

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



**ÇOCUKLARDA EPİLEPTİK NÖBET İLE
MELATONİN İLİŞKİSİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Gürkan TARÇIN

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Sema Saltık

İSTANBUL-2019



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje ID: 27379, proje kodu: TTU-2018-27379.

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması ve tamamlanmasında büyük bir sabır ve anlayışla bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, karakteriyle, bilgisiyle, duruşuyla beni her zaman kendine hayran bırakan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sema SALTİK'a,

Cerrahpaşa çocuk kliniğinde disiplinli çalışmasıyla, pek çok fiziki imkansızlığa rağmen eğitim düzeyini yukarı taşımaya gayret eden anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet ARVAS'a,

Pediyatri eğitimimde bana katkısı olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimde yer alan hasta sayısını iki katına çıkarmamı sağlayan, benimle eşgüdümlü çalışan Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Uzm. Dr. Alper KAÇAR ve Uzm. Dr. Tuğçe AKSU UZUNHAN'a,

Tezimin yöntemini belirlemede ve numunelerimin çalışılmasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Mine KUÇUR'a,

Hastalarımın EEG çekimlerini bir kere bile oflamadan yapan EEG teknisyenimiz Yüksel EREN'e,

Tüm sorunlarımı güler yüzle halleden kürsü sekreterliğine,

Asistanlık sürecimde her zaman benim yanımda olan manevi kardeşim Dr. Hasan KARAKAŞ'a ve beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma,

Bugüne kadarki tüm başarılarımda çok büyük emeği olan, sevgisiyle, varlığıyla bana huzuru hissettiren canım annem ve babama

SONSUZ TEŞEKKÜRLER

Saygılarımla

Dr. Gürkan TARÇIN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. EPİLEPSİ.....	4
2.1.1. Epilepsi Tanımı.....	4
2.1.2. Epilepsi Patogenezi.....	4
2.1.3. Epilepsi Etiyolojisi.....	5
2.1.3.1. Yapısal Nedenler.....	5
2.1.3.2. Genetik Nedenler.....	5
2.1.3.3. Enfeksiyöz Nedenler.....	6
2.1.3.4. Metaboliz Nedenler.....	6
2.1.3.5. İmmün Nedenler.....	6
2.1.3.6 Bilinmeyen Nedenler.....	7
2.1.4. Epilepsi Sınıflandırması.....	7
2.1.5. Yavaş Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Spektrumu Hastalıkları.....	12
2.2. FEBRİL NÖBETLER.....	13
2.3. UYKU EPİLEPSİ İLİŞKİSİ	14
2.4. MELATONİN.....	15
2.4.1. Melatoninin Özellikleri.....	15

2.4.2. Melatoninin Fizyolojik Rolü.....	16
2.4.3. Melatoninin Antioksidan Özelliği.....	17
2.4.4. Melatoninin Tedavideki Yeri.....	17
2.5. EPİLEPSİ MELATONİN.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM.....	19
3.1.1. Tanılarına Göre Gruplandırma.....	20
3.1.2. Semiyolojiye Göre Nöbet Tiplerinin Gruplandırılması.....	20
3.1.3. Nöbet Sürelerine Göre Gruplandırma.....	21
3.1.4. Etiyolojiye Göre Gruplandırma.....	21
3.1.5. EEG Bulgularına Göre Gruplandırma.....	21
3.1.6. Tedaviye Göre Gruplandırma.....	22
3.2. LABORATUVAR İNCELEMELERİ.....	22
3.3. İSTATİKSEL İNCELEMELER.....	23
3.4. ETİK KURUL ONAYI.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	49
7. ÇIKARIMLAR.....	50
KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

USDD-EE : Uykuda sürekli diken dalga ile epileptik ensefalopati

EEG : Elektroensefalografi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

ILAE : International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)

NonREM : Non-rapid eye movement

REM : Rapid eye movement

IQ : Intelligence Quotient



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektroklinik sendromlar

Tablo 2. Birinci hasta grubunun tanıya göre sınıflandırılması

Tablo 3. Birinci hasta grubunun semiyolojik sınıflandırılması

Tablo 4. Birinci hasta grubunun nöbet süresine göre sınıflandırılması

Tablo 5. Birinci hasta grubunun etiyojiye göre sınıflandırılması

Tablo 6. Birinci hasta grubunun EEG bulgularına göre sınıflandırılması

Tablo 7. Birinci hasta grubundaki epilepsinin tedaviye yanıt açısından sınıflandırılması

Tablo 8. Birinci hasta grubunda benzodiazepin ya da barbitürat grubu ilacı kullanımı

Tablo 9. Olguların nöbet sonrası ve bazal melatonin düzeyleri

Tablo 10. Olgu gruplarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 11. Melatonin bazal ve nöbet sonrası düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 12, 13 ve 14. Olgu gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 15. Birinci grubunun nöbet sonrası ve bazal melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 16 ve 17. Çalışma grupları arasında bazal melatonin düzeyi karşılaştırılması

Tablo 18. Tanıya göre ayrılan grupların melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 19 ve 20. Bazal melatonin düzeylerinin tanıya göre ayrılan her alt grup için ayrı ayrı kontrol grubu arasındaki ilişkisi

Tablo 21. Fokal ve jeneralize nöbet gruplarının bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 22. Fokal ve jeneralize nöbet gruplarının bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılması

Tablo 23 ve 24. Fokal ve jeneralize nöbet gruplarının bazal melatonin seviyesinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 25. Nöbet süresine göre ayrılan gruplarda bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeyi karşılaştırılması

Tablo 26. Etiyolojiye göre ayrılan her bir alt grupta bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeyi karşılaştırılması

Tablo 27 ve 28. Bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeyleri için etiyolojiye göre ayrılan grupların kendi içinde karşılaştırılması

Tablo 29 ve 30. Etiyolojiye göre ayrılan her bir grubun bazal melatonin düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 31 ve 32. EEG bulgularının ağırlığına göre melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 33 ve 34. EEG özelliklerine göre ayrılan grupların bazal melatonin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 35. Tedaviye dirence göre ayrılan gruplarda bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 36 ve 37. Tedaviye dirençli olup olmamasına göre ayrılan grupların kontrol grubuna göre karşılaştırılması

Tablo 38. Benzodiazepin ve barbitürat grubu ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında bazal melatonin seviyelerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : ILAE'nin 2017 yılında önerdiği epilepsi sınıflandırması

Şekil 2 : Nöbet tipi sınıflandırması

Şekil 3: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Şekil 4. Nöbet sonrası melatonin ve bazal melatonin düzeyleri arasındaki korelasyon



ÖZET

Giriş ve Amaç: Uykunun hem epilepsi ile hem de melatonin ile sıkı bir ilişkisi olduğu bilinmekle beraber epilepsi ve melatonin arasındaki ilişki güncel çalışmalarla araştırılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında bu hormonun antikonvülzan özelliği olduğu gösterilmekle birlikte prokonvulsif özelliği olduğunu iddia eden görüşler de mevcuttur. Epileptik nöbetler ile melatonin hormonu arasındaki ilişki konusunda çocukluk çağına ait az sayıda çalışmanın kısıtlı sayıda, heterojen gruplarda ve farklı metotlarla yapıldığı görülmektedir.

Bu çalışmada epileptik nöbet ile melatonin hormonu ilişkisinin nöbet ve epilepsi özellikleri de göz önüne alınarak araştırılması planlandı. Diurnal epileptik nöbet geçirme özelliği gösteren (epilepsi, febril nöbet tanılı ve diğer nedenlerle nöbet geçiren) bir grup çocukta ve uyku ile sıkı bir ilişkisi olduğu bilinen yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (USDD-EE) tanılı çocuklarda, melatoninin bazal ve nöbet sırasındaki serum düzeyleri incelendi.

Gereç ve Yöntem: Dokuz ay – 16 yaş arası 08.00-22.00 saatleri arası epileptik nöbet geçiren 98 çocuktan postiktal ilk yarım saat içinde ve farklı bir günde alınan kanda melatonin düzeyleri ölçülerek bu değerler birbirleriyle ve 137 çocuktan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca nöbetler tanı, semiyoloji, etioloji, süre, elektroensefalografi (EEG) ve tedaviye yanıt özelliklerine göre gruplandırılarak her alt grubun kendi içinde ve kontrol grubuyla melatonin düzeyleri açısından da karşılaştırılması yapılmıştır. Bunun yanında USDD-EE tanılı 21 hastanın gündüz saatlerinde ölçülen melatonin düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Serum bazal melatoninin düzeyi tüm epileptik nöbet geçiren çocuklarda ve USDD-EE tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Bazal ve nöbet sonrası ölçülen melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmayıp bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($Rho=0,643$). Nöbet özelliklerine göre ayrılan gruplarda uzak semptomatik etiyojisi, ağır epileptik aktiviteyle uyumlu EEG bulguları ve tedaviye dirençli epilepsisi olan grubun bazal melatonin seviyesi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış olup, diğer alt gruplarda gruplarda düşüklük saptanmıştır.

Sonuç Bilgilerimize göre tıbbi yazındaki en geniş hasta grubunda nöbetin ve epilepsinin tüm özelliklerinin incelendiği ilk çalışma olan bu çalışmamızın sonuçları; hem epilepsi, febril nöbet ve diğer nedenlerle gündüz uyanıklıkta görülen epileptik nöbetlerin hem de uyku ile ilişkili USDD-EE'nin düşük bazal melatonin hormonu düzeyi ile birlikteliğini göstermektedir. Bu ilişkinin tedaviye yansıtılabilmesi için patogeneze yönelik daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, epilepsi, USDD-EE, uyku

SUMMARY

Background: Although sleep is well known to be in close relationship with both epilepsy and melatonin, the relationship between epilepsy and melatonin has been investigated with current studies. While some of these studies demonstrate the anticonvulsant properties of this hormone, there are also opinions suggesting that it has proconvulsant properties. The studies about the relationship between epileptic seizures and melatonin is limited in children and have been performed in heterogeneous groups and with different methods.

In this study, it was planned to investigate the relationship between epileptic seizures and melatonin hormone according to seizure and epilepsy characteristics. In children with a diagnosis of diurnal epileptic seizure (epilepsy, febrile seizure and other seizures) and epileptic encephalopathy with continuous spike and wave during sleep (CSWS) which is known to have a tight relationship with sleep, the basal and postictal levels of melatonin were investigated.

Material and methods: In 98 children aged 9 months to 16 years, who had an epileptic seizure between 8:00 am and 10:00 pm, the levels of melatonin were measured in the first half hour after seizure and in blood taken on a different day and these values were compared with the control group consisting of 137 children. In addition, seizures were grouped according to their diagnosis, semiology, etiology, duration, electroencephalography (EEG), and response to treatment. In this study, melatonin levels were compared between each group and control group. In addition, melatonin levels of 21 patients with CSWS were compared with the control group.

Results: The basal melatonin levels were found to be lower in children with epileptic seizures and the CSWS group compared to the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$). No significant difference was observed between the basal and the post-seizure levels of melatonin and a positive correlation was found between these two values ($Rho = 0.643$). While there was no significant difference in basal melatonin levels between the control group and the subgroups with remote symptomatic etiology, EEG findings compatible with severe epileptic activity and refractory epilepsy, these levels were found to be lower in the other subgroups.

Conclusion: To the best of our knowledge the results of the first study to evaluate all the characteristics of seizure and epilepsy in the largest patient group, reveal the relationship between epileptic seizures and basal melatonin levels. It also demonstrates the need for more detailed studies on pathogenesis to reflect this relationship to the treatment in the future.

Keywords: Melatonin, epilepsy, CSWS, sleep

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uykunun hem melatonin hormonu hem de epilepsi ile ilişkisi uzun yıllardır pek çok çalışmaya konu olmuş ve her yönüyle tam aydınlatılamasa da bir ilişki varlığı kabul edilmiştir (1, 2). Bu noktadan yola çıkarak, melatonin hormonu ile epileptik nöbetler arasında da ilişki olabileceği sorgulanmakta ve günümüze kadar devam eden çalışmalarla araştırılmaktadır. Ancak bu konuda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Epilepsi ve/veya febril nöbet tanılı hastalarda bazal melatonin düzeyinin düşük olduğunu ve nöbet aktivitesinin başlamasının ardından bu hormonun tepkisel bir şekilde yükseldiğini gösteren çalışmalar, melatonin hormonun antiepileptik etkisini vurgulamaktadır (3-5). Tıbbi yazında birtakım çalışmalarda melatonin hormonunun antikonvülzan özelliği olduğu hayvan ve insan deneyleriyle gösterilmiş olmakla beraber (6-10); aksi görüş olarak prokonvulsif özelliği olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur (11, 12). İkinci görüşü savunan araştırmacılar, nöbet sıklığının daha fazla olduğu saatlerde melatonin hormonunun daha yüksek düzeyde bulduklarını bildirmektedirler (12). Fakat bu yazıların bir kısmı olgu sunumu veya olgu serileri şeklinde olup çalışmaların kısıtlı sayıda ve homojen özellikleri olmayan hasta gruplarından oluştuğu görülmektedir. Ayrıca melatonin hormonunun sirkadiyen ritminin olması, çalışmalarda farklı metotların uygulanması, çocukluk çağına ait az sayıda çalışma olması nedenleriyle sonuçların farklı özellikler gösterdiği görülmüştür. Henüz melatoninin gerek bazal gerekse nöbet sırasındaki düzeyleri ve bu düzeylerin değişimi konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Tıbbi yazında melatonin seviyelerinin epilepsi türüne ve nöbet özelliklerine göre gruplandırılarak incelendiği bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmalardaki farklı sonuçların çalışmaya alınan hastalardaki epileptik nöbet tanı ve özellik farklılıklarından kaynaklanabileceği sorusuna bu nedenle yanıt bulmamız mümkün değildir. Son zamanlarda çok farklı nöbet mekanizmaları gündeme geldiğinden melatonin hormonunun bu mekanizmalar içindeki yerini yalın olarak söyleyebilmek zor görünmektedir. Bu nedenle homojen ve geniş serili, sağlam metotlarla kurgulanmış yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmada çocuklarda melatonin hormonunun gerek bazal seviyesinin gerekse nöbet sırasındaki düzeyinin epilepsi, febril nöbet ve tüm epileptik nöbetlerle ilişkisini araştırmayı planladık. Araştırma için, uyku ile yakın ilişkisi olduğu bilinen yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (USDD-EE) tanılı hastalar ve gündüz epileptik nöbet geçiren hastalar olmak üzere 2 ayrı hasta grubu oluşturuldu. Geniş epileptik nöbet geçiren hasta grubu ile yapmaya çalıştığımız bu çalışmada nöbetin tanısı, semiyolojisi, etiyojisi, süresi, EEG bulguları ve tedaviye yanıt özelliklerine göre gruplandırma yapılarak her bir hasta grubunun ayrı ayrı ele alınması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsi Tanımı

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetler ile karakterize bir durumdur. Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda 20- 50/100.000 olarak bildirilmektedir. Aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak, yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %3 olarak verilmektedir. Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir. Hastanın değerlendirilmesinde klinik tablonun epilepsi nöbeti olup olmadığına karar verilmesi ilk adımdır. Tanı öncelikle klinik olarak konur ve yapılan tetkiklerle desteklenir.

Epilepsi, beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluğudur ve bu durum nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olur. ILAE'nin önerisine göre epilepsi tanısı koyabilmek için;

1. Tekrarlayıcı, ani ve tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetlerin veya nöbet geçirmeye eğilimin varlığını kanıtlamak gerekmektedir. Tekrarlayıcı nöbet demek için için en az 2 nöbet gerekir. Yirmi dört saat içindeki nöbetler tek nöbet sayılır.
2. Ancak tek tetikleyici nöbet geçirmiş bir kişide 10 yıl içinde bu nöbetin tekrarlama riskini öngörebiliyorsak (örneğin yapısal bir lezyon varlığı, EEG patolojisi) epilepsi olarak kabul edilebilir.
3. Klinik ve EEG bulguları tanımlanmış bir epileptik sendromla uyumlu ise epilepsi tanısı söz konusudur.

EEG tanı ve izlemde en önemli yol gösterici bir tetkiktir. EEG'de zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. Normal bir EEG'nin epilepsi dışlamayacağı ve her EEG anomalisinin de epilepsi ile eşdeğer olmadığı unutulmamalıdır (13-15).

