

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA UBİKUITİN C-TERMINAL
HİDROLAZ – L1 GEN POLİMORFİZMİ VE EPİLEPTİK ATAK
SIRASINDA VE REMİSYON DÖNEMİNDEKİ UBİKUITİN
C-TERMINAL HİDROLAZ – L1 ENZİMİNİN DÜZEYİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim Halil YASAK**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murat ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürem boyunca bilgisinden faydalandığım, kişiliğini örnek aldığım ve her zaman her konuda yanımda olduğunu hissettiğim, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a

Asistanlık süresince tanıma fırsatı bulduğum, bu süreci birlikte çalışarak daha kolay ve keyifli hale getiren tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım ve hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER, Yrd. Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çağrı GÖKTEKİN'e, tez yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nevin İLHAN'a, Yrd. Doç. Dr. Murat GÖNEN'e ve Yrd. Doç. Dr. Ali BAYRAM'a;

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm acil tıp araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri, acil tıp teknisyenleri ve diğer tüm acil servis personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren anneme, babama ve bu zorlu süreçte hiçbir zaman yardımlarını eksik etmeyen her türlü konuda beni destekleyen, sonsuz sevgi ve ilgisini benden esirgemeyen, fedakarlıklarını asla ödeyemeyeceğim değerli eşim Tuba'ya ve varlığıyla hayatımıza mutluluk katan sevgili kızım Züleyha'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1 (UCH-L1) enziminin epilepsi hastalarında düzeyinin tespiti, epileptik atak (konvulziyon), remisyon dönemi ve sağlıklı bireylere göre değişiminin tespit edilmesi ve epilepsi hastalarında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda 80 (E/K= 55/25) epileptik atak, 80 (E/K=39/41) remisyon döneminde epilepsi hastası olan toplam 160 (E/K= 94/66) epilepsi hastası ile 100 (E/K=59/41) sağlıklı gönüllünün UCH-L1 enzim düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca epilepsi hastaları epilepsi sebebine göre 110 esansiyel (E/K=64/46) ve 50 kazanılmış (E/K=30/20) epilepsi olanların verileri de analiz edildi.

UCH-L1 enzim düzeyleri; epilepsi hastalarında 8,30 (IQR=6,57-11,40) ng/mL ile sağlıklı gönüllülerde ise 3,90 (IQR=3,31-7,22) ng/mL olduğu ve epilepside anlamlı oranda arttığı tespit edildi ($p<0,001$). UCH-L1 düzeylerinin epileptik atak 8,50 (IQR=6,93-11,16) ng/mL ile remisyon döneminde 8,10 (IQR=6,22-11,93) ng/mL anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi ($p= 0,6123$). Ayrıca kazanılmış epilepside 9,71 (IQR=7,77-13,04) ng/mL, esansiyel epilepsi de ise 7,90 (IQR=6,26-11,03) ng/mL olduğu ve kazanılmış epilepside anlamlı oranda arttığı edildi ($p=0,0067$). Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analizinde UCH-L1 cut-off değerini 4.34 ng/mL olarak aldığımızda epilepsi hastaları için sensitivite %93.75, spesifite %66.00 (AUG=0.801, $p<0.0001$, %95 CI: 0.747 to 0.848) olduğu tespit edildi. Epilepsi nedeni esansiyel olan 97 (E/K=57/40) hasta ile 94 (E/K=55/39) sağlıklı gönüllü arasındaki UCH-L1 genin S18Y polimerimi açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($X^2= 5,692$, $p=0,058$). Ayrıca epilepsi hastaları arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmin cinsiyete göre de değişmediği saptandı ($X^2= 3,633$, $p=0,163$).

Sonuç olarak UCH-L1 düzeyi epilepsi hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda artmakta iken epileptik atak ve remisyon dönemlerinde fark oluşturmamaktadır. Ayrıca UCH-L1 genin S18Y polimorfizmin epilepsi ile sağlıklılar arasında anlamlı bir fark oluşturmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, Ubikuitin C-Terminal hidrolaz–L1, UCH-L1 gen S18Y polimorfizmi

ABSTRACT

EPILEPSY PATIENTS IN THE UBIQUITIN C-TERMINAL HYDROLASE - L1 GENE POLYMORPHISM AND DURING EPILEPTIC ATTACK AND REMISSION OF UBIQUITIN C-TERMINAL HYDROLASE - L1 ANALYSIS OF THE LEVEL OF ENZYME

It found in almost all the neurons in the central nervous system ubiquitin C-terminal hydrolase - L1 (UCH-L1) and to determine the level of this enzyme levels in epileptic patients, epileptic seizure (convulsions) and remission detection of changes compared to healthy group. Often used in studies aimed to investigate UCHL1 the gene S18Y polymorphism in patients with epilepsy.

