

NEVIN PAZARCI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**ÇEŞİTLİ EPİLEPSİ SENDROMLARINDA ANTİEPİLEPTİK
İLAÇLARLARIN İRKİLME REFLEKSİ VE HAFIZA ÜZERİNE
ETKİLERİ**

NEVİN PAZARCI

**DANIŞMAN
PROF. DR. SEHER NAZ YENİ**

**SINIRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde 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 olmadığı beyan ederim.

Nevin Pazarcı



TEŐEKKÖR

Tez çalıőmam boyunca her tűrlű desteęini benden esirgemeyen deęerli hocam Prof. Dr. Seher Naz Yeni'ye,

Yűksek Lisans eęitimim boyunca yardımlarını gűrdűęűm tűm deęerli hocalarım ve Prof. Dr.Meral Erdemir Kızıltan'a teőekkűr ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİİ
BEYAN.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları	
2.1.1. Sınıflama	
2.1.2. Epilepsi Tedavi Yaklaşımları	
2.1.3 Epilepsi Hastalarında Beynin Fonksiyonel ve Yapısal Değişiklikleri	
2.1.4. İrkilme Reaksiyonu	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. İşitsel İrkilme Reaksiyonun elde edilmesi	
3.2. Hamilton Anksiyete, Depresyon Skalaları ve Minimental Durum Test Uygulaması	
3.2.1. Hamilton Anksiyete Skalası (HAS)	
3.2.2. Hamilton depresyon skalası (HDS)	
3.2.3. Minimental durum testi (MMDT)	
3.3. İstatistiksel Analiz	
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	399
ETİK KURUL KARARI	44

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	47



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Epilepsili hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 4-2: Epilepsili hastalar demografik özellikleri, epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi ve nöbetsizlik süresi özellikleri

Tablo 4-3: Jeneralize ve fokal başlangıçlı epilepsi gruplarının tedavi şekillerine göre dağılımı

Tablo 4-4: Hasta ve kontrol gruplarında İİR'nin latans, amplitüd, süre ve ortaya çıkma olasılıklarının karşılaştırılması

Tablo 4-5: Hasta grubu tedavi şekilleri ile kontrol gruplarında İİR özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4-6: Epilepsi sendromları ile İİR özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4-7: VPA kullanımı ile İİR arasındaki ilişki

Tablo 4-8: CBZ kullanımı ile İİR arasındaki ilişki

Tablo 4-9: Hasta grubu HAS, HDS ve MMDT sonuçları

Tablo 4-10: Hasta grubunda tedavi şekli ile HAS, HDS ve MMDT ilişkisi

Tablo 4-11: Epilepsi sendromları ile HDS, HAS ve MMDT ilişkisi

Tablo 4-12: Epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi, nöbetsizlik süresi, HAS, HDS ve MMDT değeri ile İİR ilişkisi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

APB, abduktor policis brevis
BB, biceps braki
FBEN, fokal başlangıçlı epilepsi nöbetleri
HAS, Hamilton anksiyete
HDS, Hamilton depresyon skalaları
İİR, İşitsel irkilme reaksiyonu
JBEN, jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetleri
MMDT, Minimental durum testi
MAS, masseter
OO, orbikularis okuli
SKM, sternokloidomastoid
TA, tibialis anterior
TLE, temporal lop epilepsisi
ms, milisaniye
mV, milivolt

ÖZET

Pazarcı, N.P. (2019). Çeşitli epilepsi sendromlarında antiepileptik ilaçların irkilme refleksi ve hafıza üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinir Bilim ABD. Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Amaç: Epilepsili hastalarda artmış kortikal nöral aktiviteye karşın beyin sapı eksitabilitesinde artış gösterilememiştir. Aksine az sayıda olan çalışma ile beyin sapı yapılarının bağlantılarında kayıp ve bazı antiepileptik ilaçlarla beyin sapı uyarılabilirliğinde azalma olduğu saptanmıştır. Beyin sapı retiküler formasyon yapılarının aktif rol aldığı hafıza süreçlerinin epilepsili hastalarda bozulduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada nörofizyolojik bir yöntem olan işitsel irkilme reaksiyonu (İİR) ile beyin sapı eksitabilitesini değerlendirilerek antiepileptik ilaçların etkisi ve hafıza ile olan ilişkisinin incelenmesi hedeflendi.

Yöntem: Bu çalışmaya, hasta grubunda 53 epilepsili, 4 başka hastalıklar nedeniyle antiepileptik ilaç kullanan toplamda 57 birey (Kadın: 27, Erkek: 30, yaş: $31,08 \pm 11,42$, yaş aralığı: 18-65) ve kontrol grubunda 31 sağlıklı birey (Kadın: 20, Erkek: 11, yaş: $36,52 \pm 14,47$, yaş aralığı: 18-65) dahil edildi. Hastalar fokal (FBEN) ve jeneralize başlangıçlı epilepsy nöbetleri (JBEN) olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi şekillerine göre ayrı bir gruplama daha yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki olgulara standart yöntemlerle işitsel uyarı ile nondominant tarafta orbikularis okuli, masseter, sternokloidomastoid, biceps braki, abduktor pollisis brevis ve tibialis anterior kaslarından İİR kaydedildi. İİR yanıtının varlığı, latansı, amplitüdü, süresi ve ortaya çıkma olasılığı her bir kasta ayrı ayrı değerlendirildi. Hasta grubundaki bireylere Minimental durum testi (MMDT), Hamilton anksiyete (HAS) ve Hamilton depresyon skalaları (HDS) değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla İİR hipoaktif bulundu. Temporal lob epilepsili hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla İİR hipoaktif olma eğiliminde kaydedildi. Karbamazepinin İİR üzerine bir etkisi saptanmazken valproik asit ile istatistiksel seviyede anlamlılığa ulaşmayan İİR hipoaktif olma eğilimindeydi. HAS

değeri ile İİR arasında pozitif bir korelasyon bulundu. HDS ve MMDT skorları ile bir fark tespit edilemedi.

Sonuç: Epilepsili hastalar hipoaktif İİR'ye sahiptir. Bu özellik özellikle temporal lob epilepsili grupta ve VPA kullanan hastalarda belirgindir. Epilepsili hastalarda anksiyete ile İİR'nin ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İşitsel irkilme reaksiyonu (İİR), Epilepsi Sendromları, Antiepileptik ilaçlar, Hafıza



ABSTRACT

Purpose: Increased brainstem excitability was not demonstrated in patients with epilepsy despite increased cortical neural activity. On the contrary, there are few studies showing that the connections of brainstem structures have been lost and some antiepileptic drugs have reduced brainstem excitability. There are many studies showing that memory processes in which brain stem reticular formation structures play an active role are impaired in epileptic patients. In this study, we aimed to investigate the effect of antiepileptic drugs and their relationship with emotion and memory by evaluating brainstem excitability with auditory startle reaction (ASR), which is a neurophysiological method.

Methods: Fiftyseven individuals (53 patients with epilepsy, 4 using antiepileptic drug for other diseases) (Female: 27, male: 30, mean age: $31,08 \pm 11,42$, age range: 18-65) in the patient group and 31 healthy subjects (Female: 20, male: 11, mean age: $36,52 \pm 14,47$, age range: 18-65) in the control group were participated in this study. The patients were divided into three groups as temporal, extratemporal lobe epilepsy and generalized onset epilepsy seizures. A separate grouping was done according to the antiepileptic drugs they used. ASR was recorded from on the nondominant side, orbicularis oculi, masseter, sternocleidomastoid, biceps brachii, abductor pollicis brevis, tibialis anterior muscles with acoustic stimulus each individual in the patient and control groups. The ASR latency, amplitude, duration, and probability of ASR were evaluated separately in each muscle. Minimal status test (MMST), Hamilton anxiety (HAS) and Hamilton depression scales (HDS) were evaluated.

Results: ASR was hypoactive in the patient group compared to the control group. In patients with temporal lobe epilepsy, ASR was tended to be hypoactive compared to the control group. Carbamazepine did not have an effect on ASR, but ASR with valproic acid tended to be hypoactive. A positive correlation was found between HAS and ASR. There was no difference between HDS and MMDT scores.

Discussion: Patients with epilepsy have hypoactive ASR. This feature is particularly evident in the temporal lobe epilepsy group and in patients receiving VPA. Anxiety in epileptic patients increases the probability of occurrence of ASR.

Keywords: Acoustic startle response (ASR), Epilepsy syndromes, Antiepileptic drugs, Memory



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi sık olarak görülmesine karşın altta yatan patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bu durum özellikle hastalığın tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. Tedavi yaklaşımları var olan antiepileptik ilaçlarla (AEİ) sadece epilepsi nöbetlerini baskılamak şeklinde olmaktadır (Patsolas ve ark. 2008). Bunun sonucu olarak epilepside ilaç seçimi spesifik fonksiyonel ve biyokimyasal anomalilerle uyumlu rasyonel tedaviden ziyade nöbeti ortadan kaldırma olasılığını ve yan etki profillerini ampirik olarak değerlendirme temeli üzerine kurulmaktadır. Epilepsi hastalarında farmakolojik tedavide en önemli sınırlama, hastaların üçte birinde kullanılan antiepileptik ilaçlar ile nöbetlerin kontrol altına alınamamasıdır.

Epilepsi 1960'ların başından beri gerek klinisyenler arasında ortak bir dilin kullanılarak karmaşaların önüne geçilmesi, gerekse yapılan çalışmalara kolaylık sağlaması amacıyla çeşitli şekillerde sınıflandırılmaya çalışılmış ve bu çalışmalar halen tartışmalarla devam etmektedir. Geline son noktada hastaların nöbet tiplerinin, etiyolojilerinin, radyolojik anormalliklerinin, metabolik durumlarının ayrıntılı tanımlandığı, yeni gelişmelerle etyopatogenezleri aydınlatılmış epilepsi tiplerinin ayrı başlıklarda yer aldığı daha açıklayıcı ifadelerin kullanıldığı epilepsi sınıflamaları geliştirilmiştir (Berg ve ark. 2010).

Epilepsinin zengin klinik semptomları ilgi çekici olmakta ve epilepsi nöbeti sırasında ortaya çıkan semptomlar beynin işleyişi, organizasyonu, zengin nöronal ağları hakkında dolaylı yoldan bilgilerimizi arttırmaya yaramaktadır. Artık iyon kanalları hatta bir iyon kanalının bir subünitinin yapısındaki küçük bir değişiklik sonucunda ortaya çıkan epilepsi tipleri bilinmektedir. Epilepsi artık belli bir alana sınırlı anormal nörol aktivite olarak tanımlanmaktan çok bir sistem hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu anlamda bakıldığında epilepsi hastalığında yalnızca epilepsi nöbetleri görülmemektedir, aynı zamanda karmaşık ve zengin nöropsikiyatrik belirti ve bulgular da tabloya eşlik etmektedir. Gerek epilepsi hastalığının getirdiği sosyal ve günlük yaşam aktivitelerindeki sınırlanmalar, gerek içinde bulunulan toplum tarafından damgalanma endişesi gerekse süregiden anormal nöronal aktivitenin etkisiyle epilepsili hastalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anksiyete, depresyon hatta psikoz gibi psikiyatrik

durumlar sıklıkla tabloya eşlik edebilmektedir. Sağlıklı bireylerde özellikle anksiyete başta olmak üzere birçok psikiyatrik tabloda artmış irkilme reaksiyonu tanımlanmıştır ancak epilepsili hastalarda eşlik eden psikiyatrik tabloların irkilme reaksiyonu üzerine olan etkilerini araştırılmamıştır (Poli ve Angrilli 2015). Bir taraftan epilepsi hastalığının getirdiği bu olumsuz sonuçların yanında diğer taraftan epilepsi tedavisinde kullanılan epileptik aktivite üzerine olan etkilerinin yanında süregelen diğer nöronal aktiviteleri de baskılayan ve değiştiren antiepileptik ilaçlar ile normal nöronal aktivite sekteye uğramaktadır.

Epilepsi nöbetlerinin patogeneğinde nöronal eksitabiliteyi arttıran mekanizmaların rol oynaması ve nöbet semiyolojisinde myoklonilerin, çeşitli uyaranlarla ortaya çıkan irkilme reaksiyonlarının olması nedeniyle epilepsili hastalarda beyin sapı düzeyinde de artmış bir nöronal eksitabilite beklentisi mevcuttur. Ancak bugüne kadar bu konuda yapılmış olan çalışmalar yalnızca bir çeşit epilepsi tipinde beyin sapı düzeyindeki eksitabilite araştırmalarını kapsamaktadır. Özellikle juvenil myoklonik epilepsili hastalarda beyin sapından dönen göz kırpma ve işitsel irkilme refleksi çalışmaları beyin sapı düzeyinde eksitabilite artışını gösterememiştir (Kandemir ve ark. 2015). Bunun aksine son yıllarda sayıları giderek artan beyin sapı eksitabilite çalışmalarında bazı epilepsi tiplerinde retiküler formasyon bağlantılarının epilepsi süresi ve şiddeti ile orantılı olarak azaldığı bildirilmiştir (Englot ve ark. 2017).

Beyin sapı uyarılabilirliğinin araştırılmasında kullanılan göz kırpma refleksi ve irkilme reaksiyonu için ana merkezler üzerine inhibitör etkili olan ve özellikle gama amino butirik asit (GABA) üzerinden etki gösteren antiepileptik ilaçların kullanımı ile bu refleks ve reaksiyonların ortaya çıkma olasılıkları azalmaktadır (Basavaraj ve Yan 2012; Polechonski ve ark. 2016).

Tüm bu bilgilerin ışığında bu çalışmada çeşitli epilepsi tiplerinde, çeşitli antiepileptik ilaç tedavisi altında işitsel irkilme reaksiyonunun (İİR) elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesi ile epilepsi tiplerinin ve kullanılan AEİ tedavilerinin beyin sapı eksitabilitesi üzerine olan etkilerinin araştırılması ve bu etkilerin hafıza ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları

2.1.1. Sınıflama

Modern sınıflama çalışmaları ortak bir terminoloji oluşturarak iletişimi kolaylaştırma, eldeki tüm verileri ortak havuzlarda toplayarak karşılaştırma ve tedavi seçiminde bu verileri en doğru biçimde kullanabilme isteğinden doğmuş ve epilepsi ile ilgilenenlerin öncelikli sorunlarından biri haline gelmiştir. Epilepsinin farklı ve benzer özellikleri olan birçok hastalık grubunu içermesi nedeniyle sınıflama bize sistemli bir yaklaşım sağlar. 1960'lı yıllardan başlayarak uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmesiyle epilepsi nöbetlerinin ve epilepsilerin sınıflandırılmasının ilk temelleri atılmıştır. ILAE (International League Against Epilepsy) ilk olarak 1970'te epileptik nöbetler ve epilepsi sınıflamasını oluşturmuştur. Uzun süren çalışmalar sonucunda epileptik nöbetlerin klinik ve elektrosefalografik sınıflaması 1981 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflamadaki ana ayırım nöbetlerin parsiyel ya da jeneralize başlamasına göre yapılmıştır. Bu sınıflamanın semiyoloji bakımından yararlı olduğu kuşkusuzdur. Ancak zaman içinde eleştirildiği bazı yönleri vardır. Yalnızca nöbetlerin sınıflandırılması klinik seyir, prognoz, etyoloji ve tedavi yaklaşımları açısından yetersiz kalmıştır. Ayrıca yeni belirlenen ve iyi tanımlanan epilepsi sendromlarının sayısı giderek artmıştır. Yıllar içinde çabalar epilepsileri ve epileptik sendromları sınıflama yönünde yoğunlaşmış ve 1985 yılında yayınlanan ilk sınıflamayı 1989 yılında yapılan yeni sınıflama izlemiştir. Ancak bu yeni sınıflama da hızla artan bilgi ve teknolojik gelişmeler ışığında 2010 yılında revize edilmiştir. Yeni doğan ihtiyaçlar sonucunda 2017 yılında ILAE yeni bir sınıflama yayınlamıştır. Bu yeni sınıflamada gerek baş döndürücü hızdaki teknolojik gelişmeler ile eklenen genetik ve moleküler bilgilerin kullanıldığı, gerekse komorbit durumların mevcut epilepsi tablosuna katkılarının göz önünde bulundurulduğu yeni bir bakış açısı getirmiştir.

