan hemde kadın popülasyonda daha sık görülmesi ilaç seçimi ve düşük doz etkinliğinin önemini bir kat daha arttırmaktadır. Epilepsili annelerde, AEİ maruz kalan bebeklerde tedavi almayanlara göre konjenital malformasyon oranı riskinin daha fazla olduğuna dair deliller mevcuttur. (Veroniki ve ark. 2017) Gözlemsel çalışmalarda VPA'in diğer AEİ'lerle kıyaslandığında daha yüksek oranda teratojenite riskine sahip olduğu (Vajda ve ark. 2013) ve bunun doz bağlantılı olduğu bilinmektedir (Tomson ve ark. 2011). Ayrıca postnatal kognitif gelişim açısından yetersizlik, ve otizm spektrum bozukluklarına da yol açabileceği yönünde veriler mevcuttur (Christensen ve ark. 2013). EURAP 2018 çalışmasında VPA'in doz bağlantılı olarak malformasyon riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada VPA 100-3000 mg/gün dozunda kullanımında %10,3 (8.8-12) oranında majör konjenital olay prevalansı saptanmıştır. 650 mg/gün ve daha az dozlarda ise bu oran %6,3 (4,5-8,6) tespit edilmiştir. Artan doz ile anlamlı olacak şekilde malformasyon oranı arttığı tespit edilmiştir (Tomson ve ark. 2018). Çalışmamız verileri de bu bilgiyi destekler niteliktedir. Minör malformasyon grubuyla kıyaslandığında majör malformasyon grubundaki VPA kullanım dozu anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,004$) Türk toplumunda ve bizim olgularımızda akrabalık varlığı oranının yüksek olması VPA dozu dışında malformasyon riskini arttıracak önemli etken olabilir. Bu çalışmada remisyona grubundaki kadınlarda daha düşük VPA dozlarında nöbetsizlik

saptanması özellikle doğurganlık çağındaki kadınlar için VPA daha düşük dozda kullanımını desteklemektedir. Ancak unutmamak gerekir ki yeni EMA regülasyonuna göre VPA kadınlarda ancak alternatif tedaviye cevap vermeyen durumlarda ve gebelik kontrolü sıkı bir şekilde sağlandıktan sonra kullanılabilir.

JME klinik özelliklerine dair pek çok çalışma olmasına rağmen, tedavi seçimi ve ilaç tedavi dozu yönetiminde yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. JME hasta sayısının azlığı ve uzun dönem takiplerin yetersizliği ve dolayısı ile tedavi seçimi etkileyebilecek klinik farklılıkların net olarak belirlenememesi en önemli iki olası etken olarak görülmektedir. Ayrıca klinik takip sürecinde ortaya çıkan nöbet tipindeki farklılaşma, doğru tedavi seçimini etkilemekte ve nöbet yönetiminde zorluklara neden olmaktadır. Erken tanı, uzun dönem takip, detaylı öykü kayıtlaması, periyodik takip sürecinin doğru yönetilmesi, hasta ve hasta yakınlarının bilinçlendirilmesi hem tedavi başarısını arttırmakta hem de hastaların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkiler sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004;127: 1127-44.
- Aguglia U, Gambardella A, Le Piane E, et al. Idiopathic generalized epilepsies with versive or circling seizures. *Acta Neurol Scand* 1999;99 :219–24. 15.
- Annesi F, Gambardella A, Michelucci R, et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1686–90.
- Appleton, R., Beirne, M., Acomb, B., 2000. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 9, 108—111. Archer, J.S., Abbott, D.F., Waites, A.B., Jackson, G.D Archer JS, Abbott DF, Waites AB, Jackson GD. fMRI deactivation of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *NeuroImage* 2003;20: 1915-22.
- Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsies with predominantly myoclonic seizures. In *Aicardi's epilepsy in children*. Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins, 2004:58-80.
- Avanzini, G., Manganotti, P., Meletti, S., et al., 2012. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia* 53, 771—778.
- Badawy, R.A., Macdonell, R.A., Jackson, G.D., Berkovic, S.F., 2009. Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning. *Neurology* 73, 218—222.
- Bailey JN, de Nijs L, Bai D, et al. Variant intestinal-cell kinase in juvenile myoclonic epilepsy. *N Engl J Med* 2018; 378: 1018–28.
- Baykan B, Altındag EA, Bebek N. Et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008;70(22):2123-9.
- Baykan-Kurt B, Gökyiğit A, Çalışkan A. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neuropsychiatry* 1991;28(1):41-8.
- Beniczky, S., Guaraha, M.S.B., Conradsen, I., et al., 2012. Modulation of epileptiform discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia* 53, 832—839.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003;126: 2447-54.
- Biton V, Bourgeois BFD. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2006;62: 1705–8.

- Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Marton R, Ben-Zeev B, Chapman J, Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011;124: 22–7.
- Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009;73: 1041–5.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85: 1029–34.
- Capovilla G, Gambardella A, Rubboli G, et al. Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients. *Epilepsia* 2006;47(3):529–33.
- Carignani M, Rosso D. To the editor. *Epilepsia* 1997;38: 258.
- Castells C, Mendilaharsu C. la epilepsia mioclonia bilateral y consicente. *Ann Neurol Latinoamer* 1958;4 :23–48.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309: 1696-703.
- Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36: 361–9.
- Ciumas C, Wahlin TB, Jucaite A, Lindstrom P, Halldin C, Savic I. Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008;71(11):788-94.
- Ciumas C, Wahlin TB, Espino C, Savic I. The dopamine system in idiopathic generalized epilepsies: identification of syndrome-related changes. *NeuroImage* 2010;51(2): 606-15.
- Covanis, A., 2010. Jeavons syndrome. In: Panayiotopoulos, C.P. (Ed.), *Atlas of Epilepsies*. Springer, London, pp. 1080— 1091.
- Crespel A, Genton P, Berramane M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation of juvenile myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005;65: 762–4.
- da Conceição, P.O., Guaranha, M.S.B., Uchida, C.G.P., et al., 2015. Blinking and eyelid myoclonia: characteristics and correlation of eyelid movements. *Seizure* 24, 12— 16.

- Davis R, Peters DH, McTavisch D (1994) Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 47:332-337.
- de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EM. Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav* 2006;8: 606–9.
- de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Sousa Pda S, Lin K, Ferreira Guilhoto LM, Yacubian EM. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 100 patients. *Epilepsy Behav* 2007;10: 437–41.
- de Araujo Filho, G.M., Yacubian, E.M., 2013. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy Behav.* 28 (Suppl. 1), S74—S80.
- de Kovel, C.G., Trucks, H., Helbig, I., et al., 2010. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 133, 23—32.
- de Nijs L, Wolkoff N, Coumans B, Delgado-Escueta AV, Grisar T, Lakaye B. Mutations of EFHC1, linked to juvenile myoclonic epilepsy, disrupt radial and tangential migrations during brain development. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 5106–17.
- De Toffol B, Autret A (1996) Traitement de l'épilepsie myoclonique juvénile par des faibles doses de valproate de sodium. *Rev Neurol (Paris)* 152:708-710.
- Dejanovic, B., Lal, D., Catarino, C.B., et al., 2014. Exonic microdeletions of the gephyrin gene impair GABAergic synaptic inhibition in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 67, 88—96.
- Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal F. (1984) Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 34:285-294.
- Delgado-Escueta, A.V., Koeleman, B.P., et al., 2013. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav.* 28 (July (Suppl. 1)), S52—S57.
- Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain* 2005;128: 700-10.
- Fernando-Dongas MC, Radtke RA, Van Landingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9: 385-8.
- Gastaut H, Aguglia U, Tinuper P. Benign versive or circling epilepsy with bilateral 3-cps spike-and-wave discharges in late childhood. *Ann Neurol* 1986;19: 301–3. 14.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194: 4–9.