2.1.2. Epilepsi Patogenezi

Epilepside temel mekanizma beyinde eksitasyonun artması veya inhibisyonun azalması yönünde dengenin bozulmasıdır. Epileptogenezden tek bir mekanizma sorumlu olmayıp farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakılacak olursa nörodejenerasyon, nörogenez, gliosis,

aksonal büyüme, aksonal hasar, dendritik plastisite, anjiogenez, ekstraselüler matrikste değişiklikler ve kazanılmış kanalopatiler rol sahibidir (16).

Hücresele düzeyde bakıldığında voltaja bağlı Na ve Ca kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyon oluşumu sonrasında, nöronlardan eksitatör nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı sağlanır. Liganda bağlı reseptörler, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterleri bağlar ve çeşitli kaskat sistemleri ile iyon geçiren porların açılması sonucu depolarizasyon ve hiperpolarizasyona sebep olur. En önemli inhibitör nörotransmitter GABA'dır, GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu klor iyonunun hücre içine girişini sağlar ve membran hipereksitabilitesine neden olur. GABA-B reseptörleri ise kalsiyum ve potasyum geçişini düzenleyerek nörotransmitter salınımını engeller. Glutamat en önemli eksitatör nörotransmitter olarak NMDA ve non-NMDA reseptörleri üzerinden etkisini gösterir (17).

2.1.3. Epilepsi Etiyolojisi

Epileptik nöbet ile başvuran bir hastada öncelikle epilepsinin etiyolojisini belirlemek amaçlanmalıdır. Genellikle yapılan ilk araştırma görüntüleme, tercihen de kraniyal manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Görüntüleme yöntemleri epilepsiye yol açabilecek yapısal bir anomali varlığını ortaya koymada önemlidir. Yapısal anomaliler dışında etiyolojide genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün nedenler ve bilinmeyen grup mevcuttur. Birden fazla etiyolojik grup da epilepsi nedeni olabilir. Örneğin tuberosklerozlu bir hastada epilepsinin nedeni hem yapısal hem de genetik kökene sahiptir. Yapısal anomaliler epilepsi cerrahisi için önem arz ederken genetik köken genetik danışmanlık açısından önemlidir.

2.1.3.1. Yapısal Nedenler

Yapısal bir etiyoloji hastanın elektro-klinik değerlendirmesiyle saptanan bulgularına yol açabilecek ve görüntüleme yöntemleriyle ortaya konmuş yapısal anomalileri içerir. Bunlara örnek; inme, travma, enfeksiyon, kortikal gelişim malformasyonları verilebilir.

2.1.3.2. Genetik Nedenler

Genetik epilepsi kavramı, epilepsinin nöbetlere yol açtığı bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyondan doğrudan kaynaklanmasıdır. Çok çeşitli mutasyonlar bilinmekle ve artan sıklıkta yeni mutasyonlar belirlenmekle birlikte halen bu konuda pek çok yeni bilgilere gereksinim vardır.

Otozomal dominant bir hastalıkta; benign ailesel neonatal epilepsi sendromunda olduğu gibi aile öyküsüyle tanıya gidilebilir. Çünkü ailede bu sendroma yol açan KCNQ2 veya KCNQ3 mutasyonları gösterilebilir. Fakat otozomal dominant geçişli bir başka epileptik sendrom olan nokturnal frontal lob epilepsisi sendromunda bilinen altta yatan mutasyon bu hastaların çok düşük bir oranında saptanmıştır.

Bilinen bir genetik anomali hastalarda hafif ya da ağır epilepsilere yol açabilir. Genlerinin çoğunun fenotipik heterojenite göstermesi ve sendromların çoğunun da genetik heterojenite göstermesi hastanın elektro-klinik değerlendirmesinin önemli olduğunu göstermektedir. Bir diğer önemli nokta genetik kökenin kalıtsal olduğu anlamına gelmemesidir. Hem ciddi hem de hafif epilepsi olgularında artan sayıda *de novo* mutasyon bildirilmektedir. Elbette bu hastalarda aile öyküsü bulunmamaktadır. Bir grup hastada ise yoğun aile öyküsü görülmesine rağmen genetik geçişin tipi henüz bilinmemektedir. Hastalarda hastalık için tanımlanmış bir mutasyonda mozaizm saptanabilir. Yani bu hastalarda mutasyonu taşıyan ya da taşımayan iki hücre popülasyonu mevcuttur ve mozaizmin derecesi hastadaki epilepsinin ciddiyetinde belirleyici olur.

Genetik etiolojinin olması çevresel etmenlerin rolü olmadığı anlamına gelmemektedir. Örneğin uykusuzluk, stres ve hastalığın nöbeti tetiklediği bilinmektedir. Genetik köken hastanın epilepsisi üzerine önemli bir etkisi olan mutasyonun varlığı anlamına gelmektedir.

2.1.3.3. Enfeksiyöz Nedenler

Enfeksiyöz etioloji kavramı, nöbete doğrudan yol açtığı bilinen bir enfeksiyonun neden olduğu durumlardır. Yaygın örnekler nörosistiserkoz, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmozis ve konjenital enfeksiyonlardır.

2.1.3.4. Metabolik Nedenler

Metabolik nedenler aminoasidopatiler, organik asidemiler, mitokondriyal hastalıklar, biyotinidaz eksikliği, kreatin bozuklukları, GLUT-1 eksikliği, peroksizomal hastalıklar, nörotransmitter defektleri, porfiriya, piridoksin bağımlı nöbetler gibi pek çok metabolik defektleri kapsar. Birçok olguda altta yatan genetik bir defekt vardır. Fakat bazıları serebral folat eksikliği gibi edinsel olabilir.

2.1.3.5. İmmün Nedenler

İmmün etiolojiden otoimmün aracılı bir santral sinir sistemi yangısının gösterilmesiyle bahsedilebilir. Hashimoto, antiGAD ilişkili ensefalit ve son zamanlarda antikör testlerine

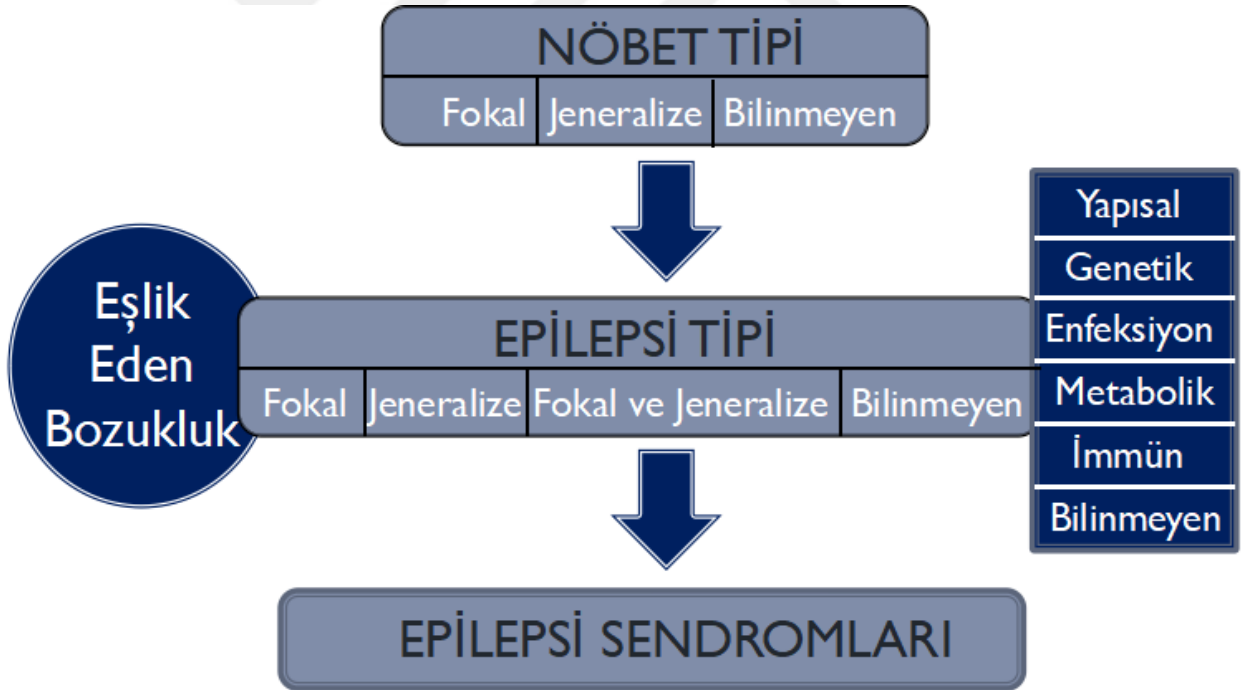
ulaşımın giderek yaygınlaşması ile tanınması artan otoimmün ensefalit örnek olarak gösterilebilir.

2.1.3.6. Bilinmeyen Nedenler

Epilepsinin nedeni henüz ortaya konamamıştır. Bunun nedeni etiyojolojiyi aydınlatmak için yapılan değerlendirmenin kapsamındaki yetersizlik olabilir.

2.1.4. Epilepsi Sınıflandırması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) önerdiği epilepsi sınıflandırması çoğu nörolog tarafından kullanılmaktadır (**Şekil 1**). Bu sınıflandırma 1981 yılından beri değişime uğramış ve en son 2017 yılında güncel hali yayınlanmıştır (18). Bu 3 basamaklı şemanın ilk basamağını nöbet tipinin belirlenmesi oluşturur. Fokal, jeneralize ya da bilinmeyen olarak gruplandıktan sonra ikinci basamak epilepsi tipini belirlemektir. Jeneralize epilepsi tanısı için hastanın EEG'sinde tipik jeneralize diken-dalga aktivitesi saptanır. Bu hastalardaki nöbet tipi absans, myoklonik, atonik, tonik ya da tonik-klonik gibi çok çeşitli olabilir (**Şekil 2**).



Şekil 1. ILAE'nin 2017 yılında önerdiği epilepsi sınıflandırması

Fokal epilepsiler tek ya da birden fazla odaklı olabilir. İnteriktal EEG'de tipik olarak fokal epileptiform deşarjlar görülür. Öncelikle bilinç durumuna bakılarak bilincin korunduğu veya kapalı olduğu fokal nöbetlerden hangisi olduğuna karar verilir. Fakat bilinç durumu atonik

veya epileptik spazm nöbetlerinde olduğu gibi her zaman anlaşılabilir. Bu yüzden bu sınıflandırma opsiyonel olup sadece kesin olarak bilinebildiği durumlarda kullanılır.

Bilincin korunduğu nöbetler eski terminolojiye göre basit parsiyel nöbete, korunmadığı nöbetler kompleks parsiyel nöbete karşılık gelir.

Sonra bu nöbetler motor veya non-motor olmalarına göre sorgulanır. Motor nöbetler: atonik (kas tonusunun fokal kaybı), tonik (kasta uzun süreli fokal katılaşma), klonik (fokal ritmik atımlar), myoklonik (düzensiz, hızlı fokal atımlar) veya epileptik spazmlar (kolların fokal fleksiyon veya ekstansiyonu ve gövdenin fleksiyonu) şeklinde görülebilir.

Otomatizma amaçsız, tekrarlayıcı motor aktivite olarak tanımlanır. Fokal ve absans nöbetlerde görülebilir.

Nonmotor başlangıçlı türlerinden bilişsel nöbetler dil ve diğer bilişsel alanları, déjà vu, halüsinasyonlar, illüzyonlar ve algı bozukluğu gibi durumları kapsar. Emosyonel nöbetler anksiyete, korku, sevinç gibi duygu durumları ile kendini gösterir.

Fokal otonom nöbetler soğuk veya sıcak hissi, piloereksiyon, çarpıntı, soluk alıp vermede değişiklik şeklinde olabilir.

Fokal kognitif nöbetler nöbet sırasında düşünme veya yüksek kortikal fonksiyonlarda bozulma, dil yeteneğinde yetersizlik ile ortaya çıkabilir.

Fokal emosyonel nöbetler korku, kaygı, ajitasyon, kızgınlık, paranoya, ağlama ve gülme nöbetleri olabilir.

Bir kısım fokal nöbetler yayılarak bilateral tonik-klonik nöbetlere döner.

Jeneralize başlangıçlı nöbetler genellikle bilinç kaybı ile beraberdir. Bu yüzden fokal nöbetlerdeki gibi bilinç durumuna göre ikiye ayrılmaz.

Tonik klonik kavramı daha önce kullanılan grand mal nöbet tipine karşılık gelmektedir. Ayrıca motor nöbetlere tonik (katılaşma) ve klonik (sürekli ritmik atımlar) hareketlerden önce gelen myokloniyle karakterize yeni bir nöbet tipi eklenmiştir.

Jeneralize klonik nöbetler bilateral ekstremitelerin ve genelde baş, boyun ve gövdenin devamlı ritmik atımlarıyla başlar ve sonlanır. Genellikle süt çocuklarında görülen bu nöbetler tonik klonik nöbetlerden çok daha nadirdir ve “jitteriness”den ayırt edilmelidir.

Jeneralize tonik nöbetler bilateral ekstremitelere ve genelde boyunda katılma ile ortaya çıkar. Tonik aktivitenin distoniden ayrımı zaman zaman güç olabilir. Distoni hem agonist hem de antagonist kasların sürekli kasılarak ve atetoid ve dönme hareketleri yapması ile ortaya çıkar.

Jeneralize myoklonik nöbetler tek başına ya da tonik veya atonik aktiviteyle beraber görülebilir. Myoklonus, klonustan daha hızlı ve düzenli bir tekrarı olmamasıyla ayrılır.

Jeneralize myoklonik-tonik-klonik nöbetler myoklonik atımlarla başlayıp tonik-klonik aktivite ile devam eder. Bu nöbetler juvenil myoklonik epilepsi ve nadiren diğer jeneralize epilepsilerde görülebilir.

Myoklonik-atonik nöbetler daha önce myoklonik-astatik nöbet olarak tanımlanmıştır ve ekstremite ve gövdenin hızlı bir atımından sonra tonus kaybı ile ortaya çıkar.

Atonik nöbette bacaklarda aniden tonus kaybı olmasıyla hasta kalçasının veya öne doğru dizlerinin üzerine düşer. Nöbetin sonlanması genellikle birkaç saniyede olur.

Epileptik spazmlar daha önce infantil spazm olarak adlandırılan, proksimal ya da trunkal kaslarda ani fleksiyon, ekstansiyon ya da mikst ekstansiyon-fleksiyon durumuna karşılık gelir.