“NÖBET SINIFLAMASI *ILAE 2017*

- FOKAL BAŞLANGIÇ
(FAKINDALIĞIN KORUNDUĞU/ FARKINDALIĞIN BOZULDUĞU)
 - Motor Başlangıç
 - Otomatizmalar
 - Atonik
 - Klonik
 - Epileptik spazm
 - Hiperkinetik
 - Myoklonik
 - Tonik
 - Non-motor Başlangıç
 - Otonomik
 - Davranış durması
 - Kognitif
 - Emosyonel
 - Duyusal
 - Fokal başlayıp bilateral tonik klonik nöbete dönenler
- JENERALİZE BAŞLANGIÇ
 - Fokal
 - Tonik klonik
 - Klonik
 - Tonik
 - Myoklonik
 - Myoklonik-tonik-klonik
 - Myoklonik-atonik
 - Atonik
 - Epileptik spazm
 - Nonmotor (Absans)
 - Tipik
 - Atipik
 - Myoklonik

- Göz kapağı myoklonili
- BİLİNMEYEN BAŞLANGIÇ
 - Motor
 - Tonik-klonik
 - Epileptik spazm
 - Nonmotor
 - Davranış durması
- SINIFLANDIRILAMAYAN”

Bu yeni sınıflamada önce nöbet sonra epilepsi tipi sınıflandırılmaya çalışılırken etiyolojik olarak tespit edilen yapısal, genetik, infeksiyöz, metabolik gibi nedenler ve komorbid durumlar sınıflamanın içine girmiştir.

2.1.2 Epilepsi Tedavi Yaklaşımları

Epilepsi nöbeti geçiren hastanın tedavisinde amaç öncelikle nöbetin tipinin belirlenmesi, olası etiyolojilerin saptanması, epilepsi cinsinin doğru bir şekilde sınıflandırılması, nöbetin rekürrens riskinin belirlenmesi ve doğru tedaviye karar verilmesidir. Hastanın tedavisinde ilaç kullanılmasına karar verildiyse seçilecek ilacın etki mekanizması, etkinlik spektrumu, güvenilirlik ve tolerabilitesi, farmakokinetik özellikleri, ilaç etkileşimleri, yan etki profili, gerekli izlem parametreleri ve kullanım kolaylığı ilaç tercihinin etkilemektedir. Ancak ilaca ait bu özelliklerin yanı sıra hastaya ait yaş, cinsiyet, kullanılan diğer ilaçlar ve komorbid durumlar gibi özellikler de göz önünde tutulması gerekmektedir. Etkileri kanıtlanmış ve uzun süreli kullanımda yan etkileri iyi bilinen eski antiepileptik ilaçların yanında sayıları gittikçe artan yan etkileri az, iyi tolere edilebilen, kadın ve yaşlılarda daha rahatlıkla kullanılan yeni antiepileptik ilaçlar arasından hasta için en uygun olanı seçilerek tedaviye tek bir ilaçla başlanır (Patsolas ve ark. 2008).

Antiepileptik ilaçlar belli nöbet tipine etkili dar spektrumlu veya hem jeneralize hem de fokal başlangıçlı nöbet tiplerinde etkili geniş spektrumlu olabilirler. Valproik asit (VPA), fenobarbital (PB), lamotrijin (LMG), topiramet (TPM), levatirasetam (LEV), ve zonisamid (ZNS) geniş spektrumlu antiepileptik ilaçlara örnek oluştururken karbamazepin (CBZ), difenilhidantoin (DPH), vigabatrin (VGB), okskarbazepin (OXC),

gabapentin (GB), pregabalin (PGB), lakosamid (LCM) dar spektrumlu antiepileptik ilaçlara örnektir (Patsolas ve ark. 2008).

Ayrıca antiepileptik ilaçlar gösterdikleri emilim, metabolize edilme, proteinlere bağlanma, atılım gibi değişik farmakokinetik özelliklerine göre sınıflandırıldığında daha güvenli olan yeni nesil antiepileptikler (GB, PGB, LCM, LEV) daha az güvenli olan eski nesil antiepileptik ilaçlar (VPA, CBZ, DPH) ile bu iki uç arasında kalan orta grup ilaçlar olarak (ZNS, LTG, OXC, TPM) sınıflandırılmaktadır (Patsolas ve ark. 2008).

Antiepileptik ilaçlardan DPH, CBZ, VPA, OXC, LTG, ZNS karaciğerden, PGB, GB, VGB, LEV böbrekten LCM ve TPM hem karaciğer hem de böbrekten metabolize ve elimine olmaktadır (Patsolas ve ark. 2008).

CBZ, DPH, PB enzim indüksiyonu yaparken yalnızca VPA enzim inhibisyonu yapmaktadır. GB, TPM, OXC, PGB, LEV ve LCM enzim indüksiyonu ihmal edilebilecek kadar düşük seviyededir. Antiepileptik ilaçların enzimler üzerine yaptıkları etkiler hem diğer ilaçlarla olan etkileşimlerini hem de kendi farmakokinetiklerinin etkilemektedir (Patsolas ve ark. 2008).

Etki mekanizmalarına bakıldığında eski nesil antiepileptik ilaçlardan DPH, CBZ, OXC, LTG yavaş sodyum (Na) kanallarının inaktivasyonunu arttırırken LCM hızlı Na kanallarının inaktivasyonunu arttırmaktadır. VPA, PB, TPM ve ZNS Na, kalsiyum (Ca) kanalları, NMDA ve GABA reseptörleri üzerine etki gibi çoklu etkiye sahiptir. GB ve PGB Ca kanalları üzerine etkilidir. GABA üzerine etkili olan ilaçlar vigabatrin ve klonazepam, benzodiyazepinlerdir. LEV ise sinaptik vezikül 2A (SV2A) üzerine etkilidir. Antiepileptik ilaçların bu bilinen etkilerinin yanı sıra farklı etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Örneğin Lennox-Gastaut sendromunda atonik düşme nöbetlerinin kontrolü amacıyla geliştirilen rufinamid Na kanalları üzerine etkili olmasına karşın diğer Na kanalı üzerine etki gösteren CBZ ve DPH bu tip nöbetlere etki göstermemekte hatta kötüleştirebilmektedir (Patsolas ve ark. 2008).

Antiepileptik ilaçlardaki gelişmeler etkinliği arttırırken yan etkileri azaltmayı amaçlamaktadır. Ancak halen hiçbir antiepileptik ilaç yalnızca beyindeki anormal aktiviteyi baskılamamaktadır, aynı zamanda etki mekanizmalarında kilit rol oynayan iyon kanalları, reseptörler ve nörokimyasalları kullanarak aktivite gösteren tüm sinir sistemi fonksiyonları üzerine bir etki sergilemektedir.

Antiepileptik ilaçlar olan VPA ve etosuksimid retiküler inhibitör yollar üzerine; DPH, CBZ ve VPA retiküler eksitatör yollar üzerine baskılayıcı etki göstermektedir (Fromm 1985).

Pontin retiküler formasyon nöronlarındaki GABA konsantrasyonu uyku, uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde kilit role sahiptir. GABA reseptör antagonisti veya sentezini enhibe eden ilaçlar aynı zamanda uyku haline yol açtığı gibi GABA'yı kullanan retiküler formasyon yapılarının katıldığı refleks ve reaksiyon döngülerini de hipoaktif hale getirebilmektedir (Vanini ve ark 2011).

Günümüzde epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçlar ilk sırada yer almaktadır. Monoterapi/alternomonoterapi ile nöbetleri kontrol altına alınamayan hastalarda uygun ve sinerjik etkileşimde politerapi seçeneklerinin etkin doz, uygun ilaç, yeterli süre kullanılmasına rağmen nöbetlerin kontrol altına alınmadığı iyi seçilmiş hastalarda yapılan epilepsi cerrahisi dirençli epilepsi hastalarının tedavisinde yeni gelişmeler ve tekniklerle yüz güldürebilmektedir.

2.1.3 Epilepsi Hastalarında Beynin Fonksiyonel ve Yapısal Değişiklikleri

Jeneralize başlangıçlı nöbetleri olan hastalarla sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı yapısal ve fonksiyonel bağlantıların değerlendirildiği çok sayıda çalışmada bilateral singulum, forniks ve superior longitudinal fasikül bağlantılarında azalma, bilateral talamokortikal bağlantılarda ise artma tespit edilmiştir. Sonuç olarak kortiko-kortikal bağlantılarda azalma, talamo-kortikal bağlantılarda artma olarak yorumlanmıştır. Yapısal bağlantı çalışmaları fonksiyonel manyetik rezonans görüntülme (fMRI) çalışmalarını destekler bir şekilde posterior singulat korteks ile medial prefrontal korteksin ventral kısmı arasındaki bağlantılarda azalma gözlenmiştir. Hastalarda kontrollere kıyasla bilateral anterior singulat korteks ve kuneusu bağlayan kommisural demetlerde azalma gösterilmiştir. Anterior talamik çekirdek ile suplementer motor alan (SMA) ve superior frontal girus arasındaki bağlantılarda azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca motor devrelerde rol alan bazal ganglia yapıları olan putamen ve globus pallidumdan motor kortekse bilgi akısında geçiş istasyonu olan ve striatuma geri bildirimle birlikte kortekse yaygın projeksiyon gösteren talamusun ventrolateral nükleusu ile striatum arasındaki yapısal bağlantılarda da artış mevcuttur. Pozitron

Emisyon Tomografisi (PET) ile yapılan nörokimyasal çalışmalarda ise substantia nigra, midbrain ve bilateral putamende spesifik dopamin bağlanmasında azalma saptanmıştır. Bu yapısal ve fonksiyonel bağlantılardaki azalmanın hangisinin neden, hangisinin sonuç olduğu tartışılmaktadır, elde edilen bu sonucun direkt bir etki mi, indirekt bir sonuç mu olduğu sorusu cevap beklemektedir. Yapılan SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) çalışmalarında epilepsili hastalarda kontrollere kıyasla talamus, singulat girus, beyinsapı ve serebellumda bölgesel kan akımı azalması tespit edilmiştir. Artmış fonksiyonel bağlantılar epileptik aktiviteden kaynaklı dengesiz aktiviteye bağlanırken azalmış fonksiyonel bağlantılar epilepsi hastalığına bağlı anatomik etkilenmeye bağlanmaktadır (Ji G.J. ve ark 2014; Joo E.Y. ve ark 2008; O'muircheartaigh ve ark. 2012; Sinha N. ve ark 2019; Zhang Z. ve ark 2011).

Temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda yapılan rutin manyetik rezonans görüntüleme (MR) çalışmalarında gri madde atrofisi, beyaz maddede azalma, kortikal kalınlıkta değişiklikler, hipokampal atrofi, hipokampal sklerosis gibi anormallikler saptanmıştır. Temporal ve frontal korteks kalınlıkları ile pozitif korelasyon içinde olfaktor ve orbital korteks kalınlıkları ve ipsilateral temporal epileptik fokus ile ilişkili ak madde azalması bildirilmiştir. Limbik ağda lif yoğunluğu artışı gösterilmiştir. Hipokampus ve singulat girus değişiklikleri sağ temporal lob epilepsilerinde daha ön planda bulunurken, uzak alan değişiklikleri sol temporal lob epilepsilerinde daha ön planda saptanmıştır. Saptanan tüm anormallikler epilepsi süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak zaman içinde artış göstermektedir. Aynı bulgular hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Tek taraflı TLE'si olan hastalarda amigdala, ventral lateral prefrontal korteks, temporal pol ve singulat korteks bağlantıları nonepileptik tarafta azalmış saptanırken, ventral lateral prefrontal korteks ile anterior singulat korteks ve dorsal medial prefrontal korteks ile temporoparyetal bileşke bağlantıları artmıştır. Lisanla ilgili bağlantı lifleri olan unsinat ve arkuat fasikülde de anormallikler tanımlanmıştır. Epileptik fokus ve ipsilateral hemisfer fonksiyonel bağlantılarında (hipotalamus, temporal lob, insula, frontal lob, bazal ganglia, angular girus, serebellum ve beyin sapı) interiktal fazda azalma saptanmıştır. Bu değişiklik bilateral olarak saptanmasına karşın epileptik foküse ipsilateral olarak çok daha belirgin bulunmuştur (Englot ve ark. 2016; englot ve ark. 2018; Gonzalez ve ark. 2019; Pittau ve ar. 2012).

Frontal lob epilepsili (FLE) hastalarda yapılan benzer çalışmalarda ise suplemer motor alan bağlantılarının korunduğu görülmüştür. Epileptik zon ile yakın

anatomik bağlantıları arasında fokal artmış bir fonksiyonel bağlantı gösterilmiştir. Sık interiktal deşarjları olan hastalarda bu bağlantılardaki artma daha belirgin olarak bulunmuş, epileptik aktiviteye bağlanmıştır. Nöbet sıklığında artış ve geçirilen nöbete yakın yapılan incelemelerde anormalliklerin daha belirgin olarak bulunmuştur (Luo C. ve ark 2014; Yang H. ve ark 2018).

Yapılmış olan tüm bu bağlantı çalışmalarında kurulmuş olan hipotezler gereği genellikle 1- Vizüel korteks ağı (lateral ve medial oksipital korteks), 2- DMN (default mode network) (anterior singulat, posterior singulat, lateral inferior paryetal korteks, hipokampus ve prefrontal korteks), 3- Sensorimotor ve işitsel ağlar (pre ve postsantral girus, superior temporal girus, insula, talamus ve hipokampus), 4- Dorsal yol (lateral frontal alan ve dorsal paryetal korteks) ve 5- Ventral yol (lateral temporal ve inferior prefrontal korteks) fonksiyonel ve yapısal bağlantıları çalışılmıştır. Beyin sapı bağlantılarını inceleyen TLE hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak yapılan bir çalışmada ARAS'ın fonksiyonel bağlantılarının TLE'de hastalığın ciddiyeti ile niceliksel bir ilişki içerisinde bozulduğu, ARAS bağlantı bozukluklarının bu hastaların yaşadığı derin nörobilişsel sorunlara katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. En iyi tedaviye rağmen dirençli nöbet geçiren hastalarda, ARAS yapıları, nöbetlerin olumsuz etkilerini ve uzun süreli nörokognitif sekellerini önlemeye yardımcı olmak için potansiyel nöromodülasyon hedefleri olarak incelenebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca TLE'de ARAS bağlantıları artan nöbet sıklığı ile korele bir şekilde azaldığı ve en belirgin azalmanın kuneiform/subkuneiform nukleus, pedinkülopontin nukleus ve ventral tegmental alanda olduğu saptanmıştır. Verbal yetenekler ve yürütücü fonksiyonları da kapsayan nörokognitif etkilenmeleri olan hastalarda ARAS bağlantılarında azalma daha fazla oranda bulunmuştur (Englot ve ark. 2017). Ayrıca TLE hastalarında amigdala ve hipokampusun dopaminerjik mezolimbik ağ ile bağlantılarında azalma, bu sendromlu hastalarda sıklıkla gözlenen psikiyatrik bozuklukları ve bazı bilişsel bozuklukların patofizyolojik mekanizmasını kısmen açıklayabilmektedir.

Bilincin etkilendiği epilepsi nöbetlerinde frontoparyetal asosiasyon korteksleri, talamus ve üst beyin sapı yapıları etkilenmektedir. Ön beyin, hipotalamus, talamus, üst beyin sapı aktivasyon sistemleri, bazal ganglialar, serebellum ve amigdala gibi subkortikal uyanıklık sistemlerinde çeşitli paralel nörotransmitter sistemleri (Dopamin, histamin, GABA, norepinefrin, serotonin, asetilkolin ve oreksin) birlikte etkileşerek bilinç durumunu inşa ederler. Bilincin etkilendiği nöbetlerde bu yapılardaki etkilenme

sonucunda paralel nörotransmitter sistemlerinin artmış veya azalmış salınımı sonucunda bu yapılarla bağlantılı pramidal, ekstrapiramidal, emosyonel, dikkat, hafıza gibi uzak ağlarda da yansıyan etkiler görülebilmektedir (Blumenfeld H 2012).

Ratlarda 4-Aminopridinin (4-AP) tropikal olarak uygulaması ile elektrografik bir nöbet aktivitesi, sistemik uygulaması ile jeneralize başlangıçlı tonik klonik nöbet (GTKN) oluşturulan bir çalışmada status epileptikus (SE) oluşturularak 3. ve 6. saatlerde ratların beyinleri incelenerek özellikle hipokampus ve diğer çalışmalarda bakılmayan kaudal beyin sapı yapısı olan pontin retiküler formasyona (PRF) bakılmıştır. Gümüş boyama ile nöronal hasarın göstergesi olarak dark nöronlar araştırılmıştır. Hipokampusta 4-AP verilen tarafa ipsilateral olarak dark nöronlar daha erken görünür hale gelirken SE'nin uzaması ile orantılı bir şekilde sayıda artış gösterilmiştir. Jeneralize epilepside ve SE'de beyin alanlarında simetrik olarak dark nöronlar saptanırken bu nöronlardaki hasar aktivitenin devam etmesine bağlı olarak geri dönebilir veya bu hücrelerde ölüm gerçekleşmektedir (Baracskey ve ark. 2009).