At this stage 80 (M/F= 55/25) epileptic attacks, 80 (M/F=39/41) patients in remission a total of 160 (M/F= 94/66) epilepsy patients and 100 (M/F=59/41) healthy volunteers UCH-L1 levels were compared. In addition, patients with epilepsy was created as a separate group according to the cause of epilepsy as 110 essential and 50 acquired epilepsy and analyzed the data.

Ubiquitin C-terminal hydrolase - L1 enzyme levels of epilepsy patients and healthy group were compared to the results of the analysis 3.8990 (IQR=3.3080-7.2195) ng/mL and were found to have a significantly increased of epilepsy ($p < 0,001$). However, the levels of UCH-L1 in patients with epilepsy were found not a significant difference between epileptic attack 8.500 (IQR=6.926-11.160) ng/mL and remission patients 8.105 (IQR=6.223-11.931) ng/mL ($p = 0,6123$). In the comparisons of we made separate group according to the cause of epilepsy were found significantly increased in essential 9.7125 (IQR=7.7700-13.0440) ng/mL according to an acquired epilepsy 7.9040 (IQR=6.2640-11.0270) ng/mL ($p = 0,0067$). We have received the value of ubiquitin cut-off as a 4.336 ng/mL for the ROC Curve analysis and were found sensitivity of epilepsy %93.75, specificity %66.00 (AUG=0.801, $p < 0.0001$, %95 CI: 0.747 to 0.848). In the second stage of our work we compared UCH-L1 gene S18Y polymorphism between epilepsy attacks of epilepsy patients, remission patients a total of 97 (M/F=57/40) epilepsy patients and 94(M/F=55/39) healthy volunteers ($X^2 = 5,692$, $p = 0,058$). According to the result of the analysis were found there is not a significant difference in UCH-L1 gene S18Y polymorphisms between epilepsy patients and healthy group. In addition, UCHL1

gene S18Y polymorphisms have been found not to change with the gender ($X^2=3,633$, $p=0,163$).

As a result, UCH-L1 level was significantly increased in epileptic patients compared to healthy group, but there is no difference between epileptic seizures in epileptic patients and patients in remission.

Keywords: Epilepsy, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, UCHL1 gene S18Y polymorphism



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Epilepsi	1
1.1.2. Epileptogenezis	2
1.1.3. Epidemiyoloji	3
1.1.4. Etyoloji	3
1.1.5. Sınıflama	4
1.1.6. Tanı	8
1.1.7. Ayırıcı Tanı	10
1.1.7.1. Hiperekspleksi	10
1.1.7.2. Senkop	11
1.1.7.3 Migren	12
1.1.7.4. Serebrovasküler Hastalıklar	13
1.1.7.5. Epileptik Olmayan Psikojenik Nöbetler	13
1.1.8. Epilepside Tanıya Yardımcı Yöntemler	14
1.1.8.1. Elektroensefalografi	14
1.1.8.2. Nörogörüntüleme	15
1.1.9. Epilepside Genetik	16
1.1.9.1. Mendel Tipi Kalıtım	17
1.1.9.2 Mendel Tipi Olmayan (Kompleks) Kalıtım	19
1.1.10. Tedavi	21
1.1.11. Acil Serviste Epilepsi	22

1.1.12. Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	24
2.1. Hasta Seçimi	24
2.2 Moleküler Genetik Analizler	25
2.3. Elisa Analizleri	25
2.4. İstatistiksel Analiz	26
3. BULGULAR	27
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	41



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gelişmiş ve Gelişmekte Olan İki Ülkede Epilepsilerde	4
Tablo 2. İlk Nöbet Sonrası Nüks Riskini Belirleyen Parametreler (33)	9
Tablo 3. Non-Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (34)	10
Tablo 4. Epileptik Nöbet ve Psikojen Nöbet Arasındaki Farklar	14
Tablo 5. Epilepsiye Yol Açtığı Bilinen Genlerin Ana Grupları (82)	17
Tablo 6. Mendel kalitimli epilepsilerde tanımlanan genler (93)	18
Tablo 7. İdiyopatik Epilepsilerin Moleküler Genetiğine İlişkin Örnekler (94)	20
Tablo 8. Epilepsi Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verilerinin Analizinin Karşılaştırılması	28
Tablo 9. Epileptik Atak ile Remisyon Dönemindeki Hastaların Demografik Verilerinin Analizinin Karşılaştırılması	29
Tablo 10. Kazanılmış ve Esansiyel Kaynaklı Epilepsi Hastalarının Demografik Verilerinin Analizinin Karşılaştırılması	29
Tablo 11. Hasta gruplarının UCHL1 değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 12. AEİ: Kullanılan antiepileptik ilaç sayısı ile UCH-L1 düzeyinin karşılaştırılması	32
Tablo 14. UCH-L1 genin S18Y polimorfizminin her iki grupta bulunan cinsiyetler arasında karşılaştırması	33
Tablo 15. Esansiyel epilepsisi olan 57 erkek hasta ile 55 erkek sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi açısından karşılaştırması	33
Tablo 16. Esansiyel epilepsisi olan 40 kadın hasta ile 39 kadın sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi açısından karşılaştırması	34