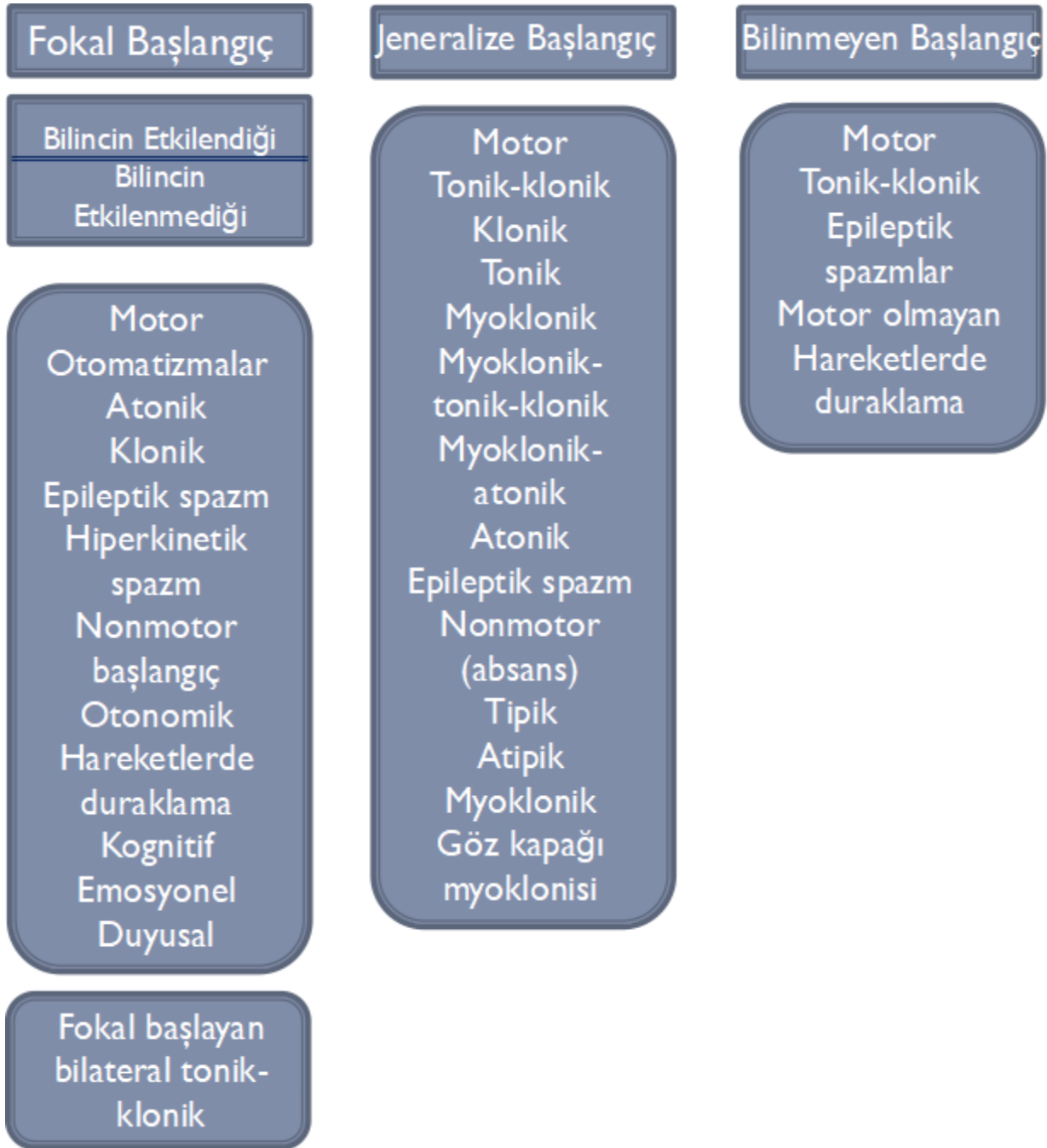
Jeneralize nonmotor nöbet tipleri absansın çeşitli tiplerini içerir. Atipik ya da tipik absans nöbeti ayrımında EEG gerekli olabilir. Myoklonik absans nöbeti absans nöbetine saniyede 3 myoklonik atımın eşlik etmesi ile meydana gelir. Tipik olarak 10-60 saniye sürer. Bilinç kaybı belirgin olmayabilir.

Göz kapağı myoklonisi gözlerin yukarı deviasyonuyla beraber göz kapaklarının myoklonik atımlarını içerir. Genellikle gözlerin kapatılmasıyla ya da ışıkla tetiklenir. Göz kapağı myoklonisi absansla ilişkili olabileceği gibi motor nöbetlere de eşlik edebilir. Bu yüzden kategorizasyonu zordur.

Bilinmeyen başlangıç motor ya da nonmotor olabilir. Bu sınıflandırmanın en önemli kullanımını başlangıcın belli olmadığı tonik-klonik nöbetler içindir. Epileptik spazmlarda video-EEG monitörizasyonu yardımıyla başlangıç netleştirilmelidir. Çünkü fokal başlangıç saptanması tedavi edilebilir fokal bir patolojiyi gösterebilir.

Her nöbet sınıflandırması bir miktar belirsizlik içerir. Jeneralize veya fokal başlangıçtan emin olunamadığı durumlarda nöbetler bilinmeyen başlangıçlı kategorisinde sınıflandırılmalıdır.

Kombine jeneralize ve fokal epilepsi adı verilen yeni grupta tanı hastanın bu iki gruba ait nöbet tipinin kliniğe ya da EEG'ye yansımalarıyla konur. Dravet ve Lennox-Gastaut sendromları bu gruba örnek verilebilir. Nöbet anamnezinin sağlıklı alınmadığı ya da EEG çekiminin yapılamadığı durumlar ise bilinmeyen gruba alınır. Bu basamağın ardından, son aşamada; nöbet tipi, EEG bulguları ve görüntüleme bulgularıyla beraber epilepsi sendromu tanısına gidilir (19).



Şekil 2. Nöbet tipi sınıflandırması

Nöbetin başlangıç yaşı, epilepsi türünü belirlemede yardımcı olabilir (Tablo 1) (20).

Tablo 1. Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektroklinik sendromlar

Yenidoğan dönemi Selim ailesel yenidoğan epilepsisi Erken myoklonikensefolopati Ohtahara sendromu Hiperekspleksiya
Süt çocukluğu Süt çocuğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi West sendromu Süt çocuğunun myoklonik epilepsisi Selim süt çocukluğu epilepsisi Selim ailesel süt çocukluğu epilepsisi Dravet sendromu İlerleyici olmayan bozukluklardaki myoklonik ensefalopati
Çocukluk çağı Kızlarda mental geriliğin eşlik ettiği epilepsi Febril plus Panayiotopoulos sendromu Myoklonik atonik nöbetli epilepsi Çocukluk çağının iyi huylu santrotemporal dikenli epilepsisi Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi Myoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu
Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati Landau-kleffner sendromu Çocukluk çağı absans epilepsisi

<p>Ergenlik çağı-erişkinlik</p> <p>Juvenil absans epilepsi</p> <p>Juvenil myoklonik epilepsi</p> <p>Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetle olan epilepsi</p> <p>Progresif myoklonik epilepsi</p> <p>İşitsel özellikleri olan otozomal dominant epilepsi</p> <p>Diğer ailesel temporal lob epilepsileri</p>
<p>Yaşla ilişkisi daha az olan</p> <p>Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler</p> <p>Refleks epilepsiler</p>
<p>Cerrahi Sendromlar</p> <p>Hipokampal sklerozlu mezyal temporal lob epilepsisi</p> <p>Rasmussen sendromu</p> <p>Hipotalamik hemartoma eşlik eden jelastik nöbetler</p>
<p>Yapısal-metabolik nedenlere eşlik eden epilepsiler</p> <p>Kortikal gelişim malformasyonları</p> <p>N örokutan öz sendromlar</p> <p>Tümör, enfeksiyon, otoimmün/inflamasyon, travma, anjiyoma, perinatal sorunlar, hipoksik iskemik ensefalopati/intraventriküler hemoraji, inme, nörometabolik durumlar, nörodejeneratif durumlar ve diğerleri..</p>
<p>Nedeni bilinmeyen epilepsiler</p>
<p>Epilepsi türü olarak kabul edilmeyen nöbetler</p> <p>Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri</p> <p>Febril nöbetler</p>

2.1.5. Yavaş Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Spektrumu Hastalıkları

Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus elektroensefalografik bir terim olmasına rağmen epilepsi, davranış/kognitif fonksiyon bozukluğu, motor nörolojik semptomlardan oluşan klinik uzanımları da içermektedir. Karakteristik EEG bulgusu, uyku nonREM’de (non-rapid eye movement) sürekli diken dalga aktivitesidir.

Tıbbi yazındaki olgu örneklerine göre USDD-EE’nin başlangıç yaşı 3 ile 14 arasında değişmektedir; ortalama yaş 8 civarındadır. USDD-EE hastalıkları içinde olguların %80’inde

epilepsi nöbetleri gözlenirken, %25'inde ise ilk klinik belirti olarak nöropsikolojik yıkım görülmektedir.

Elektriksel status epileptikusun sona ermesi ile birlikte, ciddi olsun veya olmasın, epilepsi tüm olgularda hafifleme gösterir. İdiyopatik epilepsiler, ergenlik çağındaki hemen tüm olgularda nöbetlerin kaybolması ile şekillenen iyi huylu bir prognoza sahiptir. Bu hastalarda 15 yaşından sonra nöbetlerin gözlenmediği bildirilmiştir.

Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıklarının en önemli özelliği kognitif ve/veya davranışsal bozulmalardır. Bu durum hemen hemen tüm olgularda bir dereceye kadar da olsa saptanabilmektedir. Bozulmanın başlangıcı akut olabilir; nadiren de ilk bulgudur. Ancak daha sıklıkla ilerleyicidir. Nöropsikolojik tutulum selektif veya global olarak görülebilmektedir. Elektriksel status epileptikus sırasında, sürekli ve belirgin IQ düşüklüğü, konuşma bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, edinilmiş apraksi, edinilmiş frontal defisit, edinilmiş görsel agnozi, psikotik bozukluklar, otistik davranış kusurları bildirilmiştir. Bu bozuklukların paterni, hastadan hastaya, tahminen diken-dalga deşarjlarının yerleşimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Sonuç olarak, USDD-EE hastalıklarında görülen bu davranış ve kognitif değişiklikler, epilepsi nöbetlerinin kendilerinden çok daha fazla, EEG'deki odakla ve epileptojenik boşalımın yoluyla yansıyan anormal nöral aktivitenin yaygınlığı ile ilişkili görünmektedir.

Epilepsinin ya da EEG'de USDD-EE'nin sonlanmasından sonra, yukarıda özetlenen kognitif ve/veya davranışsal kusurlar belli oranlarda kalıcı olabilmektedir (21).

2.2. Febril Nöbetler

Febril nöbet genellikle 6 ay – 5 yaş arası daha önce afebril nöbet geçirmemiş çocuklarda akut semptomatik bir neden veya santral sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın ateşle birlikte görülen nöbetlerdir (22).

Febril nöbetler basit ve komplike olmak üzere 2 gruba ayrılır. Basit febril nöbetler daha sık görülür ve jeneralize, 15 dakikadan kısa süren, 24 saat içinde tekrarlamayan, nöbet sonrası postiktal bulgu gözlenmeyen nöbetler olarak tanımlanır. Komplike febril nöbetler ise fokal başlangıç, 15 dakikadan fazla sürmesi ve 24 saat için tekrarlaması özelliklerini taşır. Bu ayırım prognostik öneme sahiptir. Komplike febril nöbet geçiren hastalarda febril nöbetin tekrar ve epilepsi gelişim olasılıkları daha yüksektir (23,24).

Febril nöbetler çocuklarda görülen en sık nörolojik bozukluktur. Beş yaş öncesi görülme sıklığı %2-4 olup 12-18 ay arası pik yapar. Erkeklerde kızlardan 1,6 kat fazla görülür (25).

Bakteriyel enfeksiyonlardan ziyade viral enfeksiyonlarda febril nöbetlerin daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Virüslerden ise human herpesvirus 6 (HHV6) özellikle febril nöbetlerle ilişkili bulunmuştur (26-27).

Febril nöbetlerde çoğu durumda kesin kalıtım şekli bilinmese de genetik yatkınlık gözlemlenmektedir. Ateşli nöbet geçiren çocukların birinci derece akrabalarında (ebeveyn ve kardeşler) febril nöbet öyküsü veya riski yüzde 10-20 arasında verilmektedir. Ek olarak monozygotik ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek konkordans gösterilmiştir (28).

Febril nöbet tanısı klinik bir tanıdır. Ateş ve nöbet ile gelen bir hastada öncelikle santral sinir sistemi enfeksiyonunun dışlanması önemlidir. Lomber ponksiyon aşağıdaki koşullarda önerilir:

- a. Menenjal bulgu ve semptom varlığı ya da diğer klinik bulguların menenjit veya intrakraniyal enfeksiyon düşündürdüğü durumlarda (Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski's bulgusu),
- b. 6-12 ay arası çocuklarda özellikle Haemophilus influenzae tip b veya Streptococcus pneumoniae aşılı eksikse ya da aşılama durumu bilinmiyorsa,
- c. Antibiyotik kullanan hastada menenjit bulguları gizlenebileceği için ancak şuur değişikliği (postiktal uzun devam etmesi), uzamış nöbetler (febril status epileptikus), ateşli hastalığın ikinci gününden sonra ortaya çıkan nöbetler, komplike febril nöbet varlığında klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek lomber ponksiyona hasta özelinde karar verilir.

Basit febril nöbetlerden sonra, hiçbir tetkike gerek olmadığı gibi bilgisayarlı tomografi ya da MRG çekimi de gerekli değildir. Komplike febril nöbetlerde bile intrakraniyal patoloji saptanma insidansı oldukça düşük olarak bildirilmektedir. Bu nedenle acil kraniyal görüntüleme; anormal nörolojik muayene bulgusu, komplike febril nöbet (özellikle fokal, uzamış nöbette), kafa içi basınç artışı bulgusu ve status epileptikus varlığında önerilir (29, 30).

Nörolojik açıdan sağlıklı çocuklarda basit febril nöbet sonrası rutin EEG çekimi gerekli değildir. Kompleks febril nöbet sonrası EEG çekimi ise klinik karara bağlıdır. 24 saat içinde tekrarlayan ve fokal defisit bırakmayan jeneralize ateşli nöbette EEG gerekmezken uzamış, fokal özellikler içeren nöbet nörolojik takip ve EEG gerektirir (31).

2.3. Uyku Epilepsi İlişkisi

Özellikle EEG'nin yaygınlaşmasıyla uyku ve epilepsi arasındaki ilişki daha iyi anlaşılmıştır. Bu ilişki iki yönlü olup epilepsinin uyku bozukluğu yapıp uyku bozukluklarının da aynı şekilde epilepsiyi tetiklemesi şeklindedir (1).

Uyku sırasında nonREM ve REM olarak bilinen ve yaklaşık 90 dakika süren, tekrarlayıcı döngüler mevcuttur. Birçok araştırmacı jeneralize deşarjların ve klinik nöbetlerin nonREM uykuda olduğunu göstermiştir. Bu nedenle nonREM dönemi doğal bir epileptojenik etmen olarak düşünülebilir. Buna karşın özellikle temporal lob epilepsilerinde görüldüğü şekilde REM uykusu deşarjların epileptojenik bölgeden yayılmasını sınırlandırır. NonREM uykusunun bu aktive edici rolü talamokortikal yolakta artmış nöronal senkronizasyonla ilişkilendirilmiştir. Özellikle birtakım hastalıklarda uykuda artmış epileptik aktivitenin varlığı net olarak ortaya konmuştur. Uykuda sürekli diken-dalga aktivitesi sendromları bunun en tipik örneği olup bu durum Lennox-Gastaut sendromu, frontal lob epilepsileri ve çocukluk çağıının benign fokal epilepsisinde de gösterilmiştir (32).

Epilepsinin uyku üzerine etkisini ele almak gerekirse yetersiz veya inefektif uykunun epilepsi hastalarında nadir olmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeni nöbetin kendisinden, eşlik edebilecek uyku bozukluklarından ya da antiepileptiklerden kaynaklı olabilir. Bu durum bellek disfonksiyonu, günlük aktivitelerde belirgin fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesinde azalmayla sonuçlanabilir (33).

Uyku bozukluklarının tedavisi daha iyi bir yaşam kalitesinin yanında epileptik nöbetlerin kontrol altına alınmasını da kolaylaştırmaktadır (34).

2.4. Melatonin

2.4.1. Melatoninin Özellikleri

Melatonin temel olarak pinealositlerde triptofandan sentezlenir. Triptofan önce 5-hidroksitriptofan'a hidroksile olup daha sonra serotonine dekarboksile olur. Oluşan serotonin ise pineal bezde bulunan iki enzim ile melatonine dönüştürülür (35). Hormon pineal bezde depolanmadığından serumdaki konsantrasyonu pineal aktivite ile ilişkilidir (36).

Pineal bezden salgılanan temel hormon olan melatoninin ayrıca gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücrelerde de beslenme sonrası, özellikle triptofan alımından sonra da bir

miktar sentezlenerek dolaşıma geçtiği gösterilmiştir (37). Yarı ömrü 15 – 30 dk gibi kısa bir süredir (38).

Melatoninin üretim ve salınımı karanlıkla uyarılır, aydınlıkla baskılanır. Retinadan alınan ışık uyarısı hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla pineal glanda ulaşır. Gün ışığında retinal fotoreseptör hücreleri hiperpolarize olup nörepinefrin salınımını engeller. Bu da retinohipotalamik-pineal sistemin baskılanmasına ve çok az miktarda melatonin salınımına neden olur. Karanlıkta bu baskılanma ortadan kalkarak melatonin üretim ve salınımının artar. İnsanlarda melatonin düzeyindeki artış gün ışığının kaybolmasının hemen ardından başlayarak sabaha karşı 2 ila 4 arasında pik yapar, daha sonrasında düşüğe geçer. Serum melatonin düzeyleri ayrıca yaşa göre değişkenlik gösterir. Yaşamın ilk 3 ayında melatonin çok az miktarda sentezlenir. Sirkadiyan döngüye başlaması daha sonraki dönemde başlar (2).