Yine ratlarda yapılan benzer bir çalışmada GTKN ve SE'de EEG ile periyodik yavaş dalga ossilasyonlarının yoğunluğu, süresi ile dark nöronların varlığı ve sayısı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Tekrarlayan yoğun epileptik aktivitenin PRF'nun glutamaterjik büyük nöronlarını aktive ettiği, birbirlerini aktive etme özelliğine sahip PRF büyük nöronları ARAS'ı uyararak intralaminar talamik nukleus üzerinden tüm kortikal alanlara olan yaygın projeksiyonu sonucunda hem nöbet jeneralize hale gelmektedir hem de bilincin etkilenmesi nöbete eşlik etmektedir (Baracskey ve ark. 2008).

Epilepsili hastalarda beyin anatomik ve fonksiyonel bağlantıları tanımlanan çalışmalarla ortaya konulurken beyin sapı düzeyinde olan değişikliklerin incelenmesi güçlükleri beraberinde getirmektedir. Bu aşamada beyin sapının fonksiyonel incelenmesine olanak sağlayan elektrofizyolojik incelemeler oldukça kullanışlıdır. Özellikle beyin sapı devreleri aracılığıyla aktivite gösteren reflekslerin bu amaçla çalışılması akla yatkın bir seçenektir.

2.1.4 İrkilme Reaksiyonu

İrkilme reaksiyonu beklenmeyen ani ve tehdit oluşturan uyarılara karşı kaçmak, korunmak ve uzaklaşmak için ortaya çıkan yüz ve vücut kaslarında hızlı istem dışı motor bir cevaptır. Işık, ses, taktil veya görsel uyarı ile nöral yolların uyarılması sonucunda meydana gelen irkilme paterni devam etmekte olan davranışların durması ve kalp atışlarının hızlanmasının da eşlik ettiği göz kapağının kapanması, yüz, boyun ve iskelet kaslarının kasılmasından oluşur. Bu yanıt paterni darbe, saldırılar ve felaketten dolayı yaralanmadan korunma ve savaşıma/kaçmaya hazırlanmayı telkin edicidir (Koch 1999). Cros-modal olarak tanımlanan taktil, vestibuler ve sesli uyarılara karşı oluşan irkilme cevabı sadece sesle oluşan cevaptan daha büyük olmaktadır. Vestibuler sistemin uyarılmasıyla ortaya çıkan irkilme cevabı vestibulospinal traktus aracılığıyla olurken akustik uyarıyla oluşan cevap retikülospinal traktus aracılığıyla olmaktadır. Cros-modal uyarıların oluşturduğu nöral yollardaki uyarıların konverjansı sonucunda oluşan cevap büyümektedir. Uygun ses uyarılarıyla kolayca ortaya çıkan işitsel irkilme refleksi, kısa latanslı olması cevabı oluşturan nöronların ve nöral ağların tanımlanmasında oldukça yararlıdır (Yeomans ve ark. 2002).

İrkilme reaksiyonu basit bir reflex yanıt gibi görünse de irkilme cevabının büyüklüğü eksternal ve internal değişkenlerle module edilmektedir. Başka bir deyişle uygun deneysel ortamlarda ortaya çıkan yanıt artabilmekte veya azalabilmektedir. Bu nedenle de sensorimotor yanıt plastisitesinin değerlendirilmesinde değerli bir davranış aracıdır; böylece plastisite ve öğrenmede model sistemler oluşturulmasına yardımcı olmaktadır (Koch 1999). Tehdit edici uyarılarla artarken, ödüllendirici uyarılarla azalmaktadır. Emosyon ve emosyonel hastalıklarda psikoloji, anatomi ve farmakoloji çalışmalarında kullanılmaktadır (Davis ve ark. 1982).

İrkilme reaksiyonu postnatal dönem dahil her yaşta görülür, bu da hayatta kalmada önemli bir cevap olduğunu desteklemektedir. İİR işitmenin başlamasından hemen sonra fonksiyonel hale gelmektedir. İİR'nin latansı, süresi ve genliği uyarı yoğunluğundan, uyarıların arası süreden, devam etmekte olan motor davranıştan ve bireysel farklılıklardan etkilenmektedir. Aynı zamanda genetik farklılıklardan, diurnal ritimden, duyuşal çevreden (arka fon gürültüsü, aydınlatma, öncül uyarılar) ve ilaçlardan da etkilenmektedir. (Davis ve ark. 1982; Koch 1999).

Ratlarda primer irkilme döngüsünün ilk sistematik çalışması 1982 yılında Davis ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Çalışmanın temeli elektriksel uyarı ve elektrolitik lezyon oluşturulması üzerine kurulmuştur. İİR'ye aracılık eden yolun akustik sinir, ventral kohlear nucleus, lateral lemniscus dorsal nukleusu, kaudal pontin retiküler nukleus (PnC), spinal internöronlar ve spinal motor nöronlardan oluştuğunu öne sürülmüştür. Takip eden bir çok çalışmada İİR döngüsünde PnC'nin önemli rolü kediler, ratlar, ve farelerde gösterilmiştir (Koch ve ark 1992; Yeomans ve ark 1993). Buranın lezyonunda akustik irkilme rekasiyonu bloğa uğramaktadır. Retiküler formasyonun bu bölgesinde büyük nöronların küçük bir kümesi dorsal ve ventral kohlear nukleus, superior oliv nukleus lateral parçası ve kohlear kök nukleusunu içeren santral işitme yollarının değişik nukleuslarından direkt olarak işitsel uyarıyı almaktadır. Akustik girdiler başlıca kontrlaterale PnC'ye projekte olmaktadır. PnC ayrıca ventrolateral tegmental nucleus gibi akustik girdi alan diğer pontin retiküler formasyon yapılarından da innervasyon almaktadır. PnC fasiyal, kranial ve spinal motor nöronlara projekte olarak İİR'nin fasiyal ve somatik bileşenleri için sensorimotor arayüz olmaktadır (Davis ve ark. 1982; Koch 1999).

Kohlear kök nöronlarının çoğunluğu ventrokaudal pontin retiküler formasyonun büyük nöronları ve ventrolateral tegmental nucleus nöronlarına projekte olmaktadır. Kohlear kök nöronlarının lezyonu irkilme reaksiyonunu bloğa uğratmaktadır. Ayrıca anteroventral kohlear nucleus akustik irkilme reaksiyonu oluşturabilmektedir. Bu nukleusun lateral yarısı akustik uyarı ile aktive olmaktadır; sonrasında ventrokaudal pontin retiküler formasyon ve ventrolateral tegmental nucleus nöronları uyarılmaktadır. Aynı zamanda dorsal kohlear nucleus, superior olivary nucleus ve ventrolateral tegmental nucleus nöronlarının akustik irkilme reaksiyonuna daha az kuvvetli katkısı bulunmaktadır (Davis ve ark 1982; Koch 1997; Koch 1999).

Ventrokaudal pontin retiküler sisteme ayrıca diğer modalitelerde impulslar da ulaşarak oluşan cevabı modüle eder. Tüm bu karmaşık girdilerin pontomedüller retiküler formasyondaki entegrasyonu sayesinde insanlarda irkilme refleksi görsel, somatosensoriyel, trigeminal ya da vestibüler uyarılar ile oluşabilse de pratikte çoğunlukla işitsel uyarılar ile oluşturulur. Alt beyin sapında pontomedüller retiküler formasyonda oluşan reaksiyonda rol alan kasların aktivasyonu amacıyla fasiyal motor nöronlara ve retikülospinal yol ile omuriliğe iletilir. Hayvan çalışmaları irkilme refleksinde rol oynayan devreler hakkında değerli bilgiler vermiştir. İİR döngüsünde

kohlear nukleus, lateral lemniskal nukleus, nukleus retikularis pontis kaudalis, beyin sapının motor nöronları ve omurilik medial retikülospinal yolu ve inferior kollikulus yer alır. İnférieur kollikulusun modüle edici etkisi önemlidir. Fasiyal ve spinal motor nöronlar direkt olarak inferior kollikulustan input almazlar. Bu motor nöronlara girdiler ventrokaudal pontin retiküler formasyon büyük nöronları aracılığıyla en az üç beyin sapı alanı üzerinden olur. Bu alanlar ventrolateral tegmental nukleus, pedinkülopontin tegmental nukleus ve dorsal kohlear nukleustur. Her bir hücrenin yüzlerce motor nöron ve internöronla bağlantı kuran binlerce terminal dallanmaya sahip aksonu bulunmaktadır. Böylece az sayıda komuta eden nöron kümesi ile hızlı, kuvvetli irkilme cevabı organize olmaktadır (Davis ve ark. 1982; Koch 1997; Yeomans ve ark. 2002).

Nörofarmakolojik çalışmalar glutamatın PnC nöronlarına işitsel girdiler üzerine uyarıcı etkisini göstermiştir. PnC nöronları üzerinde glutamatın uyarıcı etkisi için A-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4 propiyonik asit (AMPA) alt tipinin hızlı iyonotropik reseptörleri N-metil-D-apartat (NMDA) reseptörlerinden daha önemlidir. PnC nöronlarının akustik olarak uyarılmış aksiyon potansiyelleri inhibitör bir transmitter olan GABA'nın uygulaması ile bloke edilebilir ve İİR PnC'de GABA reseptörlerinin blokajı ile arttırılabilir. İnhibitör glisin reseptörlerinin uyarılması veya PnC'de glisin reseptörlerinin blokajı İİR'nin büyüklüğünü veya alışkanlığını etkilemediğinden, PnC seviyesindeki glisinin bir inhibitör rol oynamadığı sonucuna varılabilmektedir. Ancak spinal motor nöron düzeyinde İİR üzerinde glisinin inhibitor rolü İİR için çok önemlidir (Koch 1999).

İİR sırasında sağlıklı bireylerde pozitron emülsiyon tomografi (PET) kullanılarak yapılan bölgesel kan akımı çalışmasında medial pons bölgesinde lokal kan akımı artışı saptanmıştır ve bu sonuç İİR ile pozitif korelasyon olarak tanımlanmıştır (Pissiotta ve ark. 2002). İİR döngüsünün jeneratör merkezi olan PnC'nin hasarında İİR tamamen ortadan kalkmaktadır. Ancak kohlear nukleus, medial lemniskus gibi yapıların iki yanlı hasarında işitsel uyarı ile İİR elde edilemezken PnC'nin uyarılması ile oluşturulabilmiştir. Bu durum diğer beyin sapı çekirdeklerinin de İİR'nin premotor hazırlığında görevlerinin olabileceği düşündürmektedir (Davis ve ark. 1982; Valls-Sole ve ark. 2012). Tüm bu beyin sapı yapılarının yanı sıra amigdala, hipokampus, stria terminalis ve anterior singulat korteksin refleksi modüle ettiği düşünülmektedir (Şahin ve ark. 2015). Çeşitli beyin anormallikleri, hasarları olan kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda tüm serebral korteksin irkilme reaksiyonu üzerine inhibitör etkisinin

olduğu gösterilmiştir. Medüller retikülospinal yol üzerindeki kortikospinal yolun aktive edici etkisinin ortadan kalkması sonucunda omurilik üzerindeki inhibitör etki azalmakta veya tamamen kaybolmaktadır. Ancak devam eden pontin retikülospinal yolun eksitatör etkisi sonucunda fleksör ve ekstansör motor nöronların eksitabilite eşiği düşer. Sonuç olarak beyin sapının eksitabilitesi artar ve İİR'nin bu yolla şiddetlendiği düşünölmektedir (Jankelowitz ve Colebatch 2004).

Ani ve kısa süreli, işitsel uyarıya cevaben oluşun İİR labil bir fenomendir, tekrarlayan uyanlarla habitüye olduğu gibi öncesinde verilen ılımlı bir uyarı cevabı baskılayabilmektedir. İrkilme reaksiyonunun beyin sapı yapılarından üretilmiş olmasına rağmen eksitabilitesinin birçok kortikal merkezin etkisi altında olması büyüklük, latans ve habitüasyonunun içsel ve çevresel faktörlerle değişebilmesinde ve hızlı habitüasyona uğramasında rol oynamaktadır. İrkilme reaksiyonunun döngüsü pedinkülopontin nukleus ve superior kollikulus aracılığıyla bazal ganglionlar, serebellum ve serebral korteksin kontrolü altında olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Çeşitli deneysel ortamlar ve kişinin içinde bulunduğu durumların İİR üzerine etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada sessiz ve çevresel uyanların az olduğu bir ortamda çevresel duysal girdilerin azalması sonucunda ilk uyarı ile ortaya çıkan yanıtın amplitüdü anlamlı derecede büyük saptanırken belirlenen bir görevi yerine getirmeye hazırlanan bireylerde beklenmeyen duysal afferent girdiler üzerindeki kortikal inhibisyonun geçici blokajına bağlı olarak habitüasyon oranının düşük olduğu bildirilmiştir (Valls-Solé ve ark. 1997).

Diğer polisinaptik reflekslerde olduğu gibi İİR de hızla habitüasyon göstermektedir. Tekrarlayan uyanlarla İİR olasılığında anlamlı bir habitüasyon gözlenir. Habitüasyonun pontin retiküler formasyon seviyesindeki sinapslarda olduğu düşünölmekle birlikte bölgesel kan akımı çalışmalarında serebellumun medial parçasının habitüasyondan sorumlu olabileceği gösterilmiştir (Timmann ve ark. 1998; Pissiotta ve ark. 2002). Aynı uyarı ikinci kez verildiğinde dahi yanıt habitue olabilmektedir. Habitüasyonun engellenmesi amacıyla uyarı çok uzun aralarla tekrarlanabilir veya farklı ton ve frekanslar ile uygulanabilir. Beyin patolojisi olan insanlar üzerinde yapılmış olan çalışmalarda tüm serebral korteksin tamamının irkilme reaksiyonu üzerine inhibitor etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu irkilme reaksiyonunun habitüasyonu üzerindeki kortikal kontrolün de bir kanıtıdır.

İİR latansı ve büyüklüğü uyarın yoğunluğundan, uyarı aralığından, devam etmekte olan motor davranıştan, genetik farklılıktan, çevresel etkenlerden, kullanılan ilaçlardan, cinsiyetten, yaştan, vücut postüründen, emosyon, dikkat ve arousal gibi beyin fonksiyonlarından etkilenmektedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla İİR olasılığı düşük, latansı daha kısadır. Geceleri ve yoğun ışıpta şiddetlenmektedir. Ayakta duran bireylerde oturmaya göre bacak kaslarında daha kısa latanslı, yüksek genlikli ve yüksek olasılıklı olarak kaydedilmektedir.

İİR'nin en belirgin kısmı yüz ve ekstremitelerde rostrokaudal olarak ilerleyen hızlı, istemsiz refleks bir kasılma olan erken dönemidir. Bireyler arası farklılıklarla bazı kişilerde kısmi olabileceği gibi bazı kişilerde abartılı, bazen istemli komponentinin de olduğu bir refleks cevap görülebilir. Bu farklılıkta kültürlerin, öğrenilmiş davranışların da rolü olduğu bilinmektedir. En sık ve en hızlı cevap veren kas orbikularis okulidir (OO). Latansı yaklaşık 40 ms kadardır. OO'den sonra sternokleidomastoid (SKM) kasında gözlenen aktivite irkilme yanıtının en güvenilir ve en sık kullanılan ölçümüdür. Masseter kasında (MAS) ise yaklaşık 40-60 ms latans ile irkilme yanıtı ortaya çıkarken bunu boyun ve alt ve üst ekstremitelerdeki kasları rostrokaudal dağılımda takip eder (Bakker ve ark. 2006).

Oluşan yanıt OO kasına sınırlı olabileceği gibi yaygın bir yanıt olarak boyun ve ekstremitelerdeki kasları da etkileyebilir. OO kasındaki refleks yanıtın ilki refleks göz kırpmaya yanıtının (İGKR) ve ikincisi İİR'nin bir parçası olan iki kısmı vardır. İGKR'nin döngüsü mezensefalondadır ve İİR'ye kıyasla daha kısa latanslı ve oldukça geç habitüe olmaktadır. Genel görüş İGKR'nin İİR'nin erken ve daha sık ortaya çıkan, daha güvenilir ve zor habitüe olan bir parçası olduğu yönündedir (Koch 1999).

İİR latansı ve büyüklüğü uyarın yoğunluğundan ve uyarın aralığından etkilenmektedir. Orta hatta yakın, her iki kulağın da aynı anda uyarılması güçlü bir etki oluşturmaktadır. İrkilme reaksiyonu duyulabilen tüm frekanstaki seslerle oluşabilmesine karşın eğer akustik uyarı 50 ms içinde 120 dB üzerine kademeli olarak yükseltirse irkilme reaksiyonu oluşmamaktadır. İrkilme reaksiyonu için akustik uyarı keskin ve ani olmalıdır (Blaszezyk 2003).