- Gelfman S, Wang Q, McSweeney KM, et al. Annotating pathogenic non-coding variants in genic regions. *Nat Commun* 2017; 8: 236.
- Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004;45: 1282–6.
- Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:240-3.
- Genton P, Gelisse P, Thomas P. (2000) Juvenile myoclonic epilepsy today: current definitions and limits. In Schmitz B, Sander T (Eds) *Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome*. Wrighton Biomedical Publishing, Petersfield, pp.11-32.
- Genton P, Gelisse P. Premature death in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2001;104: 125–9.
- Genton P, Gelisse Ph. Valproic acid: adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 827–51.
- Genton, P., Salas Puig, X., Tunon A., Lahoz, C. and Del Socorro Gonzales Sanchez, M. JME and related syndromes: Clinical and neurophysiologic aspect. In: *Idiopathic Generalized Epilepsies* (Eds A. Malafosse P. Genton E. Hirsch, C. Marescaux, Broglin and R. Bemasconi). London, R. John Libbey, 1994: pp.253-265
- Gram L, Alving J, Sagild JC, Dam M. Juvenile myoclonic epilepsy in unexpected age groups. *Epilepsy Res* 1988; 2:137-140.
- Grunewald RA, Chroni E, Panayiotopoulos CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:497–9.
- Grünwald R.A., Panayiotopoulos C.P., 1993. Juvenile myoclonic epilepsy. A review. *Arch. Neurol.* 50,594-598.
- Guaranha MS, Filho GM, Lin K, Guilhoto LM, Caboclo LO, Yacubian EM. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure* 2011;20(1):42-8.
- Guaranha, M.S.B., Sousa, P.d.S., Araújo Filho, G.M., et al., 2009. Provocative and inhibitory effects of a video-EEG neuropsychologic protocol in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 50, 2446—2455.
- Harbaugh RE, Wilson DH. Telencephalic theory of generalized epilepsy: observations in split-brain patients. *Neurosurgery* 1982;10: 725–32. 19.

Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78: 1692–9.

Hernández-Vanegas LE, Jara-Prado A, Ochoa A, Rodríguez Y Rodríguez N, Durón RM, Crail-Meléndez D, Alonso ME, Delgado-Escueta AV, Martínez-Juárez IE High dose versus low-dose valproate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy: Going from low to high. *Epilepsy Behav.* 2016 Aug;61: 34-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.047. Epub 2016 Jun 11.

Herpin T. Des accès incomplets d'épilepsie. Paris: J.B. Baillière et Fils; 1867. p. 203–4.

Hommet, C., Sauerwein, H.C., De, T.B., Lassonde, M., 2006. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30, 85—96

Hurst DL. Methsuximide therapy of juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996;5: 47–50.

Inoue Y, Kubota H. Juvenile myoclonic epilepsy with praxis-induced seizures. Juvenile myoclonic epilepsy. *The Janz Syndrome*. Petersfield, UK: Wrightson Biomedical Publishing; 2000. p. 73-81.

Jacob S, Martin D, Rajabally YA. Juvenile myoclonic epilepsy in an elderly patient. *Age Ageing* 2006;35: 194-196.

Jain S, Padma MV, Maheshwari MC. (1997) Occurrence of only myoclonic jerks in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 95:263-267.

Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 9):10–4.

Janz D, Christian W. Impulsive-petit mal. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1957;176: 346-88.

Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurologica Scandinavica* 1985;72: 449-59.

Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel P, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 2389–400.

Jayalakshmi S, Vooturi S, Bana AK, Sailaja S, Somayajula S, Mohandas S. Factors associated with lack of response to valproic acid monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2014;23(7):527-32.

Jeong A, Wong M. mTOR inhibitors in children: current indications and future directions in neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 102.

Julia Geithner, Felix Schneider, Zhong Wang, Julia Berneiser, Rosemarie Herzer, Christof Kessler, Uwe Runge. Predictors for long term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up *Epilepsia* Volume 53 Issue 8, pages 1379-1386, August 2012.

Karlovassitou-Koniari A, Alexiou D, Angelopoulos P, Armentsoudis P. et al. Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2002 Apr;249(4):396-9.

Kasteleijn-Nolst Trénité D, Waltz S, Rubboli G, et al. Photosensitivity and Syndrome. In: Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 5th Edition. John Libbey Eurotext Ltd; 2012. p. 507–28.

Kasteleijn-Nolst Trénité DGA, Marescaux C, Stodieck S, Edelbroek PM, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res* 1996;25: 225–30.

Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV; Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy Study Group. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology* 2018;90: e790–e796.

Khani YA, Andermann F, Andermann E. Antimyoclonic efficacy of piracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46: 1145–6.

Kim JH. Grey and white matter alterations in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review. *J Epilepsy Res* 2017; 7: 77–88.

Kivity S, Rechtman E. Juvenile myoclonic epilepsy: serious consequences due to pitfalls in diagnosis and management. *Epilepsia* 1995;36(Suppl. 3):66.