Süt çocukluğu döneminde melatonin döngüsünün olgunlaşmasından sonra nokturnal melatonin üretimi 3-6 yaşlar arasında en konsantrasyona ulaşır ve erişkin düzeylere inene kadar %80 azalma gösterir (39).

Melatonin sirkadiyan döngüsünün yaşamın 3. ayından itibaren olduğu güncel çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca 3. aydan itibaren 6-8 saat süren nispeten daha uzun gece uykuları başlar (40).

Karaciğer dolaşımdaki melatoninin %90'ından fazlasını metabolize eder. Karaciğerde sitokrom CYP1A2'de 6-hidroksimelatonin'e dönüştürülür daha sonra bu metabolit idrarla atılır. Sitokrom CYP1A2 birçok ilacın metabolizmasında görev aldığı için ilaç kullanımı melatonin metabolizmasını etkiler. Örneğin sigara ve kafein alımı sitokromun etkinliğini arttırarak melatonin düzeylerini azaltır. Ayrıca antiepileptik olarak kullanılan barbitürat grubu ilaçların da bu sitokromu indüklediği bilinmektedir. Yine de endojen nokturnal düzeylere etkisi yoktur (41, 42).

2.4.2. Melatoninin Fizyolojik Rolü

Pineal glandın yaşamsal bir organ olmadığı bilindiği gibi melatonin hormonunun eksikliği ya da replasmanı, hormonun işleyişini gözlemlemede klinik olarak net bir fikir vermemektedir.

Chazot ve arkadaşları pinealektomili hastalarda gözlemedikleri bulguları kaydederek buna “*pinealoprive syndrome*” adını vermiştir. Bu sendrom temel olarak hemikraniyal baş ağrısı, unilateral orbital sefalalji ve görme bozukluğundan oluşur. Ayrıca öğleden sonraları olan uyku hali, duygudurum bozuklukları, görsel ve işitsel halüsinasyonlar ve konvülsiyonlar da kaydedilmiştir (43).

Vücuttaki temel fizyolojik fonksiyonlar (kan basıncının düzenlenmesi, immün yanıt, homeostaz vb.), hücre çoğalması ve biyokimyasal mekanizmalar (solunum zinciri, antioksidan savunma) sirkadiyan bir ritme sahiptir ve melatonin reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Melatonin, geceleri vücut sıcaklığının düşmesine katkı sağlar ve bu da kişide uyku isteğini artırır. Vücut sıcaklığındaki bu düşüş, periferik damarlarda bulunduğu bilinen melatonin reseptörlerinin uyarılmasıyla meydana gelen periferik vazodilatasyon sonucu olabilir (44).

2.4.3. Melatoninin Antioksidan Özelliği

Melatoninin, E vitamininden daha güçlü bir serbest radikal çözücüdür (45). Yüksek toksisiteye sahip hidroksil ve oksijen radikallerinin direkt olarak temizliğini sağlar ve bir prooksidatif enzim olan NO sentazı inhibe eder (46). Antioksidan etkinin yanında onkostatik, yani antitümöral etkisi de tanımlanmıştır. Bu etkisini tümör hücrelerine yönelik antiproliferatif, immünstimülatör etki ve antioksidan aktiviteyle göstermektedir (47).

2.4.4. Melatoninin Tedavideki Yeri

Melatonin, pozolojisi konusunda uzlaşma sağlanamaması ve yan etkilerinin tam olarak bilinmemesine rağmen bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (48-49). Uykuya dalmada güçlük ve gece uyanıklıkları pediatrik popülasyonun %20'sinde görülmektedir (50).

Birçok çalışma uyku saatinden 30-60 dakika önce melatonin alımının uykuya dalmayı hızlandırdığı ve gece uyanıklıklarını azalttığını göstermiştir (51). Ayrıca dikkat eksikliği hiperaktif bozukluk, duygudurum ve anksiyete bozukluğu, depresyon ve insomniada da yararlı olduğu gösterilmiştir (52).

Melatoninin birçok farklı tümör çeşidi üzerindeki onkostatik etkisi, hormonun bu hastalıkların tedavisinde kullanılmasının önünü açmıştır. Bazı insan tümör hücrelerinde büyümenin baskılanması in vitro gösterilmiştir. Bu etki antioksidan aktivite, apoptozun

uyarılması, tümör metabolizmasının düzenlenmesi, metastaz ve anjiogenezin baskılanması ile sağlanmaktadır. Melatonin ayrıca adjuvan terapi olarak destekleyici ve kematerapötiklerin ve radyasyonun yan etkilerini azaltmak üzere de kullanılabilir. Ayrıca meme, prostat, gastrik ve kolorektal kanserin önlenmesinde de iyi bir adaydır (53).

2.5. Epilepsi ve Melatonin

Melatoninin ilk kez 1974'te Anton Tay ve ark. tarafından farklı etiyojileri olan tedavi edilemeyen epileptik hastalarda klinik EEG paternlerini önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (54). Melatoninin antiepileptik etkisi için çeşitli açıklamalar vardır. Glutamat reseptörlerini inhibe etme ve GABA-benzodiazepin reseptörlerini güçlendirebilme özelliğinden ötürü nöroprotektif bir role sahip olduğu bilinmektedir (49). Melatonin ayrıca, nöbetler sırasında oluşan yüksek düzeyde toksik serbest radikalleri temizleyen bir antioksidan olarak da bilinir (55). Son olarak, uykusuz kalmanın epilepsiyi daha da şiddetlendiği bilinmektedir, bu nedenle uyku düzeni ve kalitesi daha iyi olan hastaların daha az nöbet geçirmesi beklenir (51).

Epilepsi tanılı çocuklarda melatoninin etkisini inceleyen birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar bazı çocuklarda melatonin tedavisinin önemli iyileşme sağladığı bazılarında ise tam tersi nöbet sıklığının artmasıyla sonuçlanmıştır. Sheldon ve arkadaşlarının nörolojik defisiti olan 6 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada melatonin tedavisi sonrası tüm hastaların uyku düzeninde iyileşme, fakat 4 hastanın nörolojik bulgularında kötüleşme ve nöbet sıklığında artış kaydetmiştir. Tedavinin kesilmesi ile nöbet aktivitesi bazal durumuna geri dönmüştür (56). Goldberg-Stern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise epilepsi nedeniyle takipli 10 hasta melatonin tedavisi ile 3 hafta takip edilmiş ve plasebo alan gruba göre diurnal nöbet sıklıklarında belirgin düşüş saptanmıştır (57).

Melatonin aynı zamanda valproat ve fenobarbital kullanan hastalarda adjuvan tedavi olarak denenmiş ve antikonvülsan dozlarında düşüş, dolayısıyla da yan etkilerinde azalma sağlanmıştır (55, 58).

Tüm bu sonuçlar melatoninin epilepsi üzerine etkisi üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Yöntem

Bu çalışma 2 ayrı çalışma grubu ve kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir.

- I. Birinci hasta grubu, Kasım 2017 – Kasım 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa (İÜC) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk acil polikliniklerine 08.00-22.00 saatleri arasında epileptik nöbet geçirme nedeniyle başvuran ya da servisteki izlemi sırasında nöbet geçirdiği gözlenen 98 çocuktan oluşmaktadır.
- II. İkinci hasta grubu, aynı tarihler arasında uykuyla ilişkisi olmayan birinci grubun aksine uyku ile sıkı ilişkisi olduğu bilinen USDD-EE tanılı 21 çocuk hastadan oluşmaktadır.
- III. Kontrol grubu ise genel polikliniğe başvuran nörolojik ve kronik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 9 ay - 18 yaş arası 137 çocuktan oluşmaktadır.

I. Birinci gruptaki hastaların seçim ölçütleri;

- a) Hastanın 9 ay 18 yaş arası olması,
- b) Epileptik nöbet tanısının, gerek ilk nöbet sırası gerekse ikinci yapılan kontrolünde öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilerek kesin olması,
- c) Epileptik nöbetin sabah 08.00 akşam 22.00 saatleri arasında uyanıklık anında geçirilmiş olması,
- d) Nöbet geçirdikten sonra ilk yarım saat içinde serum örneğinin ayrılmış olması,

Birinci gruptaki hastaları dışlama ölçütleri;

- a) 9 ayın altında olması (Henüz melatoninin sirkadiyen ritmi olgunlaşmadığı için),
- b) Epileptik nöbet konusunda tanının şüpheli olması, nöbet hakkında bilgilerin yetersiz olması, tanı ve sınıflandırma için gerekli laboratuvar tetkiklerinin (EEG, kraniyal görüntüleme, metabolik tetkik...) eksik olması,

- c) Nöbetin akşam 22.00 – sabah 08.00 arasında ya da uykuda geçirilmiş olması (Melatonin hormonunun bazal değerinin üzerine çıkarak bu saatler arasında değişken değerler gösterebilmesi nedeniyle),
- d) Nöbet geçirdikten sonraki yarım saat içinde serum örneğinin ayrılamamış olması (Melatoninin yarı ömrünün yarım saat gibi çok kısa olması nedeniyle)

Yukarıdaki kriterleri karşılayıp çalışmaya alınan hastalar farklı bir günde İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine tekrar çağrıldı. Geçirilen nöbetin özellikleri tekrar sorgulandı. Nöbet ve epilepsi sınıflandırması için gerekli öykü, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri, nörolojik muayene bulguları tekrarlanarak not edildi. Gereklilik halinde ek tetkikler istendi. Melatoninin bazal düzeyini değerlendirmek amacıyla aynı gün sabah 9.00-12.00 saatleri arasında tekrar kanları alınarak serum örnekleri saklandı. Tüm hastalara uyanıklık – uyku EEG’si çekilmesi planlandı. Ancak 7 hastada EEG çekimi yapılamadı ve bazal melatonin düzeyi alınamadı. Bunun dışında 2 hastada da yalnız uyanıklık EEG’si çekilebildiğinden bu hastaların EEG bulguları istatistiksel verilere eklenmedi.

3.1.1. Tanılarına göre gruplandırma

Bu grup hastalar tanılarına göre 3 gruba ayrıldı.

1. Febril Nöbet Hasta Grubu: 9 ay üstündeki bu hastalarda daha önce afebril nöbet geçirmemiş, santral sinir sistemi enfeksiyonu ve akut semptomatik neden olmadan rektal 38 derece üstü ateş ile görülen 6 yaş altı hastaları kapsamaktadır.
2. Epilepsi Hasta Grubu: En az 24 saat ara olmak üzere 2 veya daha fazla tetiklenmemiş nöbeti görülen ve epilepsi tanısı alan hastaları kapsamaktadır.
3. Tek nöbet geçiren Hasta Grubu: Akut semptomatik nöbet geçiren veya çalışma sırasında ilk afebril nöbeti gözlenen ve izlemleri sırasında nöbeti tekrarlamayıp; EEG, gerekli görülen hastalarda yapılan kraniyal görüntüleme, ileri metabolik tetkikleri normal saptanan hasta grubunu kapsamaktadır. Aslında bu grup afebril epileptik nöbet geçirmiş febril nöbet veya henüz epilepsi- epileptik sendrom tanısı konmamış tüm diğer nöbetler için oluşturulmuştur.

3.1.2. Semiyolojiye göre nöbet tiplerinin gruplandırılması

ILAE 2017 sınıflandırmasına göre nöbet tipleri 3 gruba ayrıldı (18).

1. Fokal Nöbet
2. Jeneralize Nöbet
3. Bilinmeyen

3.1.3. Nöbet sürelerine göre gruplandırma

Nöbeti gören hekim ve/veya hasta yakını sorgulanarak; nöbet süresi 1 dakika ve altı, 1-5 dakika arası, 5-10 dakika arası ve 10 dakika ve üstü olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

3.1.4. Etiyolojiye göre gruplandırma

Epilepsi tanılı hastaların etiyojilerine yönelik yapılan kraniyal görüntüleme, metabolik ve genetik tetkikleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Sonuçlar değerlendirilerek ve eksikler varsa tamamlanarak etiyojik sınıflandırma yapıldı. Akut semptomatik nöbetler için acil servisteki laboratuvar tetkikleri değerlendirildi.

1. Febril Nöbet (F); yukarıda tanımlanmıştır.
2. Akut Semptomatik (AS); metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve de inflamatuvar nedenlerle gerçekleşmiş akut santral sinir sistemi hasarı ile yakından ilişkili tetiklenmiş ge çici nöbet olarak kabul edildi.
3. Uzak Semptomatik (US); Epileptik nöbete eğilimi arttırdığı bilinen santral sinir sistemi veya sistemik bir hasardan 7 gün veya daha sonra gelişen nöbetlerle karakterize olup; bu gruba hipoksik iskemik ensefalopati sekelli, altta yatan vasküler, metabolik neden veya santral malformasyon saptanan hastalar alındı.
4. Kriptojenik (K); kraniyal görüntülemesi ve metabolik tetkikleri normal saptanan muhtemelen genetik kökenli epilepsi hastaları dahil edildi.
5. Etiyolojisi Bilinmeyen; Çeşitli nedenlerle etiyolojisi belirlenemeyen hastaları kapsamaktadır.

3.1.5. EEG bulgularına göre gruplandırma

Hastalar EEG bulgularındaki epileptik aktiviteye göre 3 gruba ayrıldı.

1. Birinci grup EEG de epileptik aktivite gözlenmeyen çocuklardan oluşturuldu,
2. İkinci grupta fokal ya da jeneralize epileptik aktivite gözlenen çocuklar yer aldı,

3. Üçüncü grup multipl nöronal hipereksitabilite, hipsaritmi, “burst-supresyon paterni” gibi ağır epileptik aktivite saptanan grup olarak ayrıldı.

3.1.6. Tedaviye göre gruplama

İkiden fazla uygun antiepileptik ilacı yeterli süre ve dozda kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan hastalar tedaviye dirençli kabul edildi. Hastalar tedaviye dirençli olup olmamalarına göre 2 gruba ayrıldı.

Benzodiazepin ve barbitürat grubu antiepileptiklerin, melatonin metabolizması üzerinde rolü olan sitokromu (CYP1A2) indükleyici etkisi olduğundan, melatonin hormonunun seviyesini düşürebileceği tartışılmaktadır (41). Bu nedenle, çalışmamızda bu grup antiepileptikleri kullanan ve kullanmayan hasta grupları oluşturularak ilaçların melatonin düzeyine etkisinin görülmesi planlanmıştır.

- II. İkinci gruptaki hastalar serum alındığı sırada aşağıda tanımlanan USDD-EE kriterlerini karşılayan çocuklardan oluşturuldu. Bu hastaların bazal melatonin seviyelerinin ölçümü için en az 24 saattir nöbet geçirmemiş olduğu dönemde sabah 09.00-12.00 arasında serum örnekleri ayrıldı.

Çalışmamıza aşağıdaki bulguların hepsini kapsayan hastalar USDD-EE tanısı ile dahil edilmiştir.

1. En az 1 epileptik nöbet varlığı,
2. Kognitif, davranışsal ve psikiyatrik fonksiyonlarda gerileme,
3. En az 1 saatlik nonREM dönemine ait EEG’de uyanıklığa göre diken dalga aktivitesinde artış,
4. NonREM döneminde jeneralize, diffüz veya tek hemisferde hesaplanan diken dalga indeksinin >%85 olması

- III. Kontrol grubuna alınan çocuklardan melatonin düzeyinin bazal değerinde olduğu sabah saatlerinde melatonin seviyesi ölçümü için serum örnekleri ayrıldı.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Melatonin düzeyi venöz yoldan alınan kan örneklerinden çalışıldı. Tüm örnekler santrifüj edilerek -80° derecede saklandı. Toplanan örnekler daha sonra toplu bir şekilde ELISA yöntemiyle Elabscience® human kits ile çalışıldı.