İrkilme reaksiyonunun korunma amaçlı olduğu düşünülürse korku uyandıran ve rahatsızlık veren ortamlarda İİR'nin büyüklüğünün artması beklenmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda sürekli rahatsızlık oluşturan gürültülü ortam, parlak ışık ve elektriksel uyarılarla İİR'nin büyüklüğünün arttığını gösteren birçok çalışma vardır

(Davis ve ark 1993; Davis 1989). Emosyonel durum da irkilme reaksiyonunu etkiler. Amigdalanın stimulasyonuyla İİR büyüklüğü artarke özellikle sağ amigdala lezyonlarından sonra reaksiyonun amplitüdünde düşme görülür (Koch 1999). Bu durum irkilme reaksiyonunu affektif sistemin araştırılmasında kullanışlı kılar.

İİR doğal, uyarana bağı bir refleks davranış olup motor yolların, kraniyal sinirlerin, beyin sapının fonksiyonel anormalliklerinin ve bir dereceye kadar plastisitenin incelenmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca deneysel olarak ortaya çıkarılabilmesi, kolay incelenebilir olması, basit, hızlı ve tüm bireylerde benzer parametrelerle elde edilebiliyor olması objektif olarak ölçülebilmesini sağlarken kolay habitüe olması kısıtlayıcı tarafını oluşturmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniğinden takipli epilepsi tanısı konmuş 53 gönüllü hasta [30 erkek (%56,6), 23 kadın (%43,4)] ile kontrol grubu olarak daha önceden İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektromyografi Laboratuvarında oluşturulmuş olan tarihi kontrol grubundan 31 sağlıklı gönüllü [11 erkek (%35,5), 20 kadın (%64,5)] çalışmaya dahil edildi. Ayrıca 4 epilepsisi olmadığı halde çeşitli nedenlerle antiepileptik ilaç kullanan gönüllü çalışma kapsamına alındı. Epilepsili hasta grubunda 7 hasta antiepileptik ilaç kullanmamaktaydı. Çalışmaya katılan tüm deneklere İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektromyografi Laboratuvarında işitsel irkilme reaksiyonu çalışıldı. Ayrıca hasta grubuna test ile aynı günde Minimental Test, Hamilton anksiyete ve depresyon skalalarının değerlendirilmesi yapıldı. Hasta ve kontrol grupları yaş açısından eşleştirilmeye çalışıldı (Hasta grubu yaş: $31.08 \pm 11,42$, kontrol grubu yaş: $36,52 \pm 14,47$) ancak cinsiyet açısından eşleştirilemedi, hasta grubunda erkeklerin sayısı daha fazla idi, istatistiksel açıdan bakıldığında ise iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,61$).

Hastaların takip dosyaları, bugüne kadar yapılmış olan kranial görüntülemeleri, elektroensefalografi (EEG) incelemeleri ile anamnezleri tekrar gözden geçirildi. Tüm bunların ışığında hastaların nöbetleri 20'si jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetleri (JBEN), 33'ü fokal başlangıçlı epilepsi nöbetleri (FBEN) olarak değerlendirildi. Bu hastalardan JBEN grubundan 4'ü, FBEN grubundan ise 3'ü herhangi bir antiepileptik ilaç kullanmamaktaydı. İlaç kullanan hastaların 8'i VPA, 10'u CBZ, 5'i OXC, 5'i LMT, 4'ü TPM, 1'i LEV, 1'i DPH, 2'si VPA+LEV, 1'i VPA+TPM, 2'si LMT+LEV, 1'i VPA+CBZ, 1'i VPA+LMT+CBZ, 2'si OXC+LEV, 1'i CBZ+TPM, 1'i CBZ+VPA+LMT ve 1'i CBZ+LEV kullanmaktaydı. Epilepsi olmadığı halde antiepileptik ilaç kullanan 4 deneğin 2'si CBZ, 1'i VPA ve 1'i TPM kullanmaktaydı. Elektrofizyolojik çalışmaların tamamı nondominant tarafta yapıldı. Hastaların 50'si sağ, 3'ü sol elini kullanırken kontrol grubununun 29'u sağ, 2'si sol elini kullanıyordu.

Çalışmaya herhangi bir santral veya periferik nörolojik hastalığı olanlar, yaşı 18 altında ve 65 üstünde olanlar, elektrofizyolojik inceleme yapmaya engel teşkil eden kardiyak pace-maker'ı olanlar alınmadı.

Her bir hasta ve kontrol grubundaki olguya standart yöntemlerle nondominant tarafta işitsel uyarı ile OO, MAS, SKM, BB, APB ve TA kaslarından işitsel irkilme reaksiyonu kaydedildi. İİR yanıtının varlığı, latansı, amplitüdü, süresi ve olasılığı her bir kasta ayrı ayrı değerlendirildi. APB ve TA kaslarında İİR yanıt miktarı istatistiksel değerlendirmeye olanak sağlayacak yeterlilikte olmadığından latans, amplitüd, süre gibi özelliklere katılamadı ancak olasılık hesabına dahil edildi. Olasılık hesabı için OO, MAS, SKM, BB, APB ve TA kaslarından elde edilen yanıtlar toplandı, her birinden her uyarımda ortaya çıktığında elde edilmesi beklenen toplam yanıtı oranlayarak hesaplandı.

Hasta grubundaki her bir olguda ayrıca minimal durum testi, Hamilton anksiyete ve depresyon skalaları değerlendirildi.

Çeşitli epilepsi sendromu tipinde kullanılan antiepileptik ilaçların İİR ve hafıza üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesini sağlamak amacıyla hasta grubu jeneralize başlangıçlı ve fokal başlangıçlı epilepsi olarak ikiye ayrıldı, Fokal başlangıçlı epilepsy grubundaki hastalar temporal ve ekstratemporal lob epilepsisi olarak tekrar iki gruba ayrıldı, ayrıca hastalar aldıkları antiepileptik ilaçlara göre sınıflandırıldı.

3.1.İşitsel İrkilme Reaksiyonun elde edilmesi

Kişinin içinde bulunduğu çevre ve portürü hem İİR'nin oluşumunu hem de dışı vurumunu etkileyebileceğinden inceleme çalışmaya alınan her bir olgu sessiz, sakin bir odada muayene koltuğunda rahat bir şekilde otururken yapıldı. Olguların uygun şekilde cilt temizliği yapıldıktan sonra Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrodları pasta ile doldurularak nondominant taraftaki OO, MAS, SKM, BB ve TA kaslarındaki motor nokta yakınına 2'şer santimetre aralıklarla yerleştirildi, inceleme sırasında istenmeyen yer değişimlerini engellemek amacıyla yapışkan flaster ile cilt üzerine yapıştırıldı. Toprak elektrod sternum üzerine yerleştirildi. Hastaların inceleme süresince rahat bir şekilde ancak gözlerini kapatmadan ve uyumadan incelemeye katılmaları istendi.

Bilateral olarak cihazın kulaklığı ile 105-dB, 1 KHz tonlarda verilen ses ile İİR oluşturuldu. Her bir olgudaki inceleme aynı laboratuvardaki aynı odada, aynı araştırmacı tarafından, günün aynı saatlerinde yapıldı. İncelemenin yapıldığı oda ısısı 22-24 C arasında tutuldu. Habitüasyonu engellemek amacıyla farklı tizlikte ve uzunluktaki sesli uyaran serisi bir veya üç dakikalık aralarla verildi. Elli mikrovolt ve üzerindeki defleksiyonlar yanıt olarak kabul edildi. Çalışmada Neuropack MEB550 8 kanallı (Nihon Kohden Medical, Tokyo, Japan) cihazı kullanıldı.

Tez çalışması İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (97.07.2012/53761) ve çalışmaya dahil olan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.2. Hamilton Anksiyete, Depresyon Skalaları ve Minimental Durum Test Uygulaması

3.2.1. Hamilton Anksiyete Skalası (HAS)

Toplam 14 sorudan oluşan skalada yer alan her bir soruyu olgular kendileri okudu ve cevapladı, ihtiyaç duyduklarında sorularda yer alan ifadelerle ilgili gerekli açıklamalar yapıldı. Cevaplardan ölçülebilir şiddette olanlar 0-4 arasında derecelendirildi (0 o semptom için en hafif ve 4 o semptom için en şiddetli olan seçenektir). Ölçek bittiğinde tüm sorulara verilen cevapların yanında yer alan rakamlar toplanarak toplam puan elde edildi. Elde edilen puan 6'nın altındaysa anksiyete yok, 6-14 arasındaysa orta derecede, 14 üzerindeyse şiddetli derecede anksiyete varlığı olarak yorumlandı.

3.2.2. Hamilton depresyon skalası (HDS)

Toplam 17 sorudan oluşan skala HAS'da olduğu gibi olgular tarafından cevaplandı ve aynı şekilde hesaplandı. Elde edilen puan 7 ve altındaysa depresyon yok, 8-13 arasında hafif derecede, 14-18 arasında orta derecede, 19-22 arasında şiddetli ve 23 ve üzerinde çok şiddetli depresyon varlığı olarak yorumlandı.

3.2.3. Minimental durum testi (MMDT)

Yer ve zaman oryantasyonu, kayıt ve geri çağırma bellği, dikkat, obje isimlendirme, duyduğunu tekrarlama, yazma, okuyarak anlama, basamaklı emirleri yerine getirme ve şekil kopyalamayı içere 11 başlıktan oluşan ve 30 puan üzerinden değerlendirilen test çalışmaya alınan tüm olgulara aynı klinisyen tarafından sessiz ve sakin bir odada uygulandı. Alınan puan 24-30 arasındaysa normal, 18-13 arasındaysa hafif kognitif etkilenme, 12-17 arası orta derecede kognitif etkilenme, 11 puan ve altı ciddi kognitif etkilenme olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İncelemelerin yapıldığı ve depolandığı EMG cihazından kursörler ile okunarak İİR latans, süre ve amplitüd değerleri hesaplanmıştır. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde ele alınan ölçütler ortalama, standart sapma (SD), frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında Ki-kare ve Fisher kesin olasılık testi kullanılmıştır.

İİR'nin değerleri hasta ve kontrol grupları arasında hem ayrı ayrı hem de kendi aralarında karşılaştırılmış olup normal dağılıma sahip değişken ortalamalarının karşılaştırılması için t test ile değerlendirilmiştir. Değişkenler arasındaki bağlantıları saptamak ve saptanan bağlantıları matematiksel ilişkiler halinde ortaya koymak için korelasyon (Pearson) ve regresyon çözümlenmeleri yapılmıştır. İlaç kullanımının İİR olasılığı üzerine etkisini değerlendirmek için Student's t test ile gruplar arasındaki anlamlılığa bakılmıştır. Özellikle ilaç kullanımı ile bazı gruplarda denek sayısının az olması nedeniyle Mann-Whitney U test ile nonparametrik çözümler de uygulanmıştır.

Anlamlılık sınırı $p=0,05$ olarak alınmıştır. Biyoistatistiksel analizlerde SPSS (Sürüm:20.0) paket programı kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan bilimsel terimler ve yaygın olarak kullanılıyor ise kısaltmaların Türkçe kullanılmasına dikkat edilmiş olmakla birlikte İngilizce kısaltmaları Türkçelerine kıyasla daha yaygın kullanılan ve bilinen kavramlar için İngilizce kısaltmaları tercih edilmiştir. Tüm kısaltmaların ilk kullanımda Türkçe açıklamaları verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunda 53 epilepsili hasta ve başka nedenlerle (nöropatik ağrı, migren, trigeminal nevralji veya psikiyatrik hastalıklar) antiepileptik ilaç kullanan 4 birey olmak üzere toplamda 57, kontrol grubunda ise yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 31 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hasta grubunda 7 hasta herhangi bir antiepileptik ilaç kullanmamaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarına İİR, yalnızca hasta grubuna minimal test, Hamilton aksiyete ve depresyon skalaları uygulanmıştır.

4.1. Demografik özellikleri

Epilepsili hastaların 30'u (%56,6) erkek 23'ü (%43,4) kadındı, epilepsisi olmayan 4 hastanın hepsi kadındı. Kontrol grubunun 11'i (%35,5) erkek ve 20'si (%64,5) kadındı ($p=0,61$). Hasta ve kontrol grubunun yaş aralığı 18-65 arasındaydı. Hastalardan JBEN grubundan 4'ü, FBEN grubundan ise 3'ü herhangi bir antiepileptik ilaç kullanmamaktaydı. İlaç kullanan hastaların 34'ü monoterapi, 12'si politerapi altındaydı ve ilaç kullanan epilepsili hastaların 8'i VPA, 10'u CBZ, 5'i OXC, 5'i LMT, 4'ü TPM, 1'i LEV, 1'i DPH, 2'si VPA+LEV, 1'i VPA+TPM, 2'si LMT+LEV, 1'i VPA+CBZ, 1'i VPA+LMT+CBZ, 2'si OXC+LEV, 1'i CBZ+TPM, 1'i CBZ+VPA+LMT ve 1'i CBZ+LEV kullanmaktaydı. Epilepsi olmadığı halde antiepileptik ilaç kullanan 4 deneğin 2'si CBZ, 1'i VPA ve 1'i TPM kullanmaktaydı. Hasta grubunda monoterapi, politerapi şeklinde tedavi alan ve ilaç kullanmayan epilepsili hasta grupları arasında epilepsi başlangıç yaşı ve epilepsi süresi açısından bir fark saptanmazken nöbetsizlik süresi monoterapi grubunda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundur ($P=0,017$) (Tablo 4-1, Tablo 4-2, Tablo 4-3).

Tablo 4-1: Epilepsili hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Cinsiyet	Kadın	n:23	p=0,61
	Erkek	n:30	
Ortalama yaş (\pm SD, yıl)	31,30 \pm 11,16	35,48 \pm 15,38	p=0,19
Yaş aralığı (yıl)	18-65	18-65	

Tablo 4-2: Epilepsili hastalar demografik özellikleri, epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi ve nöbetsizlik süresi özellikleri

	Monoterapi n:34	Politerapi n:12	İlaç kullanmayan n:7	P
	Ort. \pm s.s.	Ort. \pm s.s.	Ort. \pm s.s.	
Yaş	31,9 \pm 12,4	28,8 \pm 6,1	30,9 \pm 13,4	0,938
Cinsiyet	Kadın	8	1	0,067
	Erkek	4	6	
Epilepsi Başlama Yaşı	20,6 \pm 12,1	16,2 \pm 8,4	23,4 \pm 5,0	0,087
Epilepsi Süresi	11,6 \pm 10,4	12,7 \pm 8,9	7,7 \pm 8,5	0,388
Nöbetsizlik Süresi	18,7 \pm 17,1	8,5 \pm 9,5	5,3 \pm 5,0	0,017

Tablo 4-3: Jeneralize ve fokal başlangıçlı epilepsi gruplarının tedavi şekillerine göre dağılımı

	Monoterapi n:34	Politerapi n:12	İlaç Kullanmayan Epilepsi n:7
Temporal	6	6	2
Ekstratemporal	13	1	2
Jeneralize başlangıçlı	15	5	3

4.2. İşitsel İrkilme Reaksiyonu

Çalışmada hasta ve kontrol grubundaki tüm olgularda OO kasından kayıtle İİR kaydedilebilmiş olup, hasta grubundaki bir olgunun OO kasından kaydedilen latans değerinin çok uzun olması nedeniyle bu kas için latans değerlendirmelerine katılmamıştır. Kontrol grubuna kıyasla OO kasından kayıtle İİR yanıt latansları hasta grubunun istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha uzun saptanmıştır ($p=0,04$) ancak bu kas için süre, genlik ve olasılık açısından bir fark saptanmamıştır. MAS, SKM ve BB kaslarından kayıtle İİR latans, süre, genlik ve olasılık değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. İİR toplam ortaya çıkma olasılığı kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,03$). (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Hasta ve kontrol gruplarında İİR'nin latans, amplitüd, süre ve ortaya çıkma olasılıklarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
OO			
Latans	38,6 ± 9,1	34,9 ± 6,6	0,04
Süre	71,9 ± 47,03	74,2 ± 60,4	0,85
Genlik	300,9 ± 190,8	340,8 ± 168,9	0,23
MAS			
Latans	65,2 ± 17,8	68,4 ± 19,3	0,5
Süre	56,2 ± 39,7	48,9 ± 25,9	0,5
Genlik	96,9 ± 66,1	98,5 ± 46,5	0,9
Olasılık	29,2 ± 15,9	29,9 ± 13,5	0,9
SKM			
Latans	77,5 ± 28,9	74 ± 19,9	0,6
Süre	58,9 ± 35,9	83,6 ± 94,8	0,24
Genlik	284,9 ± 307,7	183,2 ± 129,6	0,1

Olasılık	31,7 ± 22,7	38,1 ± 22,1	0,3
BB			
Latans	93,9 ± 21,1	88,7 ± 25,2	0,6
Süre	98,9 ± 98,8	57,2 ± 31,1	0,16
Genlik	358,9 ± 466,6	185,3 ± 81,2	0,2
Olasılık	19,7 ± 12,7	19,5 ± 12,7	0,9
toplam olasılık	22,1 ± 8,6	26,3 ± 8,3	0,03