Kleveland D., Engelsen B.A., 1998. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical characteristics, treatment and prognosis in a Norwegian population of patients. *seizure* 7, 31-38.

Koepp MJ, Duncan JS. Positron emission tomography in idiopathic generalized epilepsy: imaging beyond structure. In: Schmitz B, Sander T, editors. *Juvenile myoclonic epilepsy: The Janz Syndrome*. London: Wrightson; 2000. p. 91-9.

Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Cunningham VJ, Duncan JS. Central benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized

- epilepsy: an [11C] flumazenil positron emission tomography study. *Epilepsia* 1997;38: 1089-97.
- Kostov H, Larsson PG, Røste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand* 2007;187: 55–8 [Suppl].
- Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord* 2004;6: 267–70.
- Krishnan, P., Sinha, S., Taly, A.B., et al., 2014. Altered polysomnographic profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 108, 459—467.
- Lal, D., Trucks, H., Møller, R.S., et al., 2013.
- Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 2006;15: 214–8.
- Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 1730–2.
- Lancman ME, Asconape JJ, Golimstok A. Circling seizures in a case of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35: 317–8. 13.
- Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35: 302-6.
- Larch J, Unterberger I, Bauer G, Reichsoellner J, Kuchukhidze G, Trinka E. Myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11: 309–14.
- Lee, C., Kim, S.M., Jung, Y.J., et al., 2014. Causal influence of epileptic network during spike-and-wave discharge in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 108, 257—266.
- Letourneau K, Cieuta-Walti C, Deacon C. Epileptiform asymmetries and treatment response in juvenile myoclonic epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2010;37(6):826-30.
- Lin, K., de Araujo Filho, G.M., Pascalicchio, T.F., et al., 2013. Hippocampal atrophy and memory dysfunction in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 29, 245—247

- Lund M, Reintoft H, Simonsen N. Eine kontrollierte soziologische und psychologische Untersuchung on patienten mit juveniler myoklonischer epilepsie. *Nervenarzt* 1976;47: 708–12.
- Marinas A, Villanueva V, Giráldez BG, Molins A, Salas-Puig J, Serratosa JM. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11: 61–6.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369: 1016–26.
- Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long term follow up. *Brain* 2006;129(Pt:5):1269-1280.
- Martinović Z. Adjunctive behavioural treatment in adolescents and young adults with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2001;10: 42–7.
- Matsuoka H. The seizure prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(2):293-6.
- Matsuoka, H., Takahashi, T., Sasaki, M., Matsumoto, K., Yoshida, S., Numachi, Y., Saito, H., Ueno, T., Sato, M., 2000. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 123, 318—330.
- Mayer, T.A., Schroeder, F., May, T.W., Wolf, P.T., 2006. Perioral reflex myoclonias: a controlled study in patients with JME and focal epilepsies. *Epilepsia* 47, 1059—1067.
- McDonald CR, Swartz BE, Halgren E, Patell A, Dames R, Mandelkern M. The relationship of regional frontal hypometabolism to executive function: a resting fluorodeoxyglucose PET study of patients with epilepsy and healthy controls. *Epilepsy Behav* 2006;9: 58-67.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012;78: 1207–14.
- Meador, K.J., 2008. To stop or not to stop AED? *Epilepsy Curr.* 8, 90-91.
- Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25: 8–21.
- Mefford, H.C., Muhle, H., Ostertag, P., et al., 2010. (2010) Genomewide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet.* 6, e1000962.