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Ubukitin enzim bakılan hastaların şematik gösterimi **24**
- Şekil 2.** UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi bakılan çalışma grupları **25**
- Şekil 3.** Epilepsi Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının UCH-L1 Düzeylerinin Dağılımı **27**
- Şekil 4.** Epileptik Atak, Remisyon ve Sağlıklı Kontrol Hastalarının UCH-L1 Düzeylerinin Dağılımı **30**
- Şekil 5.** Epilepsi hastaları ile sağlıklı gönüllü bireylerin ROC Curve analizinde grafiği **31**

KISALTMALAR LİSTESİ

ADN-FLE	: Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy
AEİ	: Antiepileptik İlaç Kullanım
BFIC	: Benign Familial Infantile Convulsions
BFNC	: Benign Familial Neonatal Convulsions
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EEG	: Elektroensefalgrafi
EOPN	: Epileptik Olmayan Psikojenik Nöbetler
EPSP	: Eksitatör Postsinaptik Potansiyeller
GABA	: Gama amino butirik asid
GEFS+	: Generalized Epilepsy Febril Plus
GİA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glaskow Koma Skalası
HS	: Hipokampal Skleroz
ILAE	: Internatioanl League Against Epilepsy
İJE	: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
İPSP	: İnhibitör Postsinaptik Potansiyeller
JME	: Juvenil Myoklonik Epilepsi
JTKN	: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
MR	: Manyetik Rezonans
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SSS	: Santral Sinir Sistemi
UCH-L1	: Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz L-1

1. GİRİŞ

1.1. Epilepsi

1.1.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçe

Toplumda oldukça fazla gözlenen ve acil servise konvulziyon yada postiktal konfüzyon nedeni ile sık başvuruya neden olan epilepsi; santral sinir sisteminin (SSS) kortikal veya subkortikal bölgelerinde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu meydana gelen ve genellikle tekrarlayıcı nitelikte olan bir klinik tablodur. Epilepsi terimi eski Yunanca'da "yakalamak, kavramak" anlamlarına gelen "epilambanein" kelimesinden türetilmiştir. Epilepsinin halk dilinde karşılığı olan "Sar'a" kelimesi ise Arapça kökenli olup, Türkçe "yere serme" anlamına gelmektedir Türk tarihinde epilepsi karşılığı ilk olarak Kaşgarlı Mahmut tarafından XI.yüzyılda yazılan Divanü Lugat-it Türk adlı sözlükte "talgen" ya da "talgen ig" olarak geçmektedir (1).

Epilepsi ile ilgili en eski kayıtlar Babiller Dönemi'ne ait olan ünlü Hammurabi Yasaları'nın 278.maddesinde (M.Ö. 1750) geçmektedir (2). Antik Yunan Dönemi'nde yaşamış olan Hippocrates (M.Ö. 460-375) Kutsal Hastalık adını verdiği kitabında epilepsiyi ele almıştır. Bu eserindeki epilepsi ile ilgili görüşleri günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (3). Hippocrates epileptik nöbet oluşumunu beyinde meydana gelen soğuk flegmanın bir engelle karşılaşması ile açıklamıştır (4).

Epilepsi hastalarında "aura" terimi ilk kez (M.S. 129-200) yıllarında yaşamış olan ünlü filozof hekim Galen tarafından kullanılmıştır (4). Epilepsi tedavisinde etikili ilk ilacın bildirilmesi 1857 yılında Sir Charles Locock (1799-1875) tarafından açıklanmıştır. Histeri nöbetleri olan 15 hastasında kullandığı potasyum bromürün 14 hastasında etkili olduğunu görmüştür (5).