Latans değerleri: milisaniye, süre değerleri: milisaniye, genlik değerleri: milivolt, olasılık değerleri: % (yüzde) olarak verilmiştir.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında kaydedilen farkı yaratan alt grupların tespiti amacıyla hasta grubunda yer alan olgular antiepileptik ilaç tedavileri, epilepsi sendromları, kullanmakta oldukları antiepileptik ilaçlara göre alt gruplara ayrılarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu amaçla ilk olarak hasta grubunda yer alan olgular antiepileptik ilaç rejimleri açısından AEİ kullanmayanlar, monoterapi ve politerapi şeklinde AEİ kullananlar olarak alt gruplara ayrılarak kendi içlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna kıyasla OO kasından kayıtlı İİR yanıt latansları politerapi şeklinde AEİ kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha uzun saptanmıştır ($p=0,02$). AEİ kullanmayan, politerapi ve monoterapi şeklinde AEİ kullanan gruplar karşılaştırıldığında ise OO kasından kayıtlı İİR latansı açısından bir fark bulunmamıştır. İİR yanıtı OO kasından kayıtlı hasta grubu kendi içinde ve kontrol grubuna kıyasla süre, genlik ve olasılık açısından bir fark saptanmamıştır. MAS, SKM ve BB kaslarından kayıtlı İİR latans, süre, genlik ve olasılık değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. İİR toplam ortaya çıkma olasılığı kontrol grubunda politerapi ve monoterapi şeklinde AEİ tedavisi alan gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek bulunurken ($p=0,04$), AEİ kullanmayan grup ile böyle bir fark bulunmamıştır (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Hasta grubu tedavi şekilleri ile kontrol gruplarında İİR özelliklerinin karşılaştırılması

	Monoterapi	Politerapi	İlaç kullanmayan epilepsi	Kontrol	p
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
OO					
Latans	38,1 ± 9,4	40,8 ± 8,4	36,0 ± 9,3	34,8 ± 6,6	0,02
Süre	68,4 ± 45,7	65,1 ± 56,9	83,6 ± 38,5	74,23 ± 60,3	0,404
Genlik	278,8 ± 212,6	297,1 ± 126,4	414,3 ± 141,4	340 ± 168,9	0,059
MAS					
Latans	63,9 ± 13,5	63,8 ± 21,9	74,1 ± 27,5	68,36 ± 19,3	0,561
Süre	57,3 ± 47,2	37,0 ± 11,0	83,3 ± 10,4	48,91 ± 25,9	0,146
Genlik	95,4 ± 72,4	76,0 ± 20,7	138,3 ± 87,8	98,49 ± 46,6	0,380
Olasılık	28,9 ± 17,9	30,0 ± 16,8	29,2 ± 7,2	29,9 ± 13,5	0,984
SKM					
Latans	77,3 ± 30,2	76,6 ± 27,8	79,4 ± 31,1	74 ± 19,9	0,915
Süre	57,5 ± 39,9	54,7 ± 25,5	70,2 ± 32,2	87,18 ± 96,3	0,254
Genlik	284,3 ± 345,0	240,8 ± 290,3	340,0 ± 152,6	183,22 ± 129,6	0,061
Olasılık	27,9 ± 22,7	43,8 ± 27,1	32,5 ± 14,3	38,04 ± 22,1	0,216
BB					
Latans	93,3 ± 19,3	92,5 ± 12,0	108,5 ± 40,3	88,67 ± 25,2	0,665
Süre	100,5 ± 110,2	65,0 ± 49,5	125,0 ± 106,1	57,22 ± 31,1	0,765
Genlik	182,0 ± 345,8	127,5 ± 24,7	225,0 ± 106,1	185,33 ± 81,2	0,560
Olasılık	20,0 ± 13,5	12,5 ± 0,1	25,0 ± 17,7	19,5 ± 12,7	0,747
Toplam Olasılık	21,6 ± 8,2	21,1 ± 9,7	24,6 ± 9,2	26,28 ± 8,2	0,04

Latans değerleri: milisaniye, süre değerleri: milisaniye, genlik değerleri: milivolt, olasılık değerleri: % (yüzde) olarak verilmiştir.

Hasta grubu önce FBEN ve JBEN olarak iki gruba ayrılıp ardından FBEN grubu temporal ve ekstratemporal lob epilepsisi olarak tekrar iki gruba ayrılarak gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile OO, MAS, SKM ve BB kaslarından kayıtlı İİR latans, genlik, süre ve olasılık açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak İİR yanıtı toplam ortaya çıkma olasılığının temporal lob epilepsili grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmayacak derecede kontrol grubu lehine yüksek olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 4-7). Temporal lob epilepsili hasta grubunu 14 mesial temporal skleroz (MTS) olgusu oluşturmaktaydı.

Bu olguların 6'sı politerapi, 6'sı monoterapi şeklinde AEİ kullanırken 2'si AEİ kullanmamaktaydı. Temporal lob epilepsili hasta grubu kendi içinde tedavi şekillerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Epilepsi sendromları ile İİR özelliklerinin karşılaştırılması

	Temporal	Ekstra Temporal	Jeneralize	Kontrol	P
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
OOO					
Latans	37,5 ± 8,5	38,5 ± 9,9	39,0 ± 9,2	34,9 ± 6,6	0,386
Süre	75,4 ± 54,6	81,1 ± 56,9	63,4 ± 33,3	74,2 ± 60,3	0,777
Genlik	283 ± 128	326 ± 273	295 ± 157	341 ± 169	0,563
MAS					
Latans	66,2 ± 23,5	62,6 ± 7,8	66,5 ± 19,3	68,4 ± 19,3	0,967
Süre	60,0 ± 32,8	75,6 ± 55,4	39,5 ± 14,8	48,9 ± 25,9	0,499
Genlik	120,0 ± 96,4	118,1 ± 79,7	73,0 ± 38,5	98,5 ± 46,5	0,251
Olasılık	33,3 ± 7,2	35,9 ± 18,2	22,5 ± 14,2	29,9 ± 13,5	0,248
SKM					
Latans	84,3 ± 25,5	66,5 ± 10,4	82,8 ± 38,2	74,0 ± 19,9	0,428
Süre	53,0 ± 24,9	71,1 ± 50,9	52,4 ± 24,7	83,6 ± 94,8	0,830
Genlik	317 ± 261	390 ± 429	186 ± 181	183 ± 130	0,238
Olasılık	30 ± 29	41 ± 25	25 ± 16	38 ± 22	0,206
BB					
Latans	114,7 ± 23,0	93,9 ± 19,9	78,5 ± 6,4	88,7 ± 25,2	0,223
Süre	133 ± 58	114 ± 131	46 ± 23	57 ± 31	0,085
Genlik	202 ± 172	525 ± 626	186 ± 111	185 ± 81	0,918
Olasılık	21 ± 10	24 ± 11	22 ± 5	26 ± 8	0,798
Toplam	20,5 ± 9,7	24,3 ± 11,2	21,5 ± 5,3	26,3 ± 8,2	0,063
Olasılık					

Latans değerleri: milisaniye, süre değerleri: milisaniye, genlik değerleri: milivolt, olasılık değerleri: % (yüzde) olarak verilmiştir.

Antiepileptik ilaçların İİR üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla hasta grubundaki olgular aldıkları AEİ açısından alt gruplara ayrılmıştır, ancak bazı ilaç kollarında değerlendirmeye yetecek sayıda olgu olmaması nedeniyle yalnızca VPA ve CBZ açısından hasta grubundaki olgular bu ilaçları monoterapi, politerapi şeklinde kullananlar ve tedavisinde bu ilaçlar olmayanlar olarak ayrı ayrı gruplanarak hem kendi

içlerinde hem de kontrol grubu ile kıyaslandığında monoterapi ve politerapi şeklinde VPA kullanan hasta grubunda OO kasından elde edilen İİR yanıt latansı anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p=0,014$). CBZ kullanan olgularda ise hiçbir kasa ait hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4-7, Tablo 4-8).

Tablo 4-7: VPA kullanımı ile İİR arasındaki ilişki

	VPA Monoterapi	VPA Politerapi	VPA Almıyor	İlaç Kullanmıyor	Kontrol	P
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
OO						
Latans	43,8 ± 8,5	46,0 ± 2,8	36,2 ± 9,0	36 ± 9,3	34,9 ± 6,6	0,014
Süre	75,1 ± 56,9	84,7 ± 79,1	66,2 ± 39,8	83,6 ± 38,5	74,2 ± 60,3	0,774
Genlik	253,8 ± 187,8	280,8 ± 104,1	291,6 ± 209,4	414,3 ± 141,4	340,8 ± 168,9	0,146
MAS						
Latans	68,5 ± 17,0	70,8 ± 26,0	61,4 ± 13,0	74,1 ± 27,5	68,4 ± 19,3	0,612
Süre	61,7 ± 50,6	38,3 ± 14,4	52,5 ± 45,0	83,3 ± 10,4	48,9 ± 25,9	0,220
Genlik	60,0 ± 13,2	83,3 ± 20,8	99,2 ± 74,4	138,3 ± 87,8	98,5 ± 46,5	0,400
Olasılık	20,8 ± 14,4	20,8 ± 14,4	33,3 ± 17,9	29,2 ± 7,2	29,9 ± 13,5	0,585
SKM						
Latans	71,3 ± 8,1	79,4 ± 32,2	77,9 ± 32,2	79,4 ± 31,1	74,0 ± 19,9	0,995
Süre	53,0 ± 32,8	42,0 ± 13,1	60,8 ± 40,9	70,2 ± 32,2	83,6 ± 94,8	0,412
Genlik	108,8 ± 71,5	312,5 ± 276,1	333,2 ± 365,6	220,0 ± 152,6	183,2 ± 129,6	0,270
Olasılık	25,0 ± 25,0	34,4	32,2 ± 17,9	32,5 ± 14,3	38,1 ± 22,1	0,625
BB						
Latans	84,0 ± 0,0	74,0 ± 0,0	94,0 ± 19,0	108,5 ± 40,3	88,7 ± 25,2	0,674
Süre	40,0 ± 0,0	30,0 ± 0,0	106,5 ± 108,2	125,0 ± 106,1	57,2 ± 31,1	0,298
Genlik	150,0 ± 0,0	145,0 ± 0,0	408,0 ± 548,1	325,0 ± 106,1	185,3 ± 81,2	0,721
Olasılık	37,5	12,5	17,5 ± 10,1	25,0 ± 17,7	19,5 ± 12,7	0,458
Toplam Olasılık						
	21,1 ± 5,7	22,9 ± 7,0	21,6 ± 9,5	24,6 ± 9,2	26,3 ± 8,2	0,189

Latans değerleri: milisaniye, süre değerleri: milisaniye, genlik değerleri: milivolt, olasılık değerleri: % (yüzde) olarak verilmiştir.

Tablo 4-8: CBZ kullanımı ile İİR arasındaki ilişki

	CBZ Monoterapi	CBZ Politerapi	CBZ Almıyor	İlaç Kullanmıyor	Kontrol	P
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
OOO						
Latans	36,8 ± 8,6	37,3 ± 10,3	39,6 ± 9,3	36 ± 9,3	34,9 ± 6,6	0,381
Süre	61,9 ± 26,6	105,0 ± 94,8	68,3 ± 46,2	83,6 ± 38,5	74,2 ± 60,3	0,636
Genlik	212,0 ± 117,2	331,3 ± 124,8	300,0 ± 214,8	414,3 ± 141,4	340,8 ± 168,9	0,072
MAS						
Latans	65,4 ± 13,4	65,0 ± 16,5	63,3 ± 16,9	74,1 ± 27,5	68,4 ± 19,3	0,816
Süre	36,7 ± 16,1	30,0 ± 0,0	56,4 ± 45,3	83,3 ± 10,4	48,9 ± 25,9	0,152
Genlik	50,0 ± 0,0	80,0 ± 0,0	99,3 ± 67,8	138,3 ± 87,8	98,5 ± 46,5	0,136
Olasılık	29,2 ± 19,1	37,5	28,6 ± 7,2	29,2 ± 7,2	29,9 ± 13,5	0,955
SKM						
Latans	83,3 ± 11,3	74,2 ± 20,9	76,3 ± 32,5	79,4 ± 31,1	74,0 ± 19,9	0,616
Süre	40,0 ± 7,1	65,0 ± 49,5	59,3 ± 39,5	70,2 ± 32,2	83,6 ± 94,8	0,443
Genlik	322,5 ± 268,4	415,0 ± 403,1	280,7 ± 346,6	220,0 ± 152,6	183,2 ± 129,6	0,642
Olasılık	21,9 ± 11,9	50,0 ± 53,1	31,6 ± 23,3	32,5 ± 14,3	38,1 ± 22,1	0,596
BB						
Latans	116,0 ± 0,0	91,0 ± 0,0	89,1 ± 18,3	108,5 ± 40,3	88,7 ± 25,2	0,684
Süre	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	93,5 ± 112,5	125,0 ± 106,1	57,2 ± 31,1	0,506
Genlik	95,0 ± 0,0	110,0 ± 0,0	417,0 ± 542,8	325,0 ± 106,1	185,3 ± 81,2	0,493
Olasılık	12,5	12,5	20,0 ± 13,5	25,0 ± 17,7	19,5 ± 12,7	0,874
Toplam Olasılık	19,1 ± 4,6	22,9 ± 11,1	22,3 ± 9,2	24,6 ± 9,2	26,3 ± 8,2	0,123

Latans değerleri: milisaniye, süre değerleri: milisaniye, genlik değerleri: milivolt, olasılık değerleri: % (yüzde) olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta grubuna HAS, HDS ve MMDT skalaları sonuçları tablo 4-9'de sunulmuştur.

Tablo 4-9: Hasta grubu HAS, HDS ve MMDT sonuçları

Hasta (n:53)	
HAS	14,35±11,58
HDS	11,67±9,45
MMDT	25,37±3,76

HAS, HDS ve MMDT değerlerinin hastaların aldıkları tedavi şekline göre kıyaslandığında gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: Hasta grubunda tedavi şekli ile HAS, HDS ve MMDT ilişkisi

	Monoterapi	Politerapi	İlaç kullanmayan epilepsi	p
	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	
HAS	16,8 ± 10,8	17,6 ± 13,7	18,1 ± 12,7	0,834
HDS	10,9 ± 8,2	13,8 ± 11,4	13,0 ± 13,3	0,807
MMDT	25,4 ± 3,8	24,4 ± 3,7	27,7 ± 3,0	0,165

Temporal, ekstratemporal lob epilepsili olgular ve jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetleri olan olgu grupları arasında HAS ve HDS değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmazken, MMDT temporal lob epilepsili hasta grubunda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olma eğiliminde olduğu dikkati çekmiştir (p=0,05) (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: Epilepsi sendromları ile HDS, HAS ve MMDT ilişkisi

	Temporal	Ekstratemporal	Jeneralize başlangıçlı	p
	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	
HAS	14,4 ± 10,22	20,3 ± 12,9	16,6 ± 11,2	0,439
HDS	14,8 ± 11,9	11,3 ± 10,8	10,6 ± 6,6	0,521
MMDT	22,8 ± 3,7	26,3 ± 4,3	25,4 ± 3,5	0,05

Epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi, nöbetsizlik süresi, HAS, HDS ve MMDT değerinin İİR üzerine etkilerine bakıldığında yalnızca HAS ile İİR parametreleri arasında diğer faktörlerden bağımsız bir korelasyon saptanmıştır. Epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi ve nöbetsizlik süreleri ile İİR parametreleri arasında tutarlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4-12).