- Meschaks A, Lindstrom P, Halldin C, Farde L, Savic I. Regional reductions in serotonin 1A receptor binding in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2005;62(6):946-50.
- Michelucci R, Rubboli G, Passarelli D, Riguzzi P, et al. Electroclinical features of idiopathic generalized epilepsy with persisting absences in adult life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61: 471-7.
- Miro J, Aiguabella M, Veciana M, Juvany R et al. Low-dose sodium valproate in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurol Scand* 2014;129(5): DOI:10.1111/ane.12216.
- Moeller, F., Siebner, H.R., Ahlgrimm, N., et al., 2009. fMRI activation during spike and wave discharges evoked by photic stimulation. *Neuroimage* 48, 682—695.
- Morrell MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia* 1996;37(Suppl. 6): S34–44.
- Morris JK, Garne E, Loane M, Addor MC, Barisic I, Bianchi F, Gatt M, Lanzoni M, Lynch C, Mokoroa O, Nelen V, Neville A, O'Mahony MT, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Rissmann A, Tucker D, de Walle HEK, Zymak-Zakutnia N, Rankin J. Prevalence of valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014: a registry based multi-centre study. *Eur J Med Genet*. 2018.
- Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003;44: 1402-5.
- Moschetta, S., Valente, K.D., 2013. Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 54, 866—870.
- Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2004;13: 176–8.
- Niaz FE, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The generalized tonic-clonic seizures in partial versus generalized epilepsy: semiologic differences. *Epilepsia* 1999;40: 1664–6.
- Nicolson A, Marson AG. When the first antiepileptic drug fails in a patient with juvenile myoclonic epilepsy. *Pract Neurol* 2010;10: 208–18.
- Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70:607–16.
- Obeid T, Awada A, al Rajeh S, Chaballout A. Thyroxine exacerbates absence seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47: 605-606.

- Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989;30: 603–6.
- O'Muirheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2011;76: 34-40.
- O'Rourke D, Flynn C, White M, Doherty C, Delanty N. Potential efficacy of zonisamide in refractory juvenile myoclonic epilepsy: retrospective evidence from an Irish compassionate-use case series. *Ir Med J* 2007;100: 431–3.
- Ottman, R., 2005. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia* 46 (Suppl. 10), 7—14.
- Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35: 285-96.
- Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Annals of Neurology* 1989; 25:391-7.
- Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991;32: 672-76
- Panzica F., Rubboli, G., Franceschetti, S., et al., 2001. Cortical myoclonus in Janz syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 112 (October (10)), 1803—1809.
- Parra, J., Kalitzin, S.N., Iriarte, J., et al., 2003. Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception. *Brain* 126, 1164—1172.
- Pedersen SA, Klosterskov P, Gram L, Dam M. Long-term study of gamma-vinyl GABA in the treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1985;72: 295–8.
- Pedersen SB, Petersen KA: Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scan* 1998;30: 389-99
- Prevett MC, Duncan JS, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H₂(15)O and PET. *Neurology* 1995;45: 1396-402.
- Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L, et al. Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50: 1210-9.
- Pung, T., Schmitz, B., 2006. Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 47 (Suppl. 2), 111—
- Rabot L. De la myoclonie épileptique. Thèse. Paris: Georges Carré et C. Naud; 1899.

- Resor SR, Resor LD. The neuropharmacology of juvenile myoclonic epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1990;13: 465–91.
- Roebeling R, Scheerer N, Uttner I, Gruber O, Kraft E, Lerche H. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50: 2456-65.
- Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, Friston KJ, Duncan JS, Fish DR. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol* 2003;53: 663-7.
- Salek-Haddadi, A., Mayer, T., Hamandi, K., et al., 2009. Imaging seizure activity: a combined EEG/EMG-fMRI study in reading epilepsy. *Epilepsia* 50, 256—264.
- Santos BPD, Marinho CRM, Marques TEBS, et al. genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One* 2017; 12: e017962.
- Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41: 290-6.
- Savic I, Osterman Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *NeuroImage* 2004;21: 163-72.
- Scheffer, I.E., Mefford, H.C., 2014. Epilepsy beyond the single nucleotide variant in epilepsy genetics. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 490—491.
- Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS. A proton magnetic resonance spectroscopy study of metabolites in the occipital lobes in epilepsy. *Epilepsia* 2003;44: 550-8.
- Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS. Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003;61: 897-902.
- Sisodiya SM, Free SL, Stevens JM, Fish DR, Shorvon SD. Widespread cerebral structural changes in patients with cortical dysgenesis and epilepsy. *Brain* 1995;118 :1039-50.
- Sousa Pda S, Araújo Filho GM, Garzon E, Sakamoto AC, Yacubian EM. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63: 733–7.