1.1.2. Epileptogenezis

Epilepsinin etyopatogenezinde; spontan olarak konvulziyonların meydana gelmesi ile sonuçlanan, moleküler ve hücresel düzeydeki değişikliklerin aktivasyonuna yol açan beyin hasarı rol oynamaktadır (6).

Nöbetler primer olarak epilepsi hastalığından kaynaklanabilmekle birlikte; metabolik anormallikler (hipoglisemi ve hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi vs.), alkol yoksunluğu, akut nörolojik hasar (menenjit, ensefalit gibi infeksiyonlar, inme, kafa travması), teofilin, trisiklik antidepressanlar gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlar veya bu ilaçların toksik dozda alımları ve çocuklarda yüksek ateş nedeniyle de meydana gelebilmektedir (7). Serebral nöronların fonksiyonunda veya yapısında makroskopik veya mikroskopik değişmesine neden olan herhangi bir durum epilepsiye eğilimi artırmaktadır. Yapısal beyin anormalliklerinden bazıları da epilepsiye eğilimi artırmaktadır. Bu yapısal anormallikler; konjenital (heterotopiler, kortikal displazi), dejeneratif (Alzheimer hastalığı), enfeksiyöz (menenjit, ensefalit, abse), travma, tümör, vasküler (vasküler malformasyon, inme, subaraknoid hemoraji) şeklindedir (7). Epilepsi patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen tüm epilepsi nöbetlerinde aynı mekanizmanın rol oynamadığı düşünülmektedir. Fakat hepsinde senkronite ve artmış nöronal aktivite ortak özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Beynin bazı bölgelerinde bulunan epileptik odaklardaki hücrelerin artmış uyarılması sonucu gelişen anormal ateşlenme bu bölgelerin etrafında bulunan normal hücreleri de etkiler (8). Bazı epilepsi türlerinde genetik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Gen mutasyonları özellikle iyonik kanal defektlerine ve reseptör bağlantı bozukluklarına yol açabilmektedir (9). Ayrıca epileptik sendromların çoğunda kompleks veya poligenik kalıtım söz konusu olduğu için monogenetik kalıtımla tanımlananlar hariç diğer genetik kalıtım özelliklerini tanımlamak zordur (10).

İyon kanal defektleri de epilepside sorumlu tutulan diğer etyolojik patolojilerdendir. İyon kanal defektlerine genellikle tek gen mutasyonları neden olmaktadır. Bu mutasyonlar hücrelerdeki eksitatör veya inhibitör mekanizmaları bozarak etkili olmaktadır (11). Beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörü olan gama aminobutirik asid (GABA) sistemine ait genetik bozukluklar da tespit edilmiştir (12).

Glutamat beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir. Glutamaterjik iletim bozuklukları sekonder epilepsi sendromlarında önemli bir yer tutmaktadır (13, 14).

1.1.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda epilepsi hastalığının tüm dünyada yaygın görüldüğü özellikle gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha sık rastlandığı tespit edilmiştir (15). Epilepsi insidansı ile ilgili çalışmalar için saha da gerçekleştirilmesi ve prospektif düzenlenmesi daha uygun olmasına rağmen bu şekilde bir çalışma yapılması pahalı ve zordur bu nedenle az sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir (15, 16).

Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı 20-70/100.000 arasında görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise 64-122/100.00 civarında görülür (15, 17, 18). Gelişmiş ülkelerde epilepsi prevalansı 6/100 iken gelişmekte olan ülkelerde bu değer 18.5/1000 olduğu bildirilmiştir (19). Ayrıca gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansının hayatın ilk yılında ve 75 yaş üzerinde olmak üzere 2 kez pik yaptığı gözlemlenmiştir (20).

Özellikle kazanılmış epilepsiler erkeklerde daha fazla görülmektedir. Erkeklerde fazla görülmesinin nedeni, sosyal hayata daha fazla katılmaları, travma riski ile daha sık karşılaşmaları ve inme riski kadınlara göre daha erken yaşta görülmesi ile açıklanabilir (21, 22).

1.1.4. Etyoloji

Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin tüm yaş gruplarındaki dağılımı şu şekilde sıralanabilir: idyopatik ve/veya kriptojenik %65.5, vasküler %10.9, konjenital %8, travma %5.5, neoplastik %4.1, dejeneratif %3.5, enfeksiyon %2.5. Epilepsiler, klinik veya laboratuvar bulgularıyla saptanabilen bir etkenin varlığında sekonder ve ya semptomatik olarak tanımlanır. Semptomatik olduğu varsayılan ancak sebebin açıkça ortaya konamadığı durumlarda kriptojenik epilepsi tanımı kullanılır (23).