Tablo 4-12: Epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi, nöbetsizlik süresi, HAS, HDS ve MMDT değeri ile İİR ilişkisi

		Epilepsi Başlangıç Yaşı	Epilepsi Süresi	Nöbetsizlik Süresi	HAS	HDS	MMDT
OO							
Latans	r	-0,021	0,018	0,137	0,155	0,054	-0,099
	p	0,883	0,894	0,328	0,249	0,621	0,360
Süre	r	0,178	0,060	-0,154	0,433	0,137	0,085
	p	0,203	0,657	0,272	0,001	0,203	0,430
Genik	r	0,136	-0,014	-0,311	0,420	0,200	0,105
	p	0,331	0,918	0,023	0,001	0,062	0,330
MAS							
Latans	r	0,041	-0,298	-0,131	0,301	-0,062	-0,019
	p	0,770	0,024	0,351	0,023	0,582	0,867
Olasılık	r	-0,079	0,110	0,023	0,403	-0,047	0,030
	p	0,733	0,608	0,922	0,050	0,755	0,842
Süre	r	0,315	0,011	-0,269	0,579	0,081	0,158
	p	0,164	0,959	0,238	0,003	0,588	0,288
Genlik	r	0,045	0,012	0,001	0,029	0,071	-0,045
	p	0,846	0,954	0,995	0,892	0,636	0,764
SKM							
Latans	r	0,067	-0,101	-0,050	0,119	-0,221	-0,132
	p	0,715	0,565	0,784	0,497	0,096	0,323
Olasılık	r	-0,092	-0,072	-0,158	0,573	-0,080	0,014
	p	0,615	0,683	0,387	0,000	0,551	0,919
Süre	r	0,077	-0,339	-0,166	0,461	-0,098	0,106
	p	0,674	0,046	0,363	0,005	0,462	0,429
Genlik	r	-0,043	-0,052	-0,245	0,435	0,010	-0,188
	p	0,817	0,769	0,176	0,009	0,941	0,158
BB							
Latans	r	0,120	-0,386	-0,199	0,277	-0,361	-0,072
	p	0,682	0,126	0,494	0,282	0,070	0,727
Olasılık	r	0,253	-0,270	0,226	0,410	-0,327	0,244
	p	0,383	0,295	0,436	0,102	0,103	0,230
Süre	r	0,009	0,189	-0,144	0,460	-0,211	0,203
	p	0,976	0,467	0,623	0,063	0,301	0,319
Genlik	r	0,032	-0,185	0,095	0,101	0,039	0,106
	p	0,914	0,476	0,747	0,700	0,852	0,606
Toplam Olasılık	r	0,127	-0,223	-0,174	0,637	0,088	0,043
	p	0,366	0,095	0,212	0,000	0,417	0,692

5. TARTIŞMA

Epilepsili hastalarda beyin sapı düzeyinde nöronal aktivitenin, kullanılan antiepileptik ilaçların İİR üzerine olan etkilerinin, İİR döngüsünün merkezi olan beyin sapı retiküler formasyon yapılarının aktif olarak rol aldığı hafıza süreçlerindeki değişikliklerle İİR arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlayan çalışmamızda çeşitli epilepsi sendromlarında, antiepileptik ilaçlar ve hafızanın İİR ile olan ilişkilerini sorguladık.

Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular:

1. OO, MAS, SKM ve BB kaslarından elde edilen İİR yanıtının latans süre, genlik ve toplam ortaya çıkma olasılığı karşılaştırıldığında epilepsili hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla OO kası yanıt latansı anlamlı derecede uzun ve toplam ortaya çıkma olasılığı anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
2. Temporal lob epilepsili hasta grubunda İİR toplam olasılığının ekstraporal lob epilepsili hasta grubu, jeneralize başlangıçlı nöbetleri olan hasta grubu ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel düzeye ulaşmamakla birlikte düşük olduğu dikkati çekmiştir.
3. Hasta grubu monoterapi, politerapi şeklinde ilaç kullananlar, hiç tedavi almayanlar olarak alt gruplara ayrılıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında politerapi şeklinde tedavi alan epilepsili grupta kontrol grubuna kıyasla OO latansının anlamlı derecede uzun, İİR toplam olasılığının düşük olduğu saptanmıştır. Monoterapi şeklinde tedavi alan ve tedavisiz gruplardaki parametreler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.
4. Hasta grubundaki VPA monoterapisi, VPA politerapisi alanlar, tedavisinde VPA olmayanlar ve tedavisiz hastalar alt grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında OO kasından kayıpla İİR latansı politerapi grubunda daha belirgin olmak üzere VPA kullanan hasta gruplarında anlamlı derecede uzun kaydedilmiştir.
5. CBZ kullanımını ile İİR parametreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.
6. MMDT temporal lob epilepsili hasta grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük kaydedilmiştir.

7. Korelasyon analizi yapıldığında yalnızca HAS değerlerinin İİR ile bir korelasyon gösterdiği dikkati çekmiştir.

Ventral kohlear nukleus, lateral lemniskusun dorsal ve ventral nukleusları, kaudal pontin retiküler nukleusun ventral parçasının lezyon ve uyarılma çalışması ile her bir seviyedeki yapının iki yanlı hasarı ile İİR'nin tamamen ortadan kalkarken, elektriksel uyarılması ile işitsel uyarıya kıyasla daha kısa latanslı benzer bir irkilme yanıtının elde edilmesi bu yapıların reaksiyonda aktif rol alan devrenin parçaları olduğunu göstermiştir (Michael Davis 1982). Beyin sapı eksitabilitesinin arttığı hastalıklarda İİR'de artışın göstergesi olarak latansının kısa, süresinin uzun, ortaya çıkma olasılığının da beklenir bir şekilde sağlıklı kontrollere kıyasla fazla olduğu yapılmış olan birçok çalışma ile gösterilmiştir (Müller ve ark. 2007, Frauscher ve ark. 2007, Gironell ve ark. 2000; Dreissen ve ark. 2007; Türk ve ark. 2018).

İrkilme yanıtının jeneratörü modaliteye spesifik olmayan kaudal pontin retiküler nukleustur. Bu bölgenin dejenerasyonu veya fonksiyonel inhibisyonu hipoaktif irkilme yanıtı ile sonuçlanmaktadır. İİR'nin üst merkezlerin kontrolü altında kohleadan ekstremite kaslarını innerve eden somatik motor sinirlere kadar geniş bir alanda fonksiyon göstermesi nedeniyle tüm bu alanların dejeneratif ve fonksiyonel hasarlarında değişik sonuçlar doğmaktadır. Hayvan çalışmalarında Olfaktör bulbus, frontal korteks, kaudal kollikulus, RF, septal alan, periakuaduktal gri madde ve medial raphe nukleusunun hasarında irkilme yanıtı amplitüdü artarken lokus sereleus lezyonlarında azaldığı gösterilmiştir. Epilepsili hastalarda yapılmış olan çalışmalarda özellikle progresif myoklonik epilepside artmış kortikal eksitabiliteye karşın hipoaktif irkilme yanıtı iki şekilde açıklanmaya çalışılmıştır: Bunlardan birincisi antiepileptik ilaçlarla beyin sapının fonksiyonel inhibisyonu ikincisi ise beyin sapı nukleuslarında primer patoloji ile meydana gelen dejeneratif süreçlerdir (Kızıltan ve ark. 2017).

Çalışmamızda hasta grubundaki tüm epilepsili olgular ile kontrol grubu kıyaslandığında elde edilen bulgular epilepsili hasta grubunda İİR'nin hipoaktif olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda progresif myoklonik epilepsili hasta bulunmamaktadır. Elde edilen anlamlı farkta kullanılan antiepileptik ilaçların ve epilepsi nedeniyle gelişen beyin sapı RF bağlantılarının azalmasının rolünün olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda yalnızca 7 olgu antiepileptik ilaç kullanmamaktaydı. Antiepileptik ilaç kullanmayan olguların İİR parametrelerinde monoterapi ve politerapi şeklinde ilaç kullanan epilepsili hastalar ve kontrol grubu

arasında bir fark saptayamadık. Bu bulgu bulunan farklılıkta AEİ'lerin rolünü ön plana çıkarmakla birlikte AEİ kullanmayan olguların sayısı sağlıklı değerlendirme için yeterli değildir. Sayının artırılarak çalışmanın genişletilmesinin doğru sonuçlara ulaşmayı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu farkın epilepsi ve kullanılan antiepileptik ilaç çeşidi ile olan bağlantısını araştırabilmek amacıyla epilepsili hasta grubu bazı alt gruplara ayrılarak hem kendi içinde hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Temporal lob epilepsili hasta grubunda ekstratemporal lob epilepsili grup, jeneralize başlangıçlı nöbetleri olan hasta grubu ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da İİR hipoaktif olma eğilimindeydi. Diğer fokal başlangıçlı epilepsi sendromlarından farklı olarak TLE'de daha geniş beyin şebekelerinde değişiklikler çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Ancak beyin sapına yönelik gerek fonksiyonel gerekse yapısal bağlantıların incelendiği az sayıda çalışmada beyin sapı retiküler formasyon (RF) fonksiyonel bağlantılarının TLE'de hastalığın ciddiyeti ile niceliksel bir ilişki içerisinde bozulduğu, RF bağlantı bozukluklarının bu hastaların yaşadığı derin nörobilişsel sorunlara katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. En iyi tedaviye rağmen dirençli nöbet geçiren hastalarda, RF yapıları, nöbetlerin olumsuz etkilerini ve uzun süreli nörokognitif sekellerini önlemeye yardımcı olmak için potansiyel nöromodülasyon hedefleri olarak incelenebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca TLE'de RF bağlantıları artan nöbet sıklığı ile korele bir şekilde azaldığı ve en belirgin azalmanın kuneiform/subkuneiform nukleus, pedinkülopontin nukleus ve ventral tegmental alanda olduğu saptanmışlardır. Verbal yetenekler ve yürütücü fonksiyonları da kapsayan nörokognitif etkilenmeleri olan hastalarda RF bağlantılarında azalma daha fazla oranda bulunmuştur. Tanımlanan RF bağlantılarının azalması bizim hastalarımızda gösterilen bu farktan sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz (Englot ve ark. 2016; englot ve ark. 2018; Gonzalez ve ark. 2019; Pittau ve ar. 2012).

Hasta grubunda OO kasından kayıtlı İİR yanıt latansı uzun bulunmuş olup en belirgin fark politerapi şeklinde tedavi alan hasta grubunda kaydedilmiştir. Politerapi ve monoterapi şeklinde antiepileptik ilaç kullanan hasta gruplarında İİR toplam olasılığı anlamlı derecede düşük saptanmış olup bu bulgular epilepsili hasta grubunda özellikle çoklu ilaç kullanıyor olmak ile İİR'nin daha hipoaktif hale geldiğini desteklemektedir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan nörofarmakolojik çalışmalarla İİR'nin ilaçlardan etkilendiği gösterilmiştir. Glutamatın PnC nöronlarına işitsel girdileri aktive ettiği

bilinmektedir. PnC nöronları üzerinde GABA bloke edici bir etkiye sahiptir. GABA reseptörlerinin blokajı ile İİR arttırılabilmektedir. PnC seviyesindeki glisininin inhibitör bir rolü yoktur ancak, İİR üzerindeki rolü spinal motor nöron düzeyinde olmaktadır. Ayrıca anksiyojenik ve santral sinir sisteminde inhibitör transmisyonu azaltan ajanlar İİR'ni arttırırken santral sinir sistemi eksitabilitesini azaltan ajanlar İİR'ni baskılamaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada VPA, CBZ ve LTG'nin irkilme reaksiyonu yanıt amplitüdlerini arttırdığı gösterilmiştir (Koch 1999).

Stres oluşturulan farelerde TPM abartılı İİR'ni baskımlarken stres oluşturulmamış olan farelerde TPM'nin İİR üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür. Yine hipoksik iskemik ensefalopati tablosunda gelişen beyin sapı disinhibisyonuna bağlı artmış irkilme yanıtı olan bir hastada LEV kullanımı ile irkilme yanıtında ılımlı bir azalma elde edilebilmiş bu bulgu LEV'in kortikal nöronlar üzerine baskılayıcı etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Kofler 2008).

Antiepileptik ilaçların irkilme yanıtı üzerine direkt etkilerinin araştırıldığı insan çalışmaları yoktur. Bu konudaki bilgilerimiz yapılan çalışmalardan çıkan dolaylı sonuçlardır. CBZ'nin irkilme yanıtı üzerine bir etkisinin olmadığı, VPA'nın azalttığı ve DPH'nin arttırdığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. VPA'nın irkilme yanıtını azaltıcı etkisi GABAerjik transmisyonu ile olmaktadır. Artmış irkilme yanıtına sahip hastalarda intratekal yoldan GABA verilmesi yanıtı hipoaktif hale getirmektedir. Artmış irkilme yanıtı ile seyreden hipereksitabilite tablolarında klonazepam oldukça etkin bir ilaçtır. Bu bilgiler ışığında GABAerjik sistemin irkilme yanıtı üzerine inhibitör etkili olduğu sonucuna varılabilir. Epilepsili hasta gruplarında özellikle de beyin sapı dejenerasyonunun gösterildiği progresif myoklonik epilepsili hastalarda elde edilen İİR değişikliklerinin tamamının antiepileptik ilaçlara bağlanamayacağı oldukça açıktır (Kızıltan ve ark 2017).

Çalışmamızda her bir ilaç kolunda yeterli sayıda olgu olmaması nedeniyle yalnızca VPA ve CBZ alan hasta grupları (monoterapi ve politerapi şeklinde alanlar) ve tedavi almayan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırılabilmektedir. CBZ alan gruptaki hastalarda İİR değerlerinde anlamlı seviyeye ulaşan bir fark saptanmazken özellikle politerapi şeklinde VPA kullanan hastalarda tedavisinde VPA olmayan hasta grubu ve kontrol grubuna kıyasla OO kasından kayıpla elde edilen İİR yanıt latansı uzun bulunmuştur. Toplam İİR ortaya çıkma olasılığı istatistiksel bir fark oluşturmayacak şekilde tedavisinde VPA olan gruplarda düşük kaydedilmiştir. Bu bulguları epilepsili

hastalarda VPA kullanımının İİR'ni azaltıcı etkisi olduğu şeklinde yorumladık. Bu azaltıcı etkinin özellikle VPA'nın politerapi şeklinde kullanımı ile daha belirgin hale geldiğini gözlemledik. Ancak VPA kullanım süresi ile bir korelasyon saptayamadık.

Yakın zamanda 50'yi aşkın VPA kullanan hastada yapılan bir çalışmada hastalarda İİR'nin ortaya çıkma olasılığı belirgin derecede düşük saptanırken bu durum daha uzun süreli kullanımlarda belirgin hale gelmiştir (Kızıltan ve ark. 2018). Ancak bizim çalışmamızda böyle bir korelasyon gösterilememiştir. Gerek alınan hastaların özellikleri (çalışmamızda daha fazla sayıda politerapi sırasında VPA kullanımı mevcut) gerekse alınan hasta sayısındaki farkın (çalışmamızda daha az VPA kullanan hasta alınmıştır) benzer sonuçlara ulaşılamamasında rol oynadığı düşünülebilir.

Birçok otonomik, emosyonel ve yüksek kortikal fonksiyonun etkin bir şekilde yerine getirilebilmesi için gerekli subkortikal yapıların en önemli parçası olan retiküler aktive edici sistemin incelenmesi bu yapıların doğrudan veya dolaylı yolla dejeneratif ve fizyolojik olarak etkilendiği hastalarda yoğun klinik gözlem, görüntüleme yöntemleri ve EEG incelemeleri ile yapılmaya çalışılırken deneysel anlamda fonksiyon ve bağlantılarının araştırılması beyin sapı retiküler nukleuslarının katıldığı devreleri inceleyen refleks çalışmaları ile olmuştur. Bu açıdan özellikle göz kırpma refleksi, göz kırpma refleksi toparlanması, işitsel ve diğer modalitelerle uyarılan irkilme reaksiyonu en sık kullanılan araştırma yöntemleridir.

Burada sunulan çalışmada bu amaçla İİR kullanılmıştır. İrkilme reaksiyonu vücutta yüzlerde kasın aktivasyonuna yol açan tüm refleksler içinde en yoğun olan reflektir. İİR kompleks nöral devrelerle oluşan ve birçok nöral yapının katıldığı, işitsel uyarı ile kolaylıkla ortaya çıkan, gözlenebilen, tekrarlanabilir, tüm yaş gruplarında, her iki cinsiyette stereotipik olarak kaydedilebilen, kısa latanslı bir reaksiyon olması refleks yanıtı aracılık eden nöron ve devrelerinin belirlenmesinde kullanışlı olmasını sağlamaktadır. Kişinin içinde bulunduğu çevresel ve emosyonel özelliklerin ortaya çıkan reaksiyonun genlik ve latansını etkilemesi nedeniyle plastisite ve psikiyatrik hastalıkların araştırılmasında popüler bir hale gelmiştir. Korku uyandıran uyarılarla genliği ve ortaya çıkma olasılığı artarken amygdalanın düzgün fonksiyon göstermediği durumlarda bu etki gözlenmemektedir. İİR birçok yolla uyarılabilir, böylece plastisite ve öğrenme çalışmalarında model sistemler oluşturmaktadır. İİR korku, anksiyojenik ilaçlarla artarken, korku içermeyen durumlar ve anksiyolitik ilaçlarla azalmaktadır. Bu durum İİR'nin emosyon ve emosyonel hastalıkların anatomisi, farmakolojisi gibi

durumların araştırılmasında çok faydalı olabilmektedir (Yeomans ve ark. 2002; Dreissen ve ark. 2012; Götz ve Janik 2011).