- Specchio LM, Gambardella A, Giallonardo AT, et al. Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71: 32–9.
- Specchio N, Boero G, Michelucci R, et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(4):663–9.
- Stefan, H., Paulini-Ruf, A., Hopfengärtner, R., et al., 2009. Network characteristics of idiopathic generalized epilepsies in combined MEG/EEG. *Epilepsy Res.* 85:187-98.
- Su YH, Izumi T, Kitsu M, Fukuyama Y. Seizure threshold in juvenile myoclonic epilepsy with Graves disease. *Epilepsia* 1993;34: 488-492.
- Sundqvist A, Nilsson BY, Tomson T. Valproate monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: dose-related effects on electroencephalographic and other neurophysiologic tests. *Ther Drug Monit* 1999;21: 91–6.
- Sundqvist A, Tomson T, Lundkvist B. Valproate as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: dose–effect study. *Ther Drug Monit* 1998;20: 149–57
- Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36: 842–49.
- Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, et al. Visual working memory in primary generalized epilepsy: an 18FDG-PET study. *Neurology* 1996;47: 1203-12.
- Swartz, B.E., Halgren, E., Simpkins, F., Syndulko, K., 1994. Primary memory in patients with frontal and primary generalized epilepsy. *J. Epilepsy* 7, 232—241
- Swartz, B.E., Simpkins, F., Halgren, E., et al., 1996. Visual working memory in primary generalized epilepsy: an 18FDG-PET study. *Neurology* 47, 1203—1212.
- Szaflarski JP. Effects of zonisamide on the electroencephalogram of a patient with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5: 1024–6.
- Thomas, R.H., Walsh, J., Church, C., et al., 2014. A comprehensive neuropsychological description of cognition in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 36, 124—129.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig j et al. EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17: 530-38.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F, EURAP Study Group. Dosedependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology.* 2015;85: 866–72.

- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, EURAP Study Group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10: 609–17.
- Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J. et al. Longterm prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 2004;251 :1235-41.
- Vadlamudi, L., Milne, R.L., Lawrence, K., et al., 2014. Genetics of epilepsy: the testimony of twins in the molecular era. *Neurology* 83, 1042—1048.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013;81 :999-1003.
- Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2018;78 :91–5.
- Vaudano, A.E., Ruggieri, A., Tondelli, M., et al., 2014. The visual system in eyelid myoclonia with absences. *Ann. Neurol.* 76, 412—427.
- Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017; 15:95.
- Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2008;50: 29–32.
- Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Barker GJ, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology* 2012;78: 1555-9.
- Vollmar, C., O'Muircheartaigh, J., Barker, G.J., et al., 2011. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 134, 1710—1719.
- Watson, C.T., Marques-Bonet, T., Sharp, A.J., Mefford, H.C., 2012. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 15, 215—244.
- Williams PG, Hersh JH. A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39: 632–4.
- Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47: 912–8.

- Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47: 912–8.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999;122: 2101-8.
- Wolf, P., 1992. Reading epilepsy. In: Roger, J., Bureau, M., Dravet Ch, Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P. (Eds.), *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* , 2nd ed. J. Libbey, London, pp. 281—298.
- Wolf, P., Goosses, R., 1986. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49, 1386— 1391.
- Wu D, Chapman JR, Wang L, et al. Intestinal cell kinase (ICK) promotes activation of mTOR complex 1 (mTORC1) through phosphorylation of Raptor Thr-908. *J Biol Chem* 2012; 287: 12510–19.
- Yacubian, E.M., Wolf, P., 2014. Praxis induction. Definition, relation to epilepsy syndromes, nosological and prognostic significance: a focused review. *Seizure* 23, 247—251.
- Zamarian, L., Höfler, J., Kuchukhidze, G., Delazer, M., Bonatti, E., Kemmler, G., Trinka, E., 2013. Decision making in juvenile myoclonic epilepsy. *J. Neurol.* 260, 839—846

ETİK KURUL KARARI



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



Sayı : 83045809/ 8241

Konu:

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İstanbul/...../.....

05 Nisan 2013

İLGİ: 27.02.2013 tarihli, 1316 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Çiğdem ÖZKARA'nın danışmanlığında Yüksek Lisans Öğr. Uzm.Dr.Reyhan GÜRER'in yürütücülüğünde "Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda uzun dönem takipte tedavi etkinliği ve nöbet remisyonu parametrelerinin klinik ve elektrofizyolojik açıdan değerlendirilmesi" başlıklı Yüksek Lisans Tezi (Retrospektif) hakkında ilgi yazınız ve ekleri 02 Nisan 2013 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir. Bilgilerinizi,durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:
1 dosya