Çalışmaya alınan her 2 hasta grubundan 9 hasta hariç tümüne kliniğimizde en az 1 kez uyanıklık ve uyku EEG'si çekildi. EEG çekiminin süresi en az 1 saat olup nonREM 1. ve 2. evreleri kapsadı Uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi kullanıldı.

Nöbet geçiren hastalarda ve USDD-EE hastalarında bazal melatonin seviyesinin değerlendirilmesi için her iki hasta grubu ve kontrol grubunda ölçülen melatonin seviyelerinin ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Nöbet geçiren hastalarda nöbet sırasında melatonin seviyesinde etkilenme varlığını araştırmak için 1. grup hastaların nöbet sırasındaki ve bazal düzeydeki serum melatonin ortalamaları karşılaştırıldı.

Nöbet geçiren 1. hasta grubunda, bazal ve nöbet sırasındaki melatonin seviyesini etkileyebilecek birtakım parametrelerin araştırılması planlandı. Bu parametreler için daha önce yukarıda bahsedildiği gibi tanı, nöbet tipi, süresi, etiyoloji, EEG ve tedavilere göre alt gruplar oluşturuldu. Oluşturulan bu gruplardaki hastalara ait bazal dönemde ve nöbet sırasında ölçülen serum melatonin düzeylerinin ortalamaları karşılaştırıldı. Ayrıca tüm alt gruplar ile kontrol grubunun bazal melatonin seviye ortalamaları karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli veriler ortalama ±standart sapma/ ortanca (minimum-maksimum) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İki grup arasında ortalamaların karşılaştırmasında Mann-Whitney u ve Wilcoxon testi kullanıldı. İki'den fazla grubun ortalamaların karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi, post hoc ikili karşılaştırmalarda Dunn Testi kullanıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenler arasında ilişki korelasyon katsayısı için Spearman testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

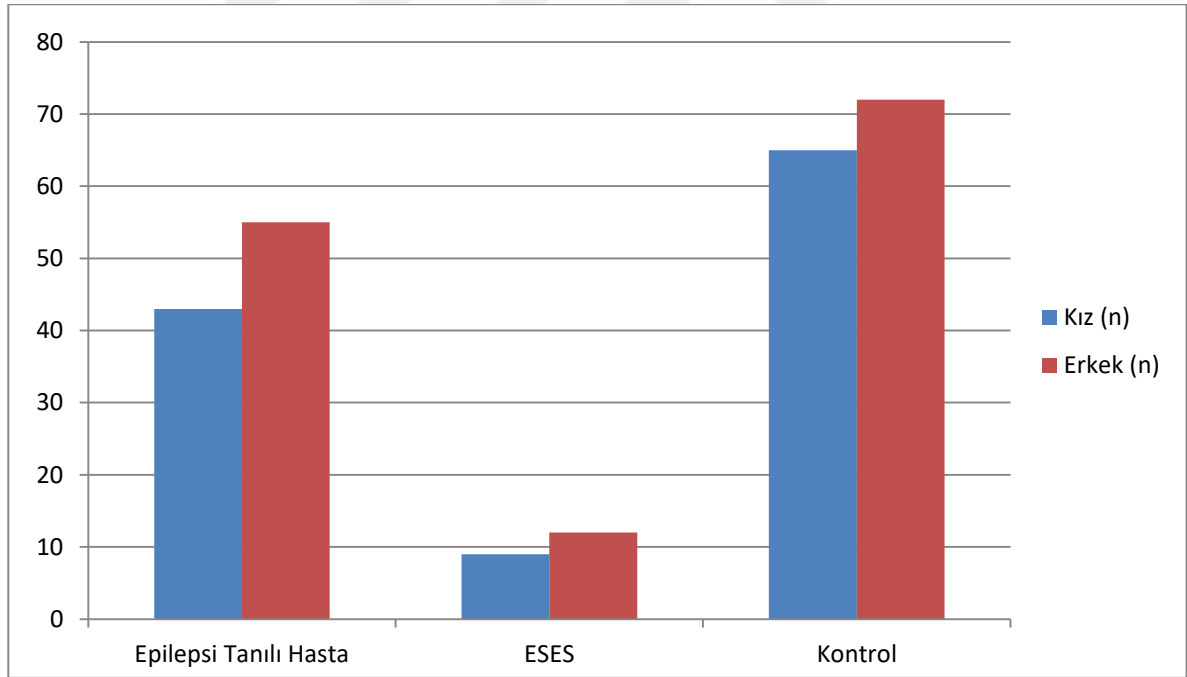
Çalışmaya alınan tüm çocukların velilerinden aydınlatılmış onam alınmış olup etik kurul onayı T.C. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (04/10/2017-368439).

4. BULGULAR

Çalışmaya nöbet geçirme nedeniyle başvuran ya da servisteki izlemi sırasında nöbet geçirdiği gözlenen 98 hasta, USDD-EE tanısıyla takipli 21 hasta ve 137 sağlıklı çocuk olmak üzere toplamda 256 katılımcı dahil edildi.

Katılımcıların % 45,7'si (n=117) kız ve % 54,3'ü (n=139) erkekti. Yaşları 18 yaş altında olan tüm olguların yaş ortalaması 7,06 yıldır. Birinci çalışma grubunda 98 olgunun yaş ortalaması $5,47 \pm 4,25$ yıl, 2. çalışma grubu olan USDD-EE tanılı 21 katılımcının yaş ortalaması $7,79 \pm 2,01$ yıl ve kontrol grubundaki 137 olgunun yaş ortalaması $8,08 \pm 5,04$ yıldır.

Olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında 1. hasta grubunda ki katılımcıların % 43,88'i (n=43) kız, % 56,12'si (n=55) erkek, 2. Hasta grubu USDD-EE olan katılımcıların % 42,86'sı (n=9) kız, % 57,14'ü (n=12) erkekti. Kontrol grubundaki katılımcıların ise %47,45'i (n=65) kız ve % 52,55'i (n=72) erkekti.



Şekil 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Birinci hasta grubundaki hastaların tanılarının %31,63'ü (n=31) febril nöbet, % 9,18'i (n=9) tek nöbet ve % 59,18'i (n=58) epilepsiydi.

Tablo 2. Birinci hasta grubunun tanıya göre sınıflandırılması

Tanı	n	% (yüzde)
Epilepsi	58	59,18
Febril Nöbet	31	31,63
Tek Nöbet	9	9,18
Total	98	100,00

Birinci hasta grubu fokal ve jeneralize nöbet özelliklerine göre gruplandırıldığında % 80,61'i (n=79) jeneralize, %19,39'u (n=19) fokal nöbet özelliği taşımaktaydı.

Tablo 3. Birinci hasta grubunun semiyolojik sınıflandırılması

Semiyoloji	N	%(yüzde)
Fokal	19	19,39
Jeneralize	79	80,61
Total	98	100,00

Birinci hasta grubundaki olguların nöbet süresine bakıldığında %21,51'i (n=20) 1 dakikadan az, %60,22'si (n=56) 1-5 dakika arasında, %11,83'ü (n=11) 5-10 dakika arasında, %6,45'i (n=6) 10 dakikadan fazla süre nöbet geçirmiştir.

Tablo 4. Birinci hasta grubunun nöbet süresine göre sınıflandırılması

Nöbet süresi	N	%(yüzde)
1 dk ve altı	20	21,51
1-5 dk	56	60,22
5-10 dk	11	11,83
10 dk ve üstü	6	6,45
Total	93	100,00

Birinci hasta grubunu etiyolojik olarak gruplandırıldığında %10'u (n=9) akut semptomatik, %25'i (n=22) uzak semptomatik, %34'ü (n=30) kriptojenik, %30'u (n=26) febril nöbet özelliğindedi. Etiyolojisi bilinmeyen hastalar (n=11) grubun %11,22'sini oluşturup istatistiksel hesaplamalara dahil edilmedi.

Tablo 5. Birinci hasta grubunun etiyojolojiye göre sınıflandırılması

Etiyoloji	N	%(yüzde)
Akut semptomatik Nöbet	9	9,18
Uzak semptomatik Nöbet	22	22,44
Kriptojenik Nöbet	30	30,61
Febril Nöbet	26	26,53
Etiyolojisi bilinmeyen	11	11,22
Total	98	100,00

Birinci hasta grubundaki olguların %51,14'ünün (n=45) EEG'si normal (birinci grup), %29,55'inin (n=26) EEG'sinde fokal ya da jeneralize (ikinci grup), %19,32'sinin (n=17) EEG'sinde multipl nöronal hipereksitabilite, hipsaritmi, ağır epileptik aktivite bulguları (üçüncü grup) saptanmıştır.

Tablo 6. Birinci hasta grubunun EEG bulgularına göre sınıflandırması

EEG	n	%(yüzde)
Birinci grup	45	51,14
İkinci grup	26	29,55
Üçüncü grup	17	19,32
Total	88	100,00

Birinci hasta grubundaki %10,2 (n=10) hastanın dirençli epilepsisi mevcut iken, %89,8'inin (n=88) dirençli epilepsisi yoktu.

Tablo 7. Birinci hasta grubundaki epilepsinin tedaviye yanıt açısından gruplandırması

Dirençli epilepsi	n	%(yüzde)
Yok	88	89,80
Var	10	10,20
Total	98	100,00

Birinci hasta grubunda %11,22 (n=11) olguda benzodiazepin veya barbitürat grubu ilaç kullanımı varken, %88,78 (n=87) olguda bu ilaçların kullanımı yoktu.

Tablo 8. Birinci hasta grubunda benzodiazepin ya da barbitürat grubu ilacı kullanımı

Benzodiazepin veya barbitürat kullanımı	n	%(yüzde)
Yok	87	88,78
Var	11	11,22
Total	98	100,00

Hasta olgulardan nöbet sonrası ilk yarım saat içinde alınan kanlardan çalışılan serum melatonin düzeyi ortalaması 107,73 pg/mL olarak ölçülmüştür. Aynı hastalardan nöbet geçirmediği diğer bir gün bakılan kontrol melatonin düzeyi ortalaması 132,13 pg/mL, kontrol grubundan melatoninin bazal seyir izlediği gündüz saatlerinde çalışılan melatonin düzeyi ortalaması 151,65 pg/mL ve USDD-EE bulgusu olan gruptaki melatonin düzeyi ortalaması 94,60 pg/mL olarak ölçülmüştür.

Tablo 9. Olguların nöbet sonrası ve bazal melatonin düzeyleri

Ölçüm zamanı	Grup	n	Ortalama	±Std. D	Median	Min	Max
Nöbet sonrası	1 grup (Epileptik nöbet)	98	107,73	89,12	82,33	20,04	436,00
Bazal dönemde	1. grup (Epileptik nöbet)	91	132,13	183,43	85,53	17,45	1352,94
	2. grup (USDD-EE)	21	94,60	78,85	76,30	40,64	420,77
	3. grup (sağlam)	137	151,65	102,51	135,00	25,11	993,00

Çalışma grupları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunun %52'si (n=72) erkeklerden, %56'i (n=65) kızlardan, birinci hasta grubunun %40'ı (n=55) erkeklerden, %37'si (n=43) kızlardan, ikinci grubun (USDD-EE) %9'u (n=12) erkeklerden ve %8'i (n=9) kızlardan oluşmaktaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,832).

Tablo 10. Olgu gruplarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Kontrol n(%)	Hasta n(%)	USDD-EE n(%)	Total n(%)	p *
Erkek	72 (%52)	55(%40)	12(%9)	139(%100)	0,832
Kız	65(%56)	43(%37)	9(%8)	117(%100)	
Total	137(%54)	98(%38)	21(%8)	256(%100)	

*Ki-kare

Olguların melatonin kontrol ve nöbet sırasındaki düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında, nöbet sonrasında erkeklerdeki melatonin düzeyi ortalaması 104,65 pg/mL, kızlarda 111,67 pg/mL ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,311). Bazal melatonin düzeyi ortalaması erkeklerde 140,07 pg/mL, kızlarda 139,29 pg/mL ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,401).

Tablo 11. Melatonin bazal ve nöbet sonrası düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet	n	Ortalama	±Std. D	Median	Min	Max	p*
Melatonin nöbet	Erkek	55	104,65	73,08	87,24	20,04	400,00	0,311
	Kız	43	111,67	106,99	80,71	28,86	436,00	
Melatonin bazal	Erkek	133	140,07	132,60	111,96	37,28	1352,94	0,401
	Kız	116	139,29	142,28	100,16	17,45	1088,24	

* Mann -Whitney U

Olgu gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırıldığında 1. grubun yaş ortalaması 5,47, 2. grubun (USDD-EE) yaş ortalaması 7,79 yıl, 3. grubun (sağlam) yaş ortalaması 8,08 yıl olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<001). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu bu farkın birinci grup ve kontrol grubu arasında olduğu bulunmuştur (p<001).

Tablo 12, 13 ve 14. Olgu gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Yaş	n	Ortalama	±Std. D	Median	Min	Max	p *
Kontrol	137,0	8,08	5,04	8,42	0,75	17,83	<0,001
Birinci hasta grubu	98,00	5,47	4,25	4,13	0,75	15,25	
USDD-EE	21,00	7,79	2,01	7,00	4,75	11,25	

* Kruskal Wallis

Grup	p *
Birinci hasta grubu-Kontrol	<0,001
Birinci hasta grubu-USDD-EE	0,055
Kontrol-USDD-EE	1,000

*Dunn Testi

Yapılan univariate analizde üçüncü grupta (sağlam) yaşın melatonin değeri üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir [F(1,245) p=0,695]. Bu nedenle hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamalarının farklı olmasının bir önemi yoktur.

Değişkenler	df	F	p*
Yaş	1	,198	,657

p * Univariate Analiz (Adjusted R Squared = ,003)

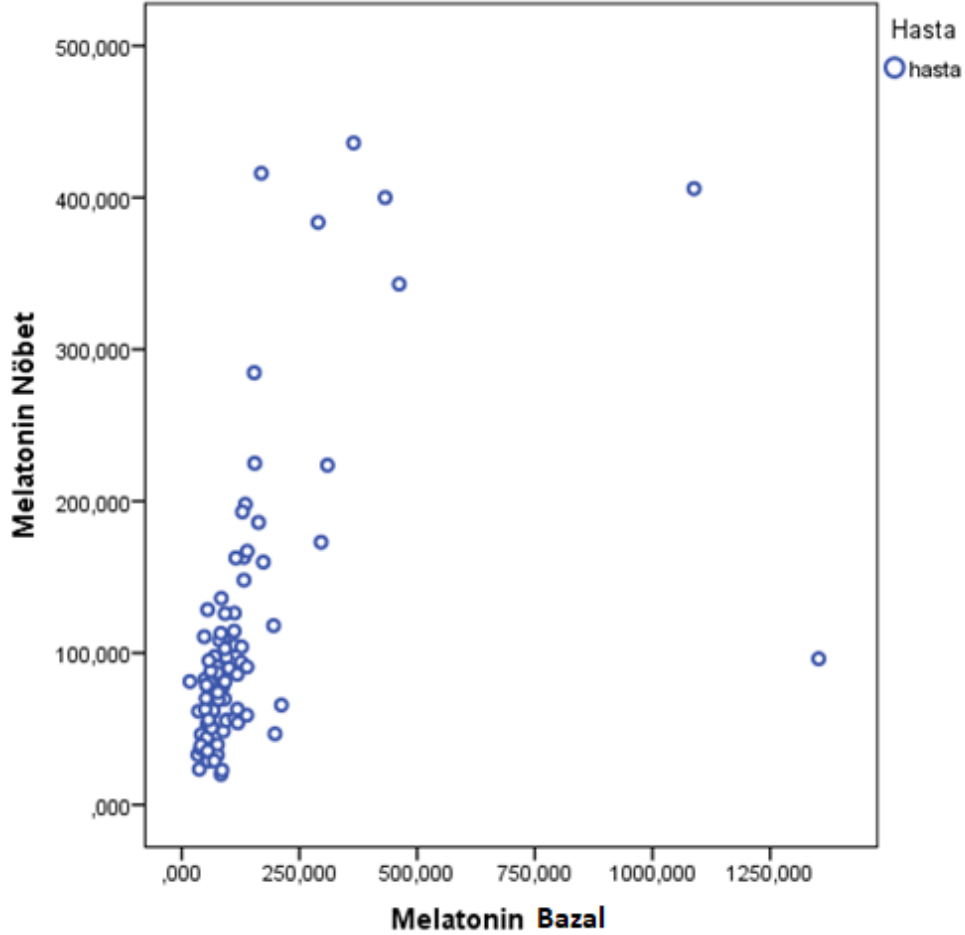
Birinci hasta grubunda yer alan olguların nöbet sonrası ve bazal melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında nöbet sonrasındaki melatonin düzeyi ortalaması 107,73 pg/mL ve bazal melatonin düzeyi ortalaması 132,13 pg/mL saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,396).