Çalışmamızda hasta grubunda hafıza ile İİR arasındaki ilişkiyi gösterebilmek amacıyla HAS, HDS ve MMDT kullanılmıştır. Kontrol grubunun tarihsel bir kontrol grubu olması nedeniyle bu skalaların yalnızca hasta grubuna uygulanmış olması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerindedir. Hasta grubu içinde alt grup analizleri yapıldığında temporal lob epilepsili grupta ekstratemporal lob epilepsili hasta grubu ve JBEN grubuna kıyasla MMDT skorları düşük bulunmuştur. TLE ve sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada tek taraflı TLE'de hem amigdala hem de hipokampusun (etkilenen ve sağlıklı tarafta) dopaminerjik mezolimbik ağın beyin bölgeleriyle ve DMN bölgeleriyle daha az bağlantılı olduğu gösterilmiş. Bu düşünüş etkilenen hipokampus için daha güçlü bulunmuştur. Mesolimbik ağ ile kopmuş bağlantı, bu sendromlu hastalarda sıklıkla gözlenen psikiyatrik bozuklukları açıklarken DMN, öz-farkındalık algısı, epizodik hafıza ve çevresel izlemeyle ilişkili temel beyin aktivitelerini sürdürmeye katıldığından DMN'nin mesial temporal epilepsideki bozukluğu bazı bilişsel bozuklukların patofizyolojik mekanizmasını kısmen açıklayabilmektedir. Çalışmamızda TLE'li hasta grubunda hem İİR'nin hipoaktif hem de MMDT skorlarının düşük olma eğilimi mezolimbik ağ ve DMN bölgeleriyle azalmış bağlantıların katkısının olduğunu düşünmekteyiz. Ondört TLE olgusunun 6'sı politerapi, 6'sı monoterapi şeklinde AEİ kullanırken 2'si herhangi bir AEİ kullanmamaktaydı. Bu gruptaki hastaların tedavi şekilleri, epilepsi süreleri, epilepsi başlangıç yaşları ile İİR parametreleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda hasta grubunda HAS ölçek skorları ile İİR arsında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. HAS değeri yükseldikçe İİR'nin arttığı dikkati çekmiştir. Yani hasta grubunda HAS değerleri arttıkça İİR daha hiperaktif kaydedilirken HDS ve MMDT değerleri ile İİR yanıt latansları, süreleri, amplitüdüleri ve ortaya çıkma olasılıkları açısından bir ilişki saptanmamıştır. Hasta grubundaki olgularda epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi ve nöbetsizlik süresi ile İİR arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

İİR'nin kolay habitue olması kullanılabilirliğini olumsuz etkilemektedir. Tek bir uyarı ile ortaya çıkan kısa süreli ve tekrarlayan uyarılarla ortaya çıkan uzun süreli habituasyondan söz edilmektedir. Timman Dagmar ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınladıkları çalışmada insanlarda SKM kasında İİR cevap boyutundaki azalma ile

serebral kan akımı değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, bu ilişki medial serebellumda saptanmıştır. Baş sabit, sırtüstü ve gözler kapalı bir şekilde yatan deneklerde SKM kasının İİR sırasındaki aktivitesi gözlenmiş eş zamanlı olarak PET ile serebral kan akımı analizi yapılmış. Deneklerde 9 uyarı sonrasında SKM kasından elde edilen yanıt genliğinde %50,1 oranında bir azalma gözlenmiş ve bu değer habituasyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir. Uyarılar sonrasında zamansal ilişki içerisinde beyin kan akımı analizlerine bakıldığında serebellar vermisten hemisferlerin intermediate bölgelerini içiren bir alanda kan akımı azalması saptanmış. En yüksek korelasyon ise intermediate alanlarda gözlenmiş. Diğer beyin alanlarında ise böyle bir korelasyon saptanmamıştır. Hayvan çalışmalarında uzun süreli habituasyonda İİR devrelerinin bir parçası olarak gösterilen medial serebellumun çıkarılması ile İİR'nin oluşması veya kısa süreli habituasyonunda bir fark olmadığı izlenmiştir. Sonuç olarak serebellum İİR'nin temel nöral devrelerinde yer almamakta ancak reaksiyonun modülasyonunda rol oynamaktadır. Habituasyon sürecinde retiküler nöronlardaki tonik aktivite azalmasının serebellar aktivitede belirgin azalmaya yol açabileceği vurgulanmış. Son olarak da insanlarda serebellumun ilişkisel olmayan öğrenmede rolü olduğu belirtilmiştir (Dagmar ve ark 1998).

Hayvan çalışmaları ile habituasyonda İİR için gözlenen refrakter aralığın önemi vurgulanmış, verilen uyarının zamanı, şiddeti kadar tekrarlayan uyarılar arasındaki zamanın da önemli olduğu vurgulanmıştır (Wilson ve Groves 1973).

Bizim çalışmamızda habituasyonu engellemek amacıyla değişen aralıklarla ve farklı tonlarda seslerle uyarı verilmiştir.

Ayrıca öncül uyarıların inhibitör ve eksitatör etkilerinin araştırıldığı prepulse uyarı çalışmaları bilgilerimize yenilerini eklemiştir. İrkilmeye yol açmayan taktil, görsel veya işitsel uyarıların irkilmeye yol açacak uyarıdan 20-500 milisaniye önce verilmesi ile prepulse inhibisyon (PPI) meydana gelmektedir. Buna karşın 500 milisaniyeden daha uzun bir süre öncesinde benzer öncül uyarıların verilmesi ile irkilme yanıtı fasilite olmaktadır. İşitsel prepulse uyarılar inferior kollikulus aracılığıyla geçiş gösterirken superior kollikulus hem işitsel hem de taktil ve görsel öncül uyarılar için aracılık etmektedir. Bu kolliküler aktivasyon hızla pedinkülopontin tegmental nukleusa geçer, aynı zamanda laterodorsal tegmental nukleus ve substantis nigra retiküler parçasının daha az bir oranda katkısı mevcuttur. Bu tanımlanan geçici aktivite kaudal pedinkülopontin nukleusun büyük nöronlarında GABA-B ve muskarinik reseptörler

aracılığı ile uzun süreli bir inhibisyona dönüşür (Basavaraj ve Yan 2012; Polechonski ve ark. 2016). David L. Braff ve arkadaşlarının 2001 yılında çeşitli durum ve ilaçların PPI'ya olan etkilerini derledikleri meta-analizde dopaminerjik ilaçlarla PPI'yın azaldığını göstermişlerdir. Bu durum VPA ile ortaya çıkan dopaminerjik sistem değişikliklerinin de irkilme yanıtı üzerine olan çalışmamızda da kısmen gösterebildiğimiz azaltıcı etkisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda çeşitli epilepsi sendromlarında kullanılan antiepileptik ilaçların irkilme ve hafıza üzerine etkileri araştırılmaya çalışılmıştır. Epilepsili hastalarda kontrol grubuna kıyasla İİR ortaya çıkma olasılığında azalma dikkati çekmiş olup kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında yalnızca VPA kullanan hasta grubunda kısmen hipoaktif İİR saptanmıştır. Bu durum VPA'nın hem GABAerjik etkisine hem de dopaminerjik sistem üzerine olan etkilerine bağlanmıştır. Hasta grubundaki olgular monoterapi, politerapi alan ve tedavisiz olarak gruplandırıldığında gruplar arasında hiçbir İİR parametresinde anlamlı bir fark saptanmazken çoklu ilaç alan grupta İİR kontrol grubuna kıyasla hipoaktif bulunmuştur. Hasta grubunda anksiyete varlığı İİR ortaya çıkma olasılığını arttırmıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı ana nedeni MMDT, HAS ve HDS'nin yalnızca hasta grubunda uygulanmış olmasıdır. Bu durum anksiyetesi ve depresyonu olan sağlıklı bireylerle ve epilepsili hastalardaki İİR'nin karşılaştırmasını olanaksız hale getirmiştir. Diğer bir kısıtlayıcı faktör ise bazı ilaç kollarında yeterli sayıda hasta bulunmamasıdır. Tüm bu kısıtlayıcı faktörler göz önünde tutularak çalışmamızın genişletilmesinin parametrelerin duyarlılığını arttıracaklarını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Bakker, M.J., van Dijk, J.G., van den Maagdenberg, A.M. ve Tijssen, M.A. (2006). Startle Syndromes. *The Lancet Neurology*,5, 513-524.
- BaracsKay, P., Kiglics, V., Kékesi, K.A., Juhász, G, ve Czurkó, A. (2009). Status epilepticus affects the gigantocellular network of the pontine reticular formation. *BMC Neuroscience*; <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/10/133>
- BaracsKay, P., Szepesi, Z., Orbán, G., Juhász, G., ve Czurkó, A. (2008). Generalization of seizures parallels the formation of “dark” neurons in the hippocampus and pontine reticular formation after focal–cortical application of 4-aminopyridine (4-AP) in the rat. *Brain Research*;1228;217-228.
- Basavaraj, S. ve Yan, J. (2012). Prepulse Inhibition of Acoustic Startle Reflex as a Function of the Frequency Difference Between Prepulse and Background Sounds in Mice. *PLoS ONE* 7(9): e45123. doi:10.1371/journal.pone.0045123
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Burchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Broas, W. ve ark. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 *Epilepsia*, 51(4), 676-685.
- Blaszezyk, J.W. (2003). Startle Response to Short Acoustic Stimuli in Rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 63, 25-30.
- Blumenfeld, H. (2012). Impaired consciousness in epilepsy. *The Lancet Neurology*;11(9);814-826.
- Braff, D.L., Geyer, M.A. ve Swerdlow, N.R. (2001). Human Studies of Prepulse Inhibition of Startle: Normal Subjects, Patient Groups and Pharmacological Studies. *Psychopharmacology*, 156, 234-258.
- Davis, M., Gendelman, D.S., Tishler, M.D. ve Gendelman, P.M. A. (1982). Primary Acoustic Startle Circuit: Lesion and Stimulation Studies. *The Journal of Neuroscience*, 2, 791-805.
- Dreissen, Y.E., Bakker, M.J., Koelman, J.H. ve Tijssen, M.A. (2012). Exaggerated Startle Reactions. *Clinical Neurophysiology*, 123(1),34-44.

- Dreissen, Y.E., Boeree, T., Koelman, M.J. ve Tijssen, M.A. (2017). Startle Responses in Functional Jerky Movement Disorders are Increased but Have a Normal Pattern. *Parkinsonism and Related Disorders*, 40, 27-32.
- Englot, D.J., Konrad, P.E., ve Morgan, V.L. (2016). Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia*;57(10);1546-1557.
- Englot, D.J., Gonzalez, H.F.J., Reynolds, B.B., Konrad, P.E., Jacobs, M.L., Gore, J.C., Landman, B.A., ve Morgan, V.L. (2018). Related structural and functional brainstem connectivity to disease measures in epilepsy. *Neurology*;91(1);67-77.
- Englot, D.J., Konrad, P.E., Jacobs, M.L., Gore, J.C., Abou-Khall, B.E. ve Morgan, V.L. (2017). *20th Annual Meeting of the North American Neuromodulation Society*, 19-22 June, CAESARS PALACE, LAS VEGAS, NV.
- Frauscher, B., Löscher, W.N., Högl, B., Poewe, W. ve Kofler, M. (2007). Auditory Startle Reaction is Disinhibited in Idiopathic Restless Legs Syndrome. *Sleep*, 30(4), 489-493.
- Fromm, G.H. (1985). Effects of Different Classes of Antiepileptic Drugs on Brain-stem Pathways. *Federation Proceeding*, 44(8), 2432-2435.
- Gironell, A., Rodriguez-Fornells, A., Kulisevsky, J., Pascual, B., Riba, J., Barbanj, M. ve ark. (2000). Abnormalities of the Acoustic Startle Reflex and Reaction Time in Gilles de la Tourette Syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 11, 1366-1371.
- Gonzalez, H.F.J., Goodale, S.E., Jacobs, M.L., Haas, K.F., Landmann, B.A., Morgan, V.L., ve Englot, D.J. (2019). Brainstem functional connectivity disturbances in epilepsy may recover after successful surgery. *Neurosurgery*, nyz128, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz128>.
- Götz, T. ve Janik, V.M. (2011). Repeated Elicitation of the Acoustic Startle Reflex Leads to Sensitisation in Subsequent Avoidance Behaviour and Induces Fear Conditioning. *BMC Neuroscience*, 12, 1-12, <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/12/30>
- Halasz, P. (2015). Are Absence Epilepsy and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy System Epilepsies of The Sleep/Wake System? *Behavioural Neurology*, e231676
- Jankelowitz, S.K. ve Colebatch, J.G. (2004). The Acoustic Startle Reflex in Ischemic Stroke. *Neurology*, 62(1), 114-116.

- Ji, G.J., Zhang, Z., Xu, Q., Zang, Y.F., Liao, W., ve Lu G. (2014). Generalized tonic-clonic Seizures: Aberrant Interhemispheric Functional and Anatomical Connectivity. *Radiology*;271(3); 839-847.
- Joo, E.Y., Tae, W.S., ve Hong, SB. (2008). Cerebral blood flow abnormality in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Journal of neurology*;255;520-525
- Kandemir, M., Gündüz, A., Uzun, N., Yeni, N. ve Kızıltan, M. (2015). *Neurological Sciences*, 36(7), 1247-1249.
- Kızıltan, M.E., Köse-Leba, L., Gündüz, A., Pazarcı, N., Özkara, Ç. ve Yeni, N. (2018). Does Valproic Acid/Na Valproat Suppress Auditory Startle Reflex in Patients with Epilepsy? *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(6),407-413.
- Kızıltan, M.E., Gündüz, G., Coşkun, Y., Delil, Ş., Pazarcı, N., Özkara, Ç. ve ark. (2017). Startle Response in Progresisive Myoclonic Epilepsy, *Clinical EEG and Neuroscience* 48(2), 123-129
- Koch, M., Lingenhoehl, K. ve Pilz, P.K.D. (1992). Loss of the acoustic startle response following lessions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant nerons. *Neuroscience*. 49,617-625.
- Koch, M. ve Schnitzler, H.U. (1997). The Acoustic Startle Response in Rats-Circuits Mediating Evocation, İnhibition and Potentiation. *Behavioural Brain Research*, 89, 35-49.
- Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*. 59, 107-128.
- Kofler, M., Müller, J., Rinnerthaler-Weichbod, M. ve Valls-Solé, J. (2008). Laterality of Auditory Startle Responses in Humans. *Clinical Neurophysiology*, 119, 309-314.
- Luo, C., An, D., Yao, D., ve Gotman, J. (2014). Patient-specific connectivity pattern of epielptic network in frontal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*;4; 668-675.
- Müller, J., Rinnerthaler, M., Poewe, W. ve Kofler, M. (2007). Audory Startle Reaction in Primary Blefarospasm. *Movement Disorders*, 22, 268-272.
- O’Muircheartaigh, J., Vollmar, C., Barker, G.J., Kumari, V., Symms, M.R., Thompson, P., Duncan, J.S., Koepp, M.J., ve Richardson, M.P., (2012). Abnormal talamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain*;135;3635-3644.
- Patsolas, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F.D., Cloyd, J.C., Glauser, T.A., Johannessen, S.I. ve ark. (2008). Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug

monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies *Epilepsia*, 47(7), 1239-1276.

Pissiota, A., Frans, Ö., Fredrikson, M., Langström, B. Ve Flaten, M.A. (2002). The Human Startle Reflex and Pons Activation: A Regional Cerebral Blood Flow Study. *European Journal Of neuroscience*, 15, 395-398.

Polechonski, J., Juras, G., Slomka, K., Blaszczyk, J., Malecki, A. ve Nawrocka, A. (2016). Assessment of Startle Response and its Prepulse Inhibition Using Posturography: Pilot Study. *BioMed Research International*, vol. 2016, Article ID 8597185, 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2016/8597185>.

Poli, E. ve Angrilli, A. (2015). Greater General Startle Reflex is Associated with Greater Anxiety Levels: A Correlational Study on 111 Young Women. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 1-6.

Pittau, F., Grova, C., Moeller, F., Dubeau, F., ve Gotman, J. (2012). Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*;53(6);1013-1023.

Sinha, N., Wng, Y., Dauwels, J., Kaiser, M., Thesen, T., Forsyth, R, ve Taylor, P.N. (2019). Computer modelling of connectivity change suggest epileptogenesis mechanisms in idiopathic generalized epilepsy. *NeuroImage: Clinical*. 21; 101655.

Şahin, Ş., Çakmak, M.A., Çınar, N. ve Karşıdağ, S. (2015). *Çağdaş Tıp Dergisi*, 5(4), 66-71.

Timmann, D., Musso, C., Kolb, F.P., Rijntjes, M., Jüptner, M., Müller, S.P. ve ark. Involvement of the Human Cerebellum During Habituation of the Acoustic Startle Response: A PET Study. (1998). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65, 771-773.

Türk, B.G., Gündüz, A., Metin, S., Metin, B., Karadeniz, D. ve Kızıltan, M.E. (2018). Comparisons of akathisia and restless legs syndrome: An electrophysiologic study. *Turkish Journal of Neurology*, 24, 308-312.