Prof.Dr.Fatih ALTINDAŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Not: Yazılarımızda yazınızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34503 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA UZUN DÖNEM TAKİPTE TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE NÖBET REMİSYONU PARAMETLERİNİN KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJİNALLIK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Reyhan Gürer, Şenay Aydın, Çiğdem Özkara. "Outcomes of low-dose valproic acid treatment in patients with juvenile myoclonic epilepsy", Seizure, 2019 Yayın	% 2
2	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.turkjbiochem.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	Peter Wolf, Elza Márcia Targas Yacubian, Giuliano Avanzini, Thomas Sander et al. "Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain", Epilepsy Research, 2015 Yayın	<% 1
5	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1

2. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Reyhan	Soyadı	Gürer
Doğ.Yeri	Almanya	Doğ.Tar.	26.04.1974
Email	reyhan_gurer@yahoo.com	Uyruğu	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	-	
Yük.Lis.	-	
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (Türkçe)	1999
Lise	Afyon Anadolu Lisesi	1992

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uzman Doktor	S.B.Ü.Haydarpaşa Numune EAH.Validebağ uyku bozuklukları kliniği	2016-
2.	Uzman Doktor	Üsküdar Devlet Hastanesi	2015-2016
3.	Uzman Doktor	Tuzla Devlet Hastanesi	2006-2014
4.	Asistan Doktor	Göztepe EAH. Nöroloji Kliniği	2001-2005

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi	68	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	İyi

Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri SERTİFİKALAR

Klinik Nörofizyoloji / Klinik Nörofizyoloji Derneği

Yoğun Bakım Eğitimi / İl Sağlık Müdürlüğü

Sağlıkta Kalite / Sağlık Bakanlığı

Eğiticinin Eğitimi Programı / İl Sağlık Müdürlüğü

Uyku Tıbbı Hekimliği Sertifikası / Türk Uyku Tıbbı Derneği

İş yeri Hekimliği/ Tabip Odası

Uygulamalı EMG Kursu Sertifikası

ESERLER LİSTESİ

1. Reyhan Gurer, Nihal Işık. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Description of a case. African Journal of Neurological Sciences, Vol 24; No2: pp 90-95,2005.
2. Reyhan Gurer, Nihal Işık, Fatma Candan, Dilvin Gokce. Andersen Syndrome: Description of a case. African Journal of Neurological Sciences, Vol 26; No1: pp 63-68,2007.
3. Eren Gozke, Reyhan Gurer, Nurbanu Gurbuzer. Richie-Cannieu Anastomosis. Journal of Medical Sciences Vol3, No.3,195-196, Jun 2012.
4. Fatma Candan, Nihal Işık, İlknur Aydın, Reyhan Gürer, Nüket Yıldız. Multiple skleroz ve endojen antioksidan serum ürik asit arasındaki ilişki. Türk Nöroloji Dergisi cilt 13; sayı 6ss 409-414,2007.
5. Dilvin Gökçe, Şenay Aydın, İlknur Aydın, Reyhan Gürer, Nihal Işık. Multiple sklerozda femur başı avasküler nekrozu. Şişli Etfal hastanesi Tıp Bülteni 2017;51(1):82-87.
6. Reyhan Gürer, Şenay Aydın, Dilvin Gökçe, Tunahan Ayaz, Nihal Işık. İdiyopatik Parkinson hastalığında serüloğlazminin Nörodejenerasyondaki yeri Türk nöroloji dergisi 2016;22(1):19-25.

ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. R. Gurer, S. Gokceer, N. Isık, C. Islak. A dissecting aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery (PICA) presented with partial Wallenberg Syndrome. Neuromediterranee Congress 17-21 May, 2004
2. R. Gurer, F. Candan, N. Yıldız, N. Işık. Moya moya hastalığının klinik ve radyolojik bulguları. Ulusal Nöroloji Kongresi bildiri kitabı, 2003, 326.
3. R. Gurer, N. Işık, F. Candan, A. Alpay. İzole troklear sinir felci: vaka sunumu. Ulusal nöroloji bildiri kitabı, 2004, 280.