Tablo 15. Birinci grubunun nöbet sonrası ve bazal melatonin düzeylerinin karşılaştırması

Hasta Grubu	N	Ort	±Std. D	Median	Min	Max	p*
Melatonin nöbet	98	107,73	89,12	82,33	20,04	436,00	0,396
Melatonin bazal	91	132,13	183,43	85,53	17,45	1352,94	

*Willcoxon Testi

Bazal melatonin düzeyi ile nöbet sonrasında ölçülen melatonin düzeyi arasında Spearman korelasyon analizi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bazal melatonin düzeyi arttıkça nöbet sonrasındaki melatonin düzeyi de artmaktadır (Rho=0,643) (p<0,001).



Şekil 4. Nöbet sonrası melatonin ve bazal melatonin düzeyleri arasındaki korelasyon

Çalışma grupları arasında bazal melatonin düzeyleri ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunda 151,65 pg/mL, birinci hasta grubunda 132,13 pg/mL ve USDD-EE grubunda 94,60 pg/mL olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda bu farkın USDD-EE-kontrol grubu (p<0,001) ve birinci hasta grubu-kontrol grubu (p<0,001) arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 16 ve 17. Çalışma grupları arasında bazal melatonin düzeyi karşılaştırması

Melatonin Kontrol	n	Ortalama	±Std. D	Median	Min	Max	p*
Kontrol	137	151,65	102,51	135,00	25,11	993,00	<0,001
Birinci hasta grubu	91	132,13	183,43	85,53	17,45	1352,94	
USDD-EE	21	94,60	78,85	76,30	40,64	420,77	

* Kruskal Wallis

Gruplar	p*
USDD-EE-Birinci hasta grubu	0,796
USDD-EE-Kontrol	<0,001
Birinci hasta grubu-Kontrol	<0,001

*Dunn Testi

Nöbet tanısına göre ayrılan gruplarda bazal melatonin düzeyi ortalaması febril nöbet grubunda 142,98 pg/mL, tek nöbet grubunda 89,84 pg/mL ve epilepsi grubunda 132,66 pg/mL olarak ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,178). Nöbet sonrası melatonin düzeyi ortalamaları febril nöbet grubunda 86,33 pg/mL, tek nöbet grubunda 82,45 pg/mL ve epilepsi grubunda 123,09 pg/mL olarak ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,144). Melatoninin değişim düzeyi ortalaması incelendiğinde febril grupta bu değer %-11,46, tek nöbet grubunda %16,91 ve epilepsi grubunda %8,60 olarak ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,209).

Tablo 18. Taniya göre ayrılan grupların melatonin düzeylerinin karşılaştırması

Melatonin								
Düzeyi	Nöbet	N	Ortalama	Std. D	Median	Min	Max	*p
Bazal melatonin	Febril nöbet	28	142,98	243,05	84,77	50,13	1352,94	0,178
	Tek nöbet	7	89,84	92,91	57,00	34,00	296,00	
	Epilepsi	57	132,66	156,24	89,00	17,45	1088,24	
Nöbet sonrası								
melatonin	Febril nöbet	31	86,33	66,83	69,63	22,72	383,66	0,144
	Tek nöbet	9	82,45	42,19	74,00	33,00	173,00	
	Epilepsi	58	123,09	101,61	92,50	20,04	436,00	
Melatonin								
değişim	Febril nöbet	28	-11,46	51,42	-23,92	92,89	133,71	0,209
	Tek nöbet	7	16,91	63,66	-1,75	45,15	131,02	
	Epilepsi	56	8,60	62,67	-2,87	75,90	365,29	

*Kruskal-Wallis

Melatonin değişim: Nöbet sırasındaki melatoninin normal zamandakine göre artış veya azalış yüzdesini göstermektedir.

Bazal melatonin düzeylerinin her alt grup için ayrı ayrı kontrol grubu arasındaki ilişkisi incelendiğinde melatonin düzeyi ortalamaları febril nöbet grubunda 142,98 pg/mL, tek nöbet grubunda 89,84 pg/mL ve epilepsi grubunda 132,66 pg/mL, kontrol grubunda 151,65 pg/mL olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda bu farkın febril nöbet-kontrol ($p = 0,004$), epilepsi-kontrol ($p < 0,001$), tek nöbet-kontrol ($p = 0,015$) gruplarında olduğu saptanmıştır.

Tablo 19 ve 20. Bazal melatonin düzeylerinin taniya göre ayrılan her alt grup için ayrı ayrı kontrol grubu arasındaki ilişkisi

	n	Ortalama	Std. D	Median	Minimum	Maximum	p*
Kontrol	137	151,65	102,51	135,00	25,11	993,00	<0,001
Epilepsi	56	131,99	157,57	88,50	17,45	1088,24	
Febril nöbet	28	142,98	243,05	84,77	50,13	1352,94	
Tek nöbet	7	89,84	92,91	57,00	34,00	296,00	

*Kruskal-Wallis

İkili karşılaştırmalar	p*
Tek nöbet-Febril nöbet	1
Tek nöbet-Epilepsi	0,954
Tek nöbet-Kontrol	0,015
Febril nöbet-Epilepsi	1
Febril nöbet-Sağlam	0,004
Epilepsi-Sağlam	0,001

* Dunn Testi

Nöbet semiyolojisine göre yapılan grupta bazal melatonin düzeyi ortalaması 84,31 pg/mL, nöbet sonrası melatonin düzeyi ortalaması 99,95 pg/mL olarak ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,360). Jeneralize nöbet grubunda bazal melatonin düzeyi ortalaması 143,92 pg/mL, nöbet sonrası melatonin düzeyi ortalaması 109,90 pg/mL olarak ölçülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,162).

Tablo 21. Fokal ve jeneralize nöbet gruplarında bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Grup		n	Ort	Std. D	Median	Min	Max	*p
Fokal	Melatonin bazal	18	84,31	43,94	64,91	34,00	163,00	0,360
	Melatonin nöbet sonrası	19	99,95	66,30	81,20	33,00	284,65	
Jeneralize	Melatonin bazal	73	143,92	202,21	88,00	17,45	1352,94	0,162
	Melatonin nöbet sonrası	79	109,60	94,04	85,00	20,04	436,00	

*Wilcoxon Testi

Fokal ve jeneralize nöbet grubu arasında yapılan karşılaştırmada nöbet sonrası melatonin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,871). Bu iki grubun bazal melatonin düzeyleri birbiriyle karşılaştırıldığında yine anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,871).

Tablo 22. Fokal ve jeneralize nöbet gruplarının bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılması

	Grup	n	Ortalama	Std. D	Median	Min	Max	*p
Melatonin bazal	Fokal	18,00	84,31	43,94	64,91	34,00	163,00	0,101
	Jeneralize	73,00	143,92	202,21	88,00	17,45	1352,94	
Melatonin nöbet	Fokal	19,00	99,95	66,30	81,20	33,00	284,65	0,871
	Jeneralize	79,00	109,60	94,04	85,00	20,04	436,00	

* Mann- Whitney Testi

Fokal ve jeneralize nöbet gruplarının bazal melatonin düzeyleri ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu farkın hem fokal nöbet-kontrol grubu ($p<0,001$), hem de jeneralize nöbet-kontrol grubu arasında olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 23 ve 24. Fokal ve jeneralize nöbet gruplarının bazal melatonin seviyesinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Grup	n	Ortalama	Std. D	Median	Min	Max	*p
Melatonin bazal	Kontrol	137	151,65	102,51	135,00	25,11	993,00	<0,001
	Fokal	18	84,31	43,94	64,91	34,00	163,00	
	Jeneralize	73	143,92	202,21	88,00	17,45	1352,94	

*Kruskal Wallis

Gruplar	*p
Fokal-Jeneralize	0,477
Fokal-Kontrol	<0,001
Jeneralize-Kontrol	<0,001

*Dunn Testi

Nöbet süresine göre bazal melatonin düzeyi ortalaması 1 dakikadan kısa süren grupta 106,73 pg/mL, 1-5 dakika arası sürenlerde 153,17 pg/mL, 5-10 dakika arası sürenlerde 108,40 pg/mL ve 10 dakikadan fazla sürenlerde 111,22 pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,388).

Nöbet sonrası melatonin düzeyi ortalaması 1 dakikadan kısa süren grupta 117,58 pg/mL, 1-5 dakika arası sürenlerde 110,65 pg/mL, 5-10 dakika arası sürenlerde 90,75 pg/mL ve 10 dakikadan fazla sürenlerde 99,45 pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,312).

Melatonin değişim ortalaması 1 dakikadan kısa süren grupta 14,95, 1-5 dakika arası sürenlerde 3,11, 5-10 dakika arası sürenlerde -15,54 ve 10 dakikadan fazla sürenlerde pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,156).

Tablo 25. Nöbet süresine göre ayrılan gruplarda bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeyi karşılaştırması

	Nöbet süresi	n	Ortalama	Std. D	Med	Min	Max	*p
Melatonin bazal	1 dk'dan az	19	106,73	93,89	76,03	50,13	462,00	0,388
	1-5 dk	51	153,17	229,69	92,00	17,45	1352,94	
	5-10 dk	11	108,40	112,22	75,78	37,28	432,00	
	10 dk'dan fazla	5	111,22	112,39	57,71	40,00	309,41	
Melatonin nöbet sonrası	1 dk'dan az	20	117,58	100,89	79,85	31,13	416,00	0,312
	1-5 dk	56	110,65	87,37	87,12	20,04	436,00	
	5-10 dk	11	90,75	110,00	42,69	22,72	400,00	
	10 dk'dan fazla	6	99,45	65,68	88,48	37,00	223,72	
Melatonin değişim	1 dk'dan az	19	14,95	44,51	14,11	-56,95	146,15	0,156
	1-5 dk	51	3,11	69,20	-3,90	-92,89	365,29	
	5-10 dk	11	-15,54	54,58	-27,29	-73,44	131,02	
	10 dk'dan fazla	5	7,92	34,74	-1,75	-27,69	64,58	

Melatonin değişim: Nöbet sırasındaki melatoninin normal zamandakine göre artış veya azalış yüzdesini göstermektedir. *Kruskal-Wallis

Etiyolojiye göre ayrılan gruplarda nöbet sonrası ve bazal melatonin düzeyleri ortalaması karşılaştırıldığında US grubunda nöbet sonrasında ölçülen melatonin düzeyi ortalaması 177,52 pg/mL, bazal melatonin düzeyi ortalaması ise 193,28 pg/mL olup bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,271). K grubunda nöbet sonrasında ölçülen melatonin düzeyi 85,24 pg/mL, bazal melatonin düzeyi ortalaması ise 98,28 pg/mL olup bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,098). F grubunda nöbet sonrasında ölçülen melatonin düzeyi ortalaması 89,62 pg/mL, bazal melatonin düzeyi ortalaması ise 152,22 pg/mL olup bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,211). AS grubunda nöbet sonrasında ölçülen melatonin düzeyi ortalaması 90,06 pg/mL, bazal melatonin düzeyi ortalaması ise 77,19 pg/mL olup bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,214).

Tablo 26. Etiyolojiye göre ayrılan her bir alt grupta bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeyi karşılaştırması

	Etiyoloji	n	Ortalama	Std. D	Median	Min	Max	p *
Melatonin Nöbet	US	22	177,52	130,17	143,06	37,00	436,00	0,271
Melatonin Bazal	US	20	193,28	235,94	132,00	40,00	1088,24	
Melatonin Nöbet	K	30	85,24	66,84	71,35	20,04	343,00	0,098
Melatonin Bazal	K	30	98,28	78,83	81,14	37,28	462,00	
Melatonin Nöbet	F	26	89,62	71,27	74,18	22,72	383,66	0,211
Melatonin Bazal	F	25	152,22	256,16	91,04	50,13	1352,94	
Melatonin Nöbet	AS	9	90,06	22,28	90,80	56,00	126,00	0,214
Melatonin Bazal	AS	9	77,19	36,02	77,00	17,45	138,46	

* Willcoxon Testi, US: Uzak semptomatik, K: Kriptojenik, F: Febril, AS: Akut semptomatik

Etiyoloji grupları arasında bazal ve nöbet sonrasındaki melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında; bazal melatonin düzeyi US grubunda 193,28 pg/mL, K grubunda 98,28 pg/mL, F grubunda 152,22 pg/mL, AS grubunda 77,19 pg/mL olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,106). Nöbet sonrası melatonin düzeyi US grubunda 177,52 pg/mL, K grubunda 85,24 pg/mL; F grubunda 89,62 pg/mL; AS grubunda 90,06 pg/mL olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda anlamlı çıkan farkın K ile US (p=0,005) ve F ile US (p=0,020) grupları arasında olduğu bulunmuştur.

Tablo 27 ve 28. Bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeyleri için etiyojolojiye göre ayrılan grupların kendi içinde karşılaştırması

	Etiyoloji	n	Ort	Std. D	Median	Min	Max	p*
Melatonin nöbet sonrası	US	22	177,52	130,1	143,06	37,00	436,00	0,004
	K	30	85,24	66,84	71,35	20,04	343,00	
	F	26	89,62	71,27	74,18	22,72	383,66	
	AS	9	90,06	22,28	90,80	56,00	126,00	
Melatonin bazal	US	20	193,28	235,94	132,00	40,00	1088,24	0,106
	K	30	98,28	78,83	81,14	37,28	462,00	
	F	25	152,22	256,16	91,04	50,13	1352,94	
	AS	9	77,19	36,02	77,00	17,45	138,46	

* Kruskal-Wallis, US: Uzak semptomatik, K: Kriptojenik, F: Febril, AS: Akut semptomatik

İkili karşılaştırmalar	p*
K-F	1,000
K-AS	1,000
K-US	0,005
F-AS	1,000
F-US	0,020
AS-US	1,000

* Dunn Testi, US: Uzak semptomatik, K: Kriptojenik, F: Febril, AS: Akut semptomatik

Etiyolojik özelliklere göre ayrılan 4 grubun bazal melatonin düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu fark kontrol grubu ile AS ($p = 0,016$), K ($p < 0,001$), F ($p = 0,033$) arasında saptanıp US grup arasında saptanmamıştır ($p = 1,000$).

Tablo 29 ve 30. Etiyolojiye göre ayrılan her bir grubun bazal melatonin düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırması

	Grup	n	Ortalama	Std. D.	Median	Minimum	Maximum	p*
Melatonin								
bazal	Kontrol	137	151,65	102,51	135,00	25,11	993,00	<0,001
	US	20	193,28	235,94	132,00	40,00	1088,24	
	K	30	98,28	78,83	81,14	37,28	462,00	
	F	25	152,22	256,16	91,04	50,13	1352,94	
	AS	9	77,19	36,02	77,00	17,45	138,46	

* Kruskal-Wallis, US: Uzak semptomatik, K: Kriptojenik, F: Febril, AS: Akut semptomatik

İkili karşılaştırmalar	p*
AS-K	1,000
AS-F	1,000
AS-US	0,227
AS-Kontrol	0,016
K-F	1,000
K-US	0,116
K-Kontrol	<0,001
F-US	1,000
F-Kontrol	0,033
US-Kontrol	1,000

* Dunn Testi, US: Uzak semptomatik, K: Kriptojenik, F: Febril, AS: Akut semptomatik

Bazal melatonin düzeyleri EEG'si normal olarak değerlendirilenlerin birinci grupta 128,92 pg/mL, EEG'si focal/jeneralize olarak değerlendirilen ikinci grubun ortalaması 77,38 pg/mL ve en ağır EEG bulgulara sahip üçüncü grubun ortalaması 224,55 pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda anlamlı çıkan farkın üçüncü grup ile ikinci grup (p=0,001) ve birinci grup (p=0,001) arasında olduğu bulunmuştur.