Valls-Solé, J., Valldeoriola, F. ve Nobbe, F. (1997). Habituation of the auditory startle reaction is reduced during preparation for execution of a motor task in normal human subjects. *Brain Research*, 751, 155-159.

Valls-Solé, J. (2012). Assesment of Exitabilitu in Brainstem Circuits Mediating the Blink Reflex and the Startle Reactin. *Clinical Neurophysiology*, 123,13-20.

- Vanini, G., Wathen, B.L., Lydic, R. ve Baghdoyan, H.A. (2011). Endogenous GABA Levels in the Pontine Reticular Formatio are Greater During Wakefulness Than During Rapid Eye Movement Sleep. *The Journal of Neuroscience*, 31(7), 2649-2656.
- Wilson, C.J. ve Groves, P.M. (1973). Refractory Period and Habituation of Acoustic Startle Response in Rats. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 83, 492-498.
- Yang, H., Ren, J., ve Wang, Q. (2018). Abnormal Brain Network in Epilepsy and Associated Comorbidites. (Review). *Neuropsychiatry*;8(3);1019-1026.
- Yeomans, J.S., Li, L., Scott, B.W. ve Frankland, P.W. (2002). Tactile, acoustic and vestibular systems sum to elicit the startle reflex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 1-11.
- Zhang, Z., Liao, W., Chen, H., Mantini, D., Ding, J.R., Xu, Q., Wang, Z., Yuan, C., Chen, G., Jiao, Q, ve Lu, G. (2011). Altered functional-Structural Coupling of Large-Scale Brain Network in Idiopathic Generalized Epilepsy. *Brain*:134;2912-2928.

ETİK KURUL KARARI



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



Sayı: B.30.2.İST.0.30.90.00/ 4551
Konu:

İstanbul/...../.....
09 Şubat 2012

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İLGİ: 28.12.2011 tarihli, 11857 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof.Dr. Seher Naz YENİ**'nin danışmanlığında Yüksek Lisans Öğr. Nevin PAZARCI'nın yürüteceği "Çeşitli epilepsi sendromlarında kullanılan antiepileptik ilaçların irkilme refleksi ve hafıza üzerine etkileri" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 07 Şubat 2012 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
Dekan Yardımcısı ve Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: A-05	Tarih:07 Şubat 2012
	prof.Dr. Seher Naz YENİ'nin danışmanlığında Yüksek Lisans Öğr. Nevin PAZARCI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ (başkan)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öner SÜZER (başkan yardımcısı)	Tıbbi Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (raportör)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK	İç Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sebahattin SAIP	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fahri ERDOĞAN	Ortopedi ve Travmatoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuran Şenel BEŞE	Radyasyon Onkolojisi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hatun Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhlis Cem AR	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ÇEŞİTLİ EPİLEPSİ SENDROMLARINDA ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARLARIN İRKİLME REFLEKSİ VE HAFIZA ÜZERİNE ETKİLERİ-2

ORJİNALLIK RAPORU

% 4	% 3	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	tanjuyildon.tr.gg İnternet Kaynağı	% 1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
3	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	KONKAN, Ramazan, ŞENORMANCI, Ömer, GÜÇLÜ, Oya, AYDIN, Erkan and SUNGUR, Mehmet Z.. "Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) testi Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenilirliği", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2013. Yayın	<% 1
5	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nevin	Soyadı	Pazarcı
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	25.05.1973
Email	nevinpazarcı@yahoo.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	-	
Yük.Lis.	-	
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	1997
Lise	Otakçılar Lisesi	1991

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Başasistan	S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal EAH. Nöroloji	2012-
2.	Başasistan	S.B.Ü. Okmeydanı EAH. Nöroloji	2010-2012
3.	Uzman Doktor	Şişli Devlet Hastanesi	2005-2010
4.	Uzman Doktor	Ünye Devlet Hastanesi	2004-2005
5.	Asistan Doktor	Şişli Etfal EAH. Nöroloji Kliniği	1999-2004

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi	67,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	İyi
SPSS	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası Yayın ve etkinlikleri:

1. PAZARCI NEVİN, BEBEK NERSES, GÜRSES RABİA CANDAN, BAYKAN BETÜL, GÖKYİĞİT AYŞEN. Reappraisal of epileptic pain as a rare symptom of seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2016; 55, 101-107.
2. PAZARCI NEVİN, PARASIZ YÜKSELEN NİHAN, AYDIN ŞENAY, ÜNLÜSOY ACAR ZEYNEP, ÖRKEN FETHİYE DİLEK. Validation and Reliability Study of Turkish Version of Stigma Scale of Epilepsy. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017 Dec;54(4):295-300.
3. Çelik Gökyiğit Münevver, PAZARCI NEVİN, ERCAN İBRAHİM, ŞEKER SELMA, ERTEKİN CUMHUR. Identification of distinct swallowing patterns for different bolus volumes. *Clinical Neurophysiology.* 2009;120(9), 1750-1754.
4. PAZARCI NEVİN, ÖRKEN FETHİYE DİLEK, GÖKYİĞİT ÇELİK MÜNEVVER, GÜNDOĞDU ÇELEBİ LALE, AYDIN ŞENAY. Postenjeksiyon Siyatik Nöropati: Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikler. *Nöro Psikiyatri Arşivi.* 2011;48(3), 207-212.
5. ÖRKEN FETHİYE DİLEK, UYSAL ENDER, TİMER EMİN, PAZARCI NEVİN, MUMCU SİBEL, FORTA HULKİ. New cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment: Two-year follow-up. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013;115(9), 1682-1685.
6. ŞENGÜL YILDIZHAN, ŞENGÜL HAKAN S, KURAL YÜCEKAYA SEVDA, YÜCEL SELMA, BAKIM BAHADIR, PAZARCI NEVİN, ÖZDEMİR GÖKHAN. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurologica Belgica.*2015;115(3), 281-287.
7. YALÇIN AYŞE DESTİNA, ÖNCEL ÇAĞATAY HİLMİ, KAYMAZ ASUMAN, PAZARCI NEVİN, FORTA HULKİ. Evidence against association between arachnoid cysts and epilepsy. *Epilepsy Research.*2002; 49(3), 255-260.
8. ŞENGÜL YILDIZHAN, ŞENGÜL HAKAN S, GÜNDÜZ N, FORTA HULKİ, UYSAL ENDER, PAZARCI NEVİN. Acute disseminated encephalomyelitis following coronary angiography in an elderly patient. *Austin Journal of Clinical Neurology.* 2015;2(6), 1054-1056.
9. PAZARCI NEVİN, BEBEK NERSES, BAYKAN BETÜL, GÜRSES RABİA CANDAN, GÖKYİĞİT AYŞEN. Epileptic pain as a rare symptom of seizures. *American Epilepsy Society* 2014 (Poster).
10. PAZARCI NEVİN, ÖRKEN FETHİYE DİLEK, ERTAŞOĞLU TOYDEMİR HÜLYA. Stigma Scale of Epilepsy. *EFNS-ENS Joint Congress of European Neurology, Istanbul 2014, (Poster)* .
11. PAZARCI NEVİN, ÖRKEN FETHİYE DİLEK, TANRIVERDİ ZEYNEP, KIVRAK ELİFNUR. An atypical Guillain-Barre Syndrome associated with hepatitis B infection. *EFNS-ENS Joint Congress of European Neurology, Istanbul 2014, 21, 489,*
12. GÖKYİĞİT ÇELİK MÜNEVVER, ERCAN İBRAHİM, PAZARCI NEVİN, ŞEKER SELMA, TUGUT SUAT, ERTEKİN CUMHUR. The activities of thyroaritenoid and cricopharyngeal sphincter muscles during swallowind. *13. European Congress of Clinical Neurophysiology, 2008;119,*

13. GÖKYİĞİT ÇELİK MÜNEVVER, SÖZEN ESRA, PAZARCI NEVİN, ÇINAR UĞUR, ÖZKAYA İLKNUR, DADAŞ BURHAN. The electromyographic behavior of the cricopharyngeal sphincter muscle in patients with cricopharyngeal myotomy. 13. European Congress of Clinical Neurophysiology, 2008;119.
14. PAZARCI NEVİN, KIZILTAN MERAL, YENİ SEHER NAZ, AYDIN ŞENAY. Auditory Startle Response in Patients With Epilepsy. 30. International Congress of Clinical Neurophysiology, 2014.
15. ÖRKEN FETHİYE DİLEK, PAZARCI NEVİN, TURGUT ELİFNUR. Atherosclerotic carotid artery diseases and atrial fibrillation in ischemic stroke patients. 21. World Congress of Neurology, 2013;333, 211,
16. ÖRKEN FETHİYE DİLEK, ÇELİK MÜNEVVER, PAZARCI NEVİN, KILIÇ ELİF, FORTA HULKİ. Causes of sciatic and peroneal neuropathies. 11. European Congress of Clinical Neurophysiology, 2002;113, 64-130
17. AYDIN ŞENAY, PAZARCI NEVİN, GÜRER REYHAN, BAKUY YELİZ, KIZILTAN MERAL. Surround inhibition phenomenon tested by the method of cutaneous silent period. 30. International Congress of Clinical Neurophysiology, 2014.

Ulusal Yayın ve etkinlikleri:

1. Kenangil G, Örken DN, Ur E, Aydın Ş, Forta H. Parkinson Hastalarında Depresyon, Yorgunluk ve Apati Gibi Motor Olmayan Semptomlar. Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(3):101-5.
2. PAZARCI NEVİN, YALÇIN DESTİNA, FORTA HULKİ. Klinik, elektrofizyolojik, görüntüleme yöntemleri ve BOS incelemeleri ile 15 subakut sklerozan panensefalit olgusu. Epilepsi Dergisi, 2008;14 (3), 186-192.
3. ÇELİK MÜNEVVER, BARKUT KEMAL, PAZARCI NEVİN, TAŞPINAR ŞULE. Karpal tunel sendromu klinik tanıli diabetik hastalarda elektrofizyolojik bulgular. İstanbul Tıp fakültesi dergisi, 2006;69(3), 70-74.
4. Aydın Ş, Satılmış Borucu ZI, Pazarcı N, Örken DN, Forta H Posterior Serebral Arter Enfarktlarında İnme Mekanizmaları, Klinik Özellikler ve Risk Faktörleri Turkish Journal Of Neurology 2015;21(2): 49-54 doi: 10.4274/tnd.45477.
5. Borucu IS, Aydın Ş, Pazarcı NP, Gökyiğit M. Altuntaş Y. Diyabetes mellitusta iyi glisemik kontrol ile nöropati gelişimi önlenbilir mi? Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(4):243-7 Issue:4.000 doi: 10.5350/SEMB.20151119115534.
6. GÜNDOĞDU ÇELEBİ LALE, TANRIVERDİ ZEYNEP, PAZARCI NEVİN, ERTAŞOĞLU TOYDEMİR HÜLYA, GÖKYİĞİT MÜNEVVER. Periferik fasiyal paralizi nedeni ile gabapentin kullanımında sinkinezi gelişimi. SiSli Etfal Hastanesi Tıp Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital, 2013;47, 49- 54., Doi: 10.5350/SEMB2013470201
7. KILIÇ ÇOBAN EDA, GÖKYİĞİT FATMA MÜNEVVER, EZER REYYAN, PAZARCI NEVİN. Hipomagnezemiye bağlı ilk semptomatik nöbet: Olgu sunumu. Epilepsi Dergisi, 2010;16(2), 113-116.
8. ÖRKEN FETHİYE DİLEK, KENANGİL GÜLAY, PAZARCI NEVİN, GÖKYİĞİT MÜNEVVER. CADASIL ve serebral mikrokanamalar. Türk Nöroloji dergisi. 2008;14(6), 419-421.
9. ÖRKEN FETHİYE DİLEK, PAZARCI NEVİN, ÇELİK MÜNEVVER, KILIÇ ELİF, FORTA HULKİ. Siyatik ve peroneal nöropatilerde etkenler. Klinik Gelişim. 2004;17(3/4), 19-24.

10. Özgen Kenangil Gülay, PAZARCI NEVİN, Güner Kerem, Çelik Münevver. Bir Devic Sendromu olgusu. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.2001;35(1), 68-70.
11. PAZARCI NEVİN, BEBEK NERSES, BAYKAN BETÜL, GÜRSES RABİA CANDAN, GÖKYİĞİT AYŞEN (2013). Nadir görülen bir nöbet semptomu olarak epileptik ağrı. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi.
12. PAZARCI NEVİN, YALÇIN DESTİNA, FORTA HULKİ (2002). Subakut Sklerozan Panensefalit: 11 Olgunun Klinik ve Elektroensefalografik Özellikleri. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi.
13. DURMUŞ HACER, LAVAL STEVE, MEMİŞ UFUK, KIYAN ESEN, PARMAN FATMA YEŞİM, DEYMEER FEZA, GÖKYİĞİT MÜNEVVER, ERTEKİN CUMHUR, PAZARCI NEVİN, ERCAN İBRAHİM, LOCHMÜLLER HANNS, OFLAZER PİRAYE (2009). Klinik ve genetik olarak özgün bir myopati: Okükofaringodistal Myopati (40 hastanın değerlendirilmesi). 45. Ulusal Nöroloji Kongresi.
14. PAZARCI NEVİN, ÖRKEN FETHİYE DİLEK, DEMİRTAŞ ASLI, ÇELİK MÜNEVVER, FORTA HULKİ (2002). Enjeksiyon nöropatisinde elektrofizyolojik bulgular. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi, 206-207.
15. AYDIN ŞENAY, PAZARCI NEVİN, SATILMIŞ BORUCU ZEHRA IŞIL, ONUR AKAN, TURAL ÖNÜR SEDA, ÖZDEMİR CENGİZ, SÖKÜCÜ SİNEM NEDİME (2015). HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMUNDA NONMOTOR SEMPTOMLAR VE HAYAT KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi.
16. PAZARCI NEVİN, KIYMAZ SELEKER FERAY, FORTA HULKİ (2004). Ergo bazlı dopamin agonistleri ile plevropulmoner fibrozis gelişimi arasındaki ilişki. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi.
17. YALÇIN A DESTİNA, PAZARCI NEVİN, İSMİHANOĞLU BURCU, ÖZKURT HÜSEYİN, FORTA HULKİ (2001). Valproik asit, karbamazepin kullanımı ve polikistik over arasındaki ilişki. 37. Ulusal Nöroloji Kongresi.
18. ÖRKEN FETHİYE DİLEK, PAZARCI NEVİN, KILIÇ ELİF, ÇELİK MÜNEVVER, FORTA HULKİ (2001). Siyatik ve Peroneal Nöropatilerde Etkenler. 37. Ulusal Nöroloji Kongresi.
19. OFLAZOĞLU BUKET, PAZARCI NEVİN, FORTA HULKİ (1999). Talamik hematomlarda sıvı dengesi bozukluğu. 35. Ulusal Nöroloji Kongresi, 5, 68.
20. ŞENGÜL YILDIZHAN, ŞENGÜL HAKAN SERDAR, YÜCEL SELMA, PAZARCI NEVİN, FORTA HULKİ (2015). Genç multiple skleroz ve esansiyel tremor hastalarında kognitif bozulma: Bir karşılaştırmalı çalışma. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi.
21. AYDIN ŞENAY, ÖZDEMİR CENGİZ, SÖKÜCÜ SİNEM NEDİME, TURAL ÖNÜR SEDA, PAZARCI NEVİN, KARASULU LEVENT, KARASULU LEVENT (2015). Obstruktif uyku hastalığı sendromunda tedavinin anksiyete, depresyon ve aleksitimi üzerine etkisi. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi.
22. ÖZTÜRK EMİNE, PAZARCI NEVİN, ÖRKEN FETHİYE DİLEK (2014). Metronidazol ensefalopatisi: Radyolojik görüntülemeler ve EEG eşliğinde bir olgu sunumu. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi.
23. MUMCU TİMER SİBEL, SELÇUK DEMİRELLİ DERYA, PAZARCI NEVİN, TİMER EMİN, GÖKYİĞİT F MÜNEVVER (2014). Atipik bilateral fasyal paralizi olgusu. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi.
24. AYDIN ŞENAY, ONUR AKAN, PAZARCI NEVİN, BÜYÜKKALE SONGÜL, BAKAN NUR DİLEK, ÜNAL ORÇUN, SAYAR ADNAN (2013). Venoarterial

- ekstrakorporeal membran oksijenasyonu sonrası düşük ayak gelişimi: Olgu sunumu. 29. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi.
- 25. ÖRKEN FETHİYE DİLEK, KIVRAK ELİFNUR, SELÇUK DEMİRELLİ DERYA, PAZARCI NEVİN (2013). Psödotümör serebri ve vogt kayanagi harada sendromu birlikteliği. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi.**