4. R. Gürer, D. Gökçe, N. Işık, F. Candan, T. Ayaz. Parkinson hastalığı patogenezinde seruloplazminin rolü. Türk Nöroloji Dergisi, cilt 12, 2006, 57
5. N. Yıldız, R. Gürer, A. Alpay, O. Uluşan, N. Işık. Genç iskemik inmede risk faktörleri, infarct lokalizasyonu ve prognoz. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi bildiri kitabı 2003, 210.
6. A. Alpay, S. Gökçeer, N. Işık, R. Gürer, R. Kaval. Santral sinir sistemi superfisial siderozis ve antikoagülan tedavi. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi bildiri kitabı, 2004, 252.
7. A. Çoban, M. Kürtüncü, R. Gürer, N. Işık, P. Serdaroğlu, F. Deymeer, Y. Parman. Malign lenfoma ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati: Olgu sunumu. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi 2002, 209.
8. F. Candan, I. Aydın, N. Işık, R. Gürer, O. Uluşan. Spontan servikoserebral arter diseksiyonları. 37. Ulusal Nöroloji kongresi bildiri kitabı 2001, 193.
9. Gurer R., Isik N., Canturk I., Candan F., Ayaz t. The role of ceruloplasmin in the pathogenesis of Parkinson's Disease. 10. Congress of the European federation of Neurological Societies, Glaskow, UK, September 2-5,2206,1177.
10. R. Gürer, Ş. Aydın, G. Halaç, S.N. Yeni. Lafora hastalığında zonisamid kullanımı ile ortaya çıkan işitsel halüsinasyonlar. 29. Ulusal klinik Nörofizyoloji EEG-EMG kongresi bildiri kitabı, 2013, 73.
11. Ş. Aydın, R. Gürer, G. Halaç, M. Kızıltan. Çevresel inhibisyon fenomeninin kutanöz sessiz period yöntemiyle test edilmesi Ulusal Klinik Nörofizyoloji bildiri kitabı, 2013, 91.
12. G. Halaç, G. Kocaman, R. Gürer, R. Bilgen, A. Yaman. Sistemik lupus eritematozise bağlı periferik sinir sistemi tutulumu. Ulusal Klinik Nörofizyoloji bildiri kitabı, 2013, 48.
13. Sevda Yıldız Gökçeer, Özlem Ad Çobanoğlu, Füsün Mayda Domaç, Gökçen Akar Öztürk, Reyhan Gürer. Katapleksili Narkolepsili Bir Olgu Sunumu Sözel bildiri- Uyku Derneği 6. Uyku Bozuklukları Kongresi 26-30 Nisan 2017 Bodrum
14. Özlem Ad Çobanoğlu, Sevda Yıldız Gökçeer, Gökçen Akar Öztürk, Reyhan Gürer, Füsün Mayda Domaç Katapleksisiz Narkolepsi Bir Olgu Sunumu Sözel bildiri- Uyku Derneği 6. Uyku Bozuklukları Kongresi 26-30 Nisan 2017 Bodrum
15. Sevda Yıldız Gökçeer, Reyhan Gürer, Özlem Ad Çobanoğlu, Gökçen Akar Öztürk, Füsün Mayda Domaç İdiopatik Hipersomnili bir Olgu Nedeniyle Aşırı Gündüz Uykululuğunun ve Uyku Sarhoşluğunun İrdelenmesi Sözel bildiri- Uyku Derneği 6. Uyku Bozuklukları Kongresi 26-30 Nisan 2017 Bodrum
16. Sevda Yıldız Gökçeer, Özlem Ad Çobanoğlu, Reyhan Gürer, Gökçen Akar Öztürk, Füsün Mayda Domaç. Uykuda Solunum Bozukluğu ve Narkolepsi Birlikteliği: 2 Olgu Sunumu Sözel bildiri- Uyku Derneği 6. Uyku Bozuklukları Kongresi 26-30 Nisan 2017 Bodrum
17. Reyhan Gürer, Sevda Yıldız Gökçeer, Özlem Ad Çobanoğlu, Füsün Mayda Domaç, Anıl Gündüz. Duloksetine cevaplı seksomnia olgusu 54. Ulusal Nöroloji Kongresi- 30 kasım-6 Aralık 2018- Antalya

ÖDÜLLER

2013 TEŞEKKÜRNAME (İST. GÜNEY HASTANELERİ BİRLİĞİ GNL SEK.)

2011 TEŞEKKÜRNAME (TUZLA DEVLET HAST. BAŞHEKİMLİĞİ)

2009 TAKDİRNAME (İSTANBUL VALİLİĞİ)

2008 TAKDİRNAME (İSTANBUL VALİLİĞİ)

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Spor, müzik, tiyatro