Nöbet sonrası ölçülen melatonin düzeyleri ortalaması birinci grupta 97,73 pg/mL, ikinci grupta 76,67 pg/mL ve üçüncü grupta 185,95pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda anlamlı çıkan farkın en ağır EEG bulguları içeren üçüncü grup ile normal EEG'ye sahip olan birinci grup arasında olduğu bulunmuştur ($p=0,002$).

Melatonin değişim ortalaması birinci grupta %4,72, ikinci grupta %1,98 ve üçüncü grupta %7,58 olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,389$).

Tablo 31 ve 32. EEG bulgularının ağırlığına göre melatonin düzeylerinin karşılaştırması

	EEG	n	Ortalama	Std. D	Med	Min	Max	p*
Melatonin bazal	Birinci grup	45	128,92	196,20	86,00	17,45	1352,94	0,003
	İkinci grup	26	77,38	34,41	76,00	35,62	173,33	
	Üçüncü grup	16	224,55	264,86	120,89	55,26	1088,24	
Melatonin nöbet sonrası	Birinci grup	45	97,73	84,73	69,63	20,04	416,00	<0,001
	İkinci grup	26	76,67	35,65	76,50	23,44	163,00	
	Üçüncü grup	17	185,95	127,08	138,13	41,82	436,00	
Melatonin değişim	Birinci grup	45	4,72	78,65	-10,47	92,89	365,29	0,389
	İkinci grup	26	1,98	31,46	-1,80	56,95	73,06	
	Üçüncü grup	16	7,58	33,17	7,11	62,70	64,58	

Melatonin değişim: Nöbet sırasındaki melatoninin normal zamandakine göre artış veya azalış yüzdesini göstermektedir.

*Kruskal-Wallis

	EEG	p*
Melatonin n öbet sonrası	İkinci grup-Birinci grup	1,000
	İkinci grup-Üçüncü grup	0,001
	Birinci grup-Üçüncü grup	0,001
Melatonin bazal	İkinci grup-Birinci grup	0,190
	İkinci grup- Ensefalopatik bulgular	0,002
	Normal- Ensefalopatik bulgular	0,100

* Dunn

EEG özelliklerine göre ayrılan 3 grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu fark kontrol grubu ile 1. grup ($p<0,001$) ve 2 grup ($p<0,001$) arasında saptanıp 3. grup ile saptanmamıştır ($p=1,000$).

Tablo 33 ve 34. EEG özelliklerine göre ayrılan grupların bazal melatonin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırması

	n	Ortalama	Std. D	Median	Minimum	Maximum	p*
Kontrol	137	151,65	102,51	135,00	25,11	993,00	<0,001
1. grup	45	128,92	196,20	86,00	17,45	1352,94	
2. grup	26	77,38	34,41	76,00	35,62	173,33	
3. grup	16	224,55	264,86	120,89	55,26	1088,24	

*Kruskal-Wallis

İkili karşılaştırmalar	p*
2. grup-1. grup	0,444
2. grup-3. grup	0,004
2. grup-Kontrol	<0,001
1. grup-3. grup	0,152
1. Grup-Kontrol	<0,001
3. Grup-Kontrol	1,000

* Dunn Testi

Dirençli epilepsisi olmayan gruptaki bazal melatonin düzeyi ortalaması 132,01 pg/mL ve dirençli epilepsisi olanlarda 133,20 pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,750).

Dirençli epilepsisi olmayan gruptaki nöbet sonrası melatonin düzeyi ortalaması 105,48 pg/mL ve dirençli epilepsisi olanlarda 127,54 pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,121).

Dirençli epilepsisi olmayan gruptaki melatonin değişim oranı ortalaması 2,51 ve dirençli epilepsisi olanlarda 8,11 olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,388).

Tablo 35. Tedaviye dirence göre ayrılan gruplarda bazal ve nöbet sonrası melatonin düzeylerinin karşılaştırması

	Dirençli Epilepsi	n	Ort.	Std. D	Median	Min	Max	p*
Melatonin bazal	Yok	88	132,01	189,1	84,77	17,45	4	0,750
	Var	10	133,20	128,3	100,00	49,33	462,00	
Melatonin nöbet sonrası	Yok	88	105,48	89,85	81,20	20,04	436,00	0,121
	Var	10	127,54	84,05	97,50	61,03	343,00	
Melatonin değişim	Yok	88	2,51	62,26	-7,03	-92,89	365,29	0,388
	Var	10	8,11	28,21	2,65	-25,76	67,61	

Melatonin değişim: Nöbet sırasındaki melatoninin normal zamandakine göre artış veya azalış yüzdesini göstermektedir.

*Mann-Whitney U

Tedaviye dirençli olan ve olmayan gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). Bu fark dirençli epilepsisi olmayan grup ile kontrol grubu arasında saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 36 ve 37. Tedaviye dirençli olup olmamasına göre ayrılan grupların kontrol grubuna göre karşılaştırması

	n	Ortalama	Std. D	Median	Minimum	Maximum	P*
Kontrol	137	151,65	102,51	135,00	25,11	993,00	<0,001
Dirençli epilepsi olmayan grup	82	132,01	189,10	84,77	17,45	1352,94	
Dirençli epilepsi olan grup	9	133,20	128,33	100,00	49,33	462,00	

*Kruskal-Wallis

İkili karşılaştırmalar	p*
Dirençli olmayan-Dirençli olan	1,000
Dirençli olmayan-Kontrol	<0.001
Dirençli olan-Kontrol	0.332

* Dunn Testi

Benzodiazepin veya barbitürat grubu ilaç kullanmayan hastaların bazal melatonin düzeyi ortalaması 129,63 pg/mL, kullanan hastaların 152,37 pg/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,110).

Tablo 38. Benzodiazepin ve barbitürat grubu ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında bazal melatonin seviyelerinin karşılaştırması

	İlaç		n	Ortalama	Std. D	Med	Min	Max	p*
	Kullanımı								
Melatonin bazal	Yok		81	129,63	191,17	84,00	17,45	1352,9	0,110
	Var		10	152,37	105,34	113,50	49,33	365,00	

*Mann-Whitney U

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; nöbet geçiren hasta grubumuzun bazal melatonin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük saptanmıştır. Tanılara göre gruplara ayırdığımızda; epilepsi ve febril nöbet tanımlı hasta grupları arasında fark görülmeksizin, her 2 alt grupta da bu anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. Ayrıca daha heterojen bir grup olan; akut semptomatik afebril nöbet geçiren veya ilk nöbetlerini afebril geçirip, izlemleri sırasında tekrarlamayıp henüz tanısı net konmamış hastalardan oluşan “tek nöbet” dediğimiz grupta da bazal melatonin düzeyleri benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar epileptik nöbet geçiren hasta grubumuzda bazal melatonin seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Nitekim daha önce bu bulguyu destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Dabak ve ark.’nın 59 hastada yaptığı çalışmada postiktal 12. ve 24. saatte değerlendirilen melatonin düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.02$) (3). Erişkin döneme ait temporal lob epilepsisi tanımlı 11 hastadan oluşan daha küçük bir çalışma grubunda da benzer şekilde bazal melatonin seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (59). Guo ve Yao on beşer çocuktan oluşan basit FK, komplike FK, epilepsi ve kontrol grubunda yaptığı çalışmada epilepsi grubunda melatonin seviyesinin kontrol ve her iki febril nöbet grubuna göre anlamlı düşük olduğunu bildirmektedirler (5). Ardura ve ark. Hem febril nöbet hem epilepsi grubunda nöbet sonrası 1 gün boyunca 4 saatte bir tükürükte melatonin düzeyi ölçtiklerini ve kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında; hasta grubunda melatoninin sirkadiyen ritminin korunduğunu fakat daha düşük düzeylerde seyrettiğini bildirmektedirler. Ancak bu farkın sadece febril nöbet geçiren hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu not edilmektedir (4). Bu konuda çocuklarda yapılan çalışmalar incelendiğinde; farklı sayı ve metotla yapıldıkları ve fikir birliği oluşturmadıkları görülmektedir. Bizim çalışmamızda da febril nöbetler basit ya da komplike olarak gruplandırılmamış olsa da epilepsi grubu ile febril nöbet geçiren grup arasında nöbet esnasında ya da bazal düzeyde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda akut semptomatik nöbet geçiren veya henüz tek nöbet olarak değerlendirdiğimiz hastalarda da bazal melatonin seviyesi düşüklüğü şaşırtıcı bir bulgu olup, tıbbi yazında bilgilerimize göre ilk çalışılan ve tartışılacak bir konu olduğundan yorumlamak güç gözükmektedir. Bu hastaların daha uzun süre izlemleri ile daha net tartışılması mümkün olacaktır. Ancak bu çocukların nöbet geçirmeye eğilimli oldukları gerçeği ile melatonin seviyesi arasında bir ilişki kurulabilir.

Ayrıca melatonin seviyesinin epilepsi tanımlı çocuklarda düşük olabileceğini dolaylı şekilde ifade eden ve melatonin hormonunun antikonvülzan özelliği olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (6-10). Bu çalışmalardan birinde 2-15 yaş arası epilepsi nedeniyle takipli

çocuklarda melatonin replasmanı sonrası klinik nöbetlerde azalma olduğu bildirilmiştir (10). Buna karşın tıbbi yazında melatonin hormonunun prokonvulsif özelliği olduğuna dair karşıt görüşler de mevcuttur. Nitekim Sandyk ve ark. bu tezi savunmak için nöbetlerin gece saatlerinde daha sık gözleendiğini, bu durumun melatonin hormonunun bu saatlerde daha yüksek seyretmesine bağlı olduğunu iddia etmektedirler. Aynı araştırmacılar melatonin hormonunun metabolizmasını arttırdığı bilinen benzodiazepin grubu ilaçların bir antiepileptik ilaç olarak etkin kullanılmasından yola çıkarak, melatonin hormonunun prokonvulsif olabileceğini belirtmişlerdir (11). Bu konuda daha güncel bir araştırma dirençli epilepsisi mevcut erişkin hastalarda yapılan bir çalışmadır. Hastalard 4 saatte bir tükürükten melatonin düzeyi çalışılmıştır. Melatonin hormonunun bu hastalarda genel olarak sirkadiyen ritminin sağlam gruba göre farklı seyretmediği, fakat diüurnal, özellikle de sabah saatlerinde nöbet geçiren hastalarda melatoninin sabahki düzeyinin yüksek olduğu, bu durumun melatoninin prokonvulsif etkisinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (12).

Edindiğimiz bilgilere göre daha önce tıbbi yazında bazal melatonin seviyesinin epileptik nöbetin özelliklerine göre ayrıntılı dağılımı araştırılmamıştır. Çalışmamızda nöbetlerin semiyolojik sınıflandırılması, süresi, etiyolojileri, EEG özellikleri, tedaviye direnç varlığına göre gruplanan hastalardaki bazal melatonin seviyeleri değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız nöbet tipinin fokal veya jeneralize olmasının, nöbet süresinin kısa veya uzun olmasının bazal melatonin seviyesi üzerinde bir farklılık yaratmadığını göstermektedir. Tüm bu alt gruplarda da bazal melatonin seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak EEG özelliklerine göre incelendiğinde ağır epileptik bulgular taşıyan hasta grubunun melatonin düzey ortalaması epileptik aktivite gözlenmeyen ve sadece fokal/jeneralize epileptik aktivite bulguları taşıyan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu alt grup ve kontrol grubu arasında bazal melatonin düzeyi ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçlarımız ağır EEG özellikleri taşıyan epilepsi tanılı hastalarda ve tedaviye dirençli grupta melatonin seviyesinin düşük olmadığını göstermektedir. Bir diğer çarpıcı sonuç da hastaların etiyolojik gruplara göre dağılımında gözlenmiştir. Akut semptomatik, febril nöbet geçiren ve kriptojenik epilepsi tanılı olguların bazal melatonin seviye ortalamaları genel grupta gözleendiği gibi kontrol grubuna göre düşük bulunmakla birlikte; uzak semptomatik etiyolojiye sahip epilepsi tanılı hastalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ağır epileptik EEG özellikleri gözlenen, tedaviye dirençli ve uzak semptomatik etiyolojiye sahip epilepsi tanılı hastalarda bazal melatonin seviyesinin kontrol grubuyla benzer düzeylerde bulunması tıbbi yazında daha önce bildirilmemiş ve tartışılmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda genellikle heterojen epilepsi

grubunun alındığı görülmüştür. Henüz melatonin hormonunun epileptik nöbetlerin patogenezindeki yeri tam anlaşılmamış ve açıklanamamış olduğundan ve bu konuda tıbbi yazında farklı görüşler bulunduğundan bu sonuçlarımızı tartışmamız zor görünmektedir. Ağır EEG bulgusu gözlenen, tedaviye dirençli ve uzak semptomatik etiyojiye sahip hastalarda çok farklı mekanizmaların devreye girmesi söz konusudur. Ayrıca bu grup nörolojik açıdan ek bulgulara ve komorbiditelere sahip bir gruptur. Melatonin hormonunun düzeyini etkileyebilecek farklı mekanizmaların devreye girmesi söz konusu olabilir. Elbette bu konuda daha ayrıntılı deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim olacaktır. Antiepileptik özelliği olduğu kuvvetle düşünülen melatonin hormonunun bazal seviyesinin ağır epileptik bulguları olan hastalarda bir protektif mekanizma olarak göreceli yüksek tutulması söz konusu olabilir. Tıbbi yazında melatonin hormonunun epileptik nöbetlerle ilişkisi, sadece bu hormonun düzeylerinin ölçümü üzerinden değil, nöbetlerin melatonin tedavisine yanıtı üzerinden de tartışılmıştır. Epileptik nöbet ve uyku bozukluğunun birlikte görüldüğü hastalarda uyku bozukluğuna yönelik verilen melatonin tedavisinin nöbetlere de etkin olmasının fark edilmesi ile bu konu gündeme gelmiştir (60, 61). Bununla birlikte yapılan hayvan ve insan deneyleri de melatoninin epileptik nöbetlerin tedavisine olumlu etkisi olduğunu desteklemektedir (6, 7, 10). Ancak insanlarda yapılan çalışmalarda hasta grupları küçük sayıdadır veya bu çalışmalar olgu sunumu şeklindedir. Ayrıca epileptik nöbetlerin melatonin tedavisinden fayda görmediğine dair karşıt görüşleri içeren çalışmalar da mevcuttur. 2016 yılında Cochrane’de yayınlanan Brigo ve ark.’nın yaptığı derlemede toplam 125 hastadan oluşan 6 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalar melatonin ile placebo arasında ya da 5 mg melatonin ile 10 mg melatonin arasında yapılmıştır. İncelenen hiçbir çalışmada nöbet sıklığı, tam nöbet kontrolü veya yan etkilerin metodolojik olarak değerlendirilmediği raporlanmış olup sadece bir çalışmada nöbet sıklığının ilaç kullanımı öncesine göre değişmediği, bir çalışmada ise yaşam kalitesinde yükselme olmadığı belirtilmiştir (62).

Çocukluk çağında melatonin hormonunun nöbet sırasındaki değişimini araştıran çok az sayıda çalışma bulunup metotları da birbirlerinden farklılık göstermektedir. Bir grup araştırmacı nöbet sırasında melatonin hormonunun yükseldiğini bildirmektedir (3, 63). Bizim çalışmamızda ise nöbet sonrası bakılan melatonin hormonunun ortalamasının aynı hastaların bazal düzey ortalamasına göre anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır. Üstelik nöbet tanısı, semiyolojisi, etiyojisi, süresi ve EEG bulgularına göre ayrılan alt gruplara göre de incelendiğinde hiçbir grupta anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bilgilere göre bahsedilen alt gruplar arasında bir fark bulunmaması tıbbi yazında daha önce bildirilmemiştir. Dabak ve ark.’nın 29

afebril, 30 febril nöbet geçiren hastada yaptıkları bir çalışmada postiktal ilk 1 saatte serum melatonin düzeyi ölçülmüş olup, bu düzeylerin aynı hastaların 12. ve 24. saatlerinde bakılan melatonin düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde febril nöbet ve epilepsi grupları arasında nöbet sonrası ölçülen serum melatonin düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3). Mahyar ve ark.'nın otuz yedişer çocuktan oluşan basit FK, komplike FK ve ateşli fakat nöbet geçirmemiş kontrol grubu ile yaptığı çalışmada gruplar arasında serum melatonin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (64). Fakat bu çalışmada melatonin ölçüm zamanı için nöbetten sonraki ilk 24 saat gibi geniş bir aralık verilmektedir. Bu süre tıbbi yazındaki diğer araştırmalarda da belirtildiği ve yukarıdaki bölümlerde tartışıldığı gibi, yarı ömrü çok kısa olan melatonin hormonunun seviyesinin gün içerisinde de değişken olabileceği göz önüne alınırsa güvenilirliği sorgulanabilir. Molina-Carballo ve ark.'nın febril nöbet ve epilepsi nöbeti gözlemlenen 54 hasta ile yaptığı çalışmada hastalar geçirilen nöbetin zamanına göre 9.00-21.00 saatleri baz alınarak gündüz ve gece gruplarına ayrılmış, her iki grubun da nöbet esnasında ya da hemen ardından alınan melatonin düzeylerinin 1 saat ve 24 saat sonra alınan düzeylere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada 1. saatte bakılan düzey 24. saatte bakılan düzeyden bir miktar daha yüksek görünse de arada istatistiksel olarak fark saptanmamış olup, 1. saatte dahi bazal değere oldukça yakın bir düzeye düştüğü gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda serum melatonin düzeyinin nöbet sırasında anlamlı derecede yükselmemiş olması bir diğer farklı bulgu olarak gündeme gelebilir. Nitekim bizim çalışmamızı destekleyecek şekilde nöbet sonrası melatonin düzeyinin yükselmediği çalışmalar da mevcuttur. Dirençli epilepsi tanılı erişkin grupta yapılan bir çalışmada 4 saatte bir tükürükte melatonin düzeyi çalışılmış, ayrıca nöbetleri gözlenen hastalardan nöbet sonrası tükürük örnekleri alınmış olup nöbet sonrası bakılan düzeylerde önemli bir artış saptanmamış (12). Diğer bir erişkin çalışmasında epileptik nöbeti EEG çekimi sırasında gözlenen hastalarda 2 saat boyunca 15 dakikada bir serumda melatonin düzeyi bakılmış ve sağlıklı insanlarla arada bir fark olmadığı gösterilmiştir (65).

Melatonin hormonunun sirkadiyen ritmi nedeniyle gün içindeki saatlere göre değişkenlik göstereceği günümüzde kabul edilmektedir. Bu nedenle çalışmamıza bu farklılığı en aza indirmek için sadece 08.00-22.00 saatleri arasında nöbet geçiren hastalar dahil edilmiştir. Sonuçlarını tartıştığımız bazı çalışmalarda, bu diurnal farklılık gözlemlenmeden melatonin hormonunun değerlendirilmesi bulgular arasındaki farklılığı açıklayabilir (3).

Melatoninin sirkadiyen ritminin 3 aydan sonra oluşmaya başladığı bildirilmektedir (2). Bu nedenle 9 ay altı hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Melatonin hormonu düzeyinin yaşa

göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Waldhauser ve ark.'nın 3 gün – 90 yaş arası 367 kişi ile yaptığı çalışmada 23.00-01.00 arası tek venöz kan örneği ile bakılan değerlere göre 3 ay sonrası artış gösterip 1-3 yaş arası pik yapıp daha sonra düşüşe geçtiği gösterilmiştir (39). Griefahn ve ark.'nın yaptığı çalışmaya sağlıklı 46 erkek ve 38 kız çocuk dahil edilmiş olup bu hastaların 3-18 yaş arası yıllık takiplerinde aynı hastaya ait 24 saatlik idrar örneklerinde melatonin metaboliti olan 6-hidroksimelatonin sülfat (6-OHMS) çalışılmıştır ve Waldhauser ve ark.'nın aksine çocukluk ve ergenlik yaşlarında melatoninde anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Ayrıca her iki cinsiyet arasında da bir fark saptanmamıştır (66). Literatürde gündüz serum melatonin düzeyinde her yaş için belli bir referans değer bulunamadığı için bizim çalışmamıza benzer tüm çalışmalar bir sağlam kontrol grubu ile karşılaştırılarak yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda değişken yaş grubunun ve cinsiyetin melatonin düzeyi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilmediği için hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda yaş ortalaması farkı ya da cinsiyet dağılımı farkının istatistiksel incelemelerde önemi olmamıştır.

Ayrıca melatoninin yarı ömrünün yarım saat gibi çok kısa bir süre olması nedeniyle, postiktal ilk yarım saat içinde kan alınması çalışmamızın sonuçlarını daha güvenilir kıldığını düşünmekteyiz.

Uykunun hem iktal hem de interiktal aktivite üzerine etkisi vardır. İktal aktivitenin yani nöbetlerin ortaya çıkmasında NREM uykusu yüksek aktivasyon göstererek tetikleyici rol oynadığı bilinmektedir. Bunun bir örneği Lennox-Gastaut sendromunda NREM döneminde tonik aksiyel nöbetlerin görülmesidir. NREM uykusu, interiktal epileptiform deşarjların da güçlü bir aktivatördür. Bunun en güzel örneği ise, uyanıklıkta izole olan diken-dalgaların NREM'de süregelen hale gelip biyoelektrik status olarak seyrettiği epileptik tablolardır. USDD-EE uykuda biyoelektrik status ve klinik uzanımını kapsayan bir epileptik tablodur (67). Çalışmamızda uyku ile ilişkisinin en güçlü olduğu bilinen bu USDD-EE tanılı 21 çocuktan oluşan hasta grubunda bazal melatonin seviyesi araştırıldı. Bilgilerimize göre tıbbi yazında USDD-EE spektrumu hastalarında melatonin düzeyini araştırılan bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımız USDD-EE hasta grubunda bazal melatonin seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Birtakım çalışmalarla nöbeti engelleyici etkisinin bulunduğu bildirilen melatonin hormonunun uyku ile ilişkili USDD-EE hastalıkları grubunda düşük bulunması bu çalışmaların sonucunu destekleyicidir.

Melatonin hormonunun %90'ı karaciğerde sitokrom CYP1A2 ile metabolize edilir. Benzodiazepin ve barbitürat grubu ilaçlar bu sitokromu indükleyerek melatoninin metabolizmasını artırır (41, 42). Bu yüzden bu gruplardan ilaç kullanan hastalar çalışmaların bir kısmında dışlanmıştır (59). Bizim çalışmamızda benzodiazepin ya da barbitürat grubu ilaç kullanan ve kullanmayan iki grup arasında bazal melatonin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle bu grup ilaçların kullanılmasının sonuçlarımızı etkilemediği düşünülmekte olup çalışma grubundan dışlanmamıştır.



6. SONUÇ

Diurnal epileptik nöbet geçiren ve uyku ile ilişkili USDD-EE tanılı tüm çocuk hastalarımızda bazal melatonin seviyesi nöbet tanısı, tipi ve süresi ile ilişkisiz olarak sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Nöbet sırasında ölçülen melatonin düzeylerinin bazal melatonin seviyeleri ile karşılaştırılmasında ise hiçbir bir grupta farklılık saptanmamıştır.

Bilgilerimize göre tıbbi yazındaki en geniş hasta grubunda nöbetin ve epilepsinin tüm özelliklerinin incelendiği ilk çalışma olan bu çalışmamızın sonuçları; epileptik nöbet gözlenen çocuklarda, etiyolojisinde uzak semptomatik nedenler, EEG'sinde ağır epileptik aktivite ve antiepileptik tedaviye direnç yoksa bazal melatonin hormonu düzeyinde düşüklük görüldüğünü ortaya koymaktadır. Gelecekte bu ilişkinin tedaviye yansıtılabilmesi için patogeneze yönelik daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca USDD-EE gibi uyku ile ilişkili epilepsilerde de bazal melatonin hormonu düşüklüğünün daha ayrıntılı incelenmesi, patogeneze ve tedavi konusunda yeni görüşleri getirebilir.

6. ÇIKARIMLAR

1. Bazal melatoninin seviye ortalamasının gerek diüurnal nöbet geçiren 1. hasta grubunda gerekse USDD-EE tanılı 2. hasta grubunda, kontrol grubundaki ortalamaya göre daha düşük olduğu görülmüştür.
2. Uyku ile ilişkisi olmayan diüurnal nöbet geçiren 1. hasta grubu ve uyku ile ilişkili USDD-EE tanılı 2. hasta grubunun bazal melatoninin seviye ortalamaları arasında anlamlı fark görülmemiştir.
3. Birinci hasta grubunda nöbet sonrasında bakılan melatonin düzeyi ortalaması ile melatoninin bazal düzeyi ortalaması arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Bu iki değer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
4. Birinci hasta grubunda nöbetin tanısı, semiyoloji, etiyoloji, süre ve EEG özelliklerine göre ayrılan alt gruplarının bazal melatonin ve nöbet sırasındaki melatonin değerleri arasındaki değişim oranı arasında fark saptanmamıştır.
5. Birinci hasta grubunda nöbetlerin tanısı, tipi ve süresine göre oluşturulan gruplar arasında bazal melatonin seviyeleri ortalaması yönünden bir farklılık gösterilememiş ancak her alt grupta sonuçlar sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.
6. Birinci hasta grubu etiyolojik yönden, EEG bulguları ve tedaviye direnç özelliklerine göre alt gruplara ayrıldığında; genel grubun sonuçlarından farklı olarak, uzak semptomatik etiyolojisi olan, ağır epileptik aktiviteyle uyumlu EEG bulgularına sahip ve dirençli epilepsi grubunda bazal melatonin seviyesi, kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir.
7. Benzodiazepin ve barbitürat grubu ilaç kullanan hastaların bazal melatonin seviye ortalamaları ile bu ilaçları kullanmayan grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1) Baxter P, Epilepsy and sleep. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:723
- 2) Brzezinski A., Melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:186–95
- 3) Dabak O, Altun D, Arslan M et al. Evaluation of Plasma Melatonin Levels in Children With Afebrile and Febrile Seizures. *Pediatr Neurol.* 2016;57:51-5
- 4) Ardura J, Andres J, Garmendia JR et al. Melatonin in epilepsy and febrile seizures. *J Child Neurol.* 2010;25:888-91
- 5) Guo JF, Yao BZ. Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009;11:288-90)
- 6) Aydin L, Gundogan NU, Yazici C. Anticonvulsant efficacy of melatonin in an experimental model of hyperthermic febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2015;118:49-54
- 7) Petkova Z, Tchekeharova J, Pechlivanova D et al. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;31:198-208
- 8) León J, Vives F, Crespo E et al. Modification of Nitric Oxide Synthase Activity and Neuronal Response in Rat Striatum by Melatonin and Kynurenine Derivatives. *Journal of neuroendocrinology* 1998;10:297-302
- 9) León J, Macías M, Escames G et al. Structure-related inhibition of calmodulin-dependent neuronal nitric-oxide synthase activity by melatonin and synthetic kynurenines. *Mol Pharmacol.* 2000;58:967-75
- 10) Peled N, Shorer Z, Peled E et al. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001;42:1208-10
- 11) Sandyk R, Tsagas N, Anninos PA. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci.* 1992;63:125-35
- 12) Motta E, Czuczwar SJ, Ostrowska Z et al. Circadian profile of salivary melatonin secretion and its concentration after epileptic seizure in patients with drug-resistant epilepsy--preliminary report. *Pharmacol Rep.* 2014;66:492-8
- 13) Bora S, Yeni S N, Gürses C. *Epilepsi (İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008), 707-34*
- 14) Öge E, Baykan B. *Nöroloji (İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011)*
- 15) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:475-82

- 16) Yeni N, Bora İ, Gürses C, Epilepsi (İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017), 37-41
- 17) Özkara Ç, Ataklı D. Epilepsi (İstanbul: 5Us Yayınları, 2002), 63-107
- 18) Ingrid E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia* 2017;58:512–21
- 19) Robert S. Fisher, J. Helen Cross, Carol D’Souza et. al, Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types, *Epilepsia* 2017;58:531–42
- 20) Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum* (Minneapolis Minn. 2013;19:571-97
- 21) Sema Saltık, Yavaş Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Spektrumu Hastalıkları, *Epilepsi* 2005;11:34-43
- 22) Millichap JG. The definition of febrile seizures. In: *Febrile Seizures* (New York: Raven Press, 1981)
- 23) Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol.* 2011;70:93
- 24) Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia.* 1996;37:126
- 25) Millichap JG. *Febrile Convulsions*, (New York: Macmillan press, 1968)
- 26) Shah SS, Alpern ER, Zwerling L et al. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures, *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:469-72
- 27) Hall CB, Long CE, Schnabel KC et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation, *N Engl J Med.* 1994;331:432
- 28) Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ et al. Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence, *Pediatr Neurol.* 2016;55:14-6
- 29) Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999;103:1307
- 30) Teng D, Dayan P, Tyler S et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics* 2006;117:304
- 31) Nordli DR Jr, Moshé SL, Shinnar S et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2012;79:2180
- 32) Mohammed A Al-Biltagi. Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr.* 2014;3:45-53
- 33) Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav.* 2003;4:39-45

- 34) Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:651–8
- 35) Axelrod J., Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science*. 1960;131:1312
- 36) Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991;12:151–80
- 37) Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.* 2002;47:2336–48
- 38) Suzen S. Melatonin and synthetic analogs as antioxidants. *Curr Drug Deliv.* 2013;10:71-5
- 39) Waldhauser F, Ehrhart B, Förster E. Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experientia* 1993;49:671–81)
- 40) Joseph D, Chong NW, Shanks ME et al. Getting rhythm: how do babies do it? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2014;100:50–4
- 41) Yüksel N. Sitokrom p450 enzim sistemi ve ilaç etkileşimleri. *Klinik Psikiyatri* 2001;Ek1:5-16
- 42) Gunes A, Dahl ML. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008;9:625–37
- 43) Chazot G, Claustrat B, Broussolle E et al. Headache and depression: recurrent symptoms in adult pinealectomized patients. *Headache and depression: serotonin pathways as a common clue.* (New York: Raven Press, 1991), 299–303
- 44) Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61:77-84.
- 45) Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ et al. Melatonin: a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1994;17:419–20
- 46) Manev H, Uz T, Kharlamov A, Cagnoli CM et al. In vivo protection against kainate-induced apoptosis by the pineal hormone melatonin: effect of exogenous melatonin and circadian rhythm. *Restor Neurol Neurosci* 1996;9:251–6
- 47) Bartsch H, Bartsch C. Effect of melatonin on experimental tumors under different photoperiods and times of administration. *J Neural Transm* 1981;52:269–79

- 48) Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:319–25
- 49) Gordon N. The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain Dev* 2000;22:213–17
- 50) Jan JE, Odonnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res* 1996;21:193–9
- 51) Jan JE, Hamilton D, Seward N, et al. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res* 2000;29:34–9
- 52) Ivanenko A, Crabtree VM, Tauman R, et al. Melatonin in children and adolescents with insomnia: a retrospective study. *Clin Pediatr* 2003;42:51–8
- 53) Li Ya et al. “Melatonin for the Prevention and Treatment of Cancer.” 2017:39896–921
- 54) Anton-Tay F. Melatonin: effects on brain function. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974;11:315–24
- 55) Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:316–21
- 56) Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998;351:1254
- 57) Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, Garty BZ. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study. *J Child Neurol*. 2012;27:1524-8
- 58) Molina-Carballo A, MunozHoyos A, Reiter RJ, et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years’ experience. *J Pineal Res* 1997;23:97–105
- 59) Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*. 2000;55:1746-8
- 60) Jones C, Huyton M, Hindley D. Melatonin and epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005;90:1203
- 61) Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlemann G et al. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept*. 1999;8:105-10
- 62) Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD006967
- 63) Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M et al. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics*. 2007;38:122-5

- 64)** Mahyar A, Ayazi P, Dalirani R et al. Melatonin's effect in febrile seizures and epilepsy. Iran J Child Neurol. 2014;8:24-9
- 65)** Rao ML, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. Neuroendocrinology. 1989;49:33-9
- 66)** Griefahn B, Bröde P, Blaszkewicz M et al. Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate. J Pineal Res. 2003;34:26-31
- 67)** Alp R, Altindag E. Uyku ve epilepsi. Epilepsi. 2014;20(Ek-1):46-9