Santral sinir sistemi patolojisi olmaksızın ortaya çıkan, olası herediter yatkınlık gösteren epilepsiler primer/idiyopatik epilepsiler olarak adlandırılır. Uluslararası sınıflamada esas olarak primer terimi kullanılmıştır. İdyopatik terimi,

sağlam genetik temelleri olan ve araştırmaların spesifik gen defektleri ve gen ürünlerine işaret ettiği human GABA reseptörü ve ilişkili sendromlar gibi durumlar için kullanılmıştır (24).

Endüstrileşmiş ülkelerde sekonder etyolojiye yönelik yapılan çalışmaların %60-70'inde spesifik etyoloji tanımlanmaktayken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %40 ve daha az oranda spesifik etyoloji tanımlanmıştır (25). Avrupa'da yapılan insidans çalışmalarında epilepsi etyolojisinde serebrovasküler olaylar, travma ve neoplazilerdaha çok ön plana çıkmakta iken üçüncü dünya ülkelerinde ise SSS enfeksiyonları gibi etyolojik sebepler ön plana çıkmaktadır (18, 26).

Tablo 1. Gelişmiş ve Gelişmekte Olan İki Ülkede Epilepsilerde Etiyolojik Dağılım Karşılaştırılması (18, 26)

Etiyolojiler	Tanzanya(Rwiza ve ark.)	ABD(Hauser ve ark.)
İdiyopatik	%74.6	%76
SSS	%7.6	%4
enfeksiyonları		
Kafa Travması	%1	%5
SVO	%0.5	%6
Neoplastik	%0.5	%2
Diğer	%20	%7

1.1.5. Sınıflama

Epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları ilk defa 1964 yılında epilepsi uzmanlarının toplanması ile kurulan ve “Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi” (International League Against Epilepsy; ILAE) olarak adlandırılan birlik tarafından gerçekleştirilmiştir. ILAE'nin çalışmaları sonucu 1981 yılında Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması ve 1989 yılında ise Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması yayınlanmıştır. (27, 28). Bu iki sınıflama günümüzde de geçerliliğini korumaktadır.

Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalik olarak üç ana gruba ayrılmıştır. (ILAE, 1981) (27).

I. Parsiyel Nöbetler

II. Jeneralize Nöbetler (Konvulzif veya nonkonvulzif)

III. Sınıflandırılmayan Nöbetler (yetersiz klinik bilgi)

I. Parsiyel Nöbetlerin Sınıflandırılması

A. Basit Parsiyel Nöbetler (bilinç kaybı yok)

1. Minor belirtilerle giden
 - a. İlerleme olmayan motor nöbetler
 - b. İlerleyen motor nöbetler (Jacksonien)
 - c. Versif
 - d. Postüral
 - e. Fonatuvar (vokalizasyon ya da konuşmanın durması)
2. Somatosensoryel ya da özel duysal belirtilerle giden
 - a. Somatosensoryel
 - b. Görsel
 - c. İşitsel
 - d. Koku
 - e. Tat
 - f. Vertijinöz
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)
4. Psişik belirtilerle giden (yüksek serebral fonksiyonların bozulması); bu belirtiler bilinç bozulmaksızın nadiren görülürler ve çok daha sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak deneyimlenirler.
 - a. Disfazik
 - b. Dismnezik
 - c. Bilişsel (zaman duyusunun bozulması, rüya durumu)
 - d. Affektif (korku, kızgınlık v.b)
 - e. İllüzyonlar (makropsi v.b)
 - f. Yapılanmış hallüsinasyonlar (müzik, görüntü v.b)

I.I. Basit parsiyel nöbetlerin genel özellikleri

Basit parsiyel nöbetlerde bilincin tümüyle açıktır. Ancak bu kişinin nöbeti durdurabileceği veya kontrol altına alabileceği anlamına gelmez.

Basit parsiyel nöbete yol açan elektriksel aktivite beynin küçük bir kısmından kaynaklanır. Kişinin nöbet anında yaşadıkları beynin hangi bölgesinin etkilendiğine bağlıdır (29).

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç var)

1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması
 - a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilinç kaybı
 - b. Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması
 - a. Sadece bilinç kaybının varlığı
 - b. Otomatizmalarla birlikte

I.II. Kompleks parsiyel nöbetlerin genel özellikleri

Bu tip nöbetlerde bilinç etkilenmesi olur. Nöbet esnasında bilincin etkilenmesi her zaman kişinin yere düşmesine neden olmaz ama kişi nöbeti hatırlamaz veya geçici hafıza kusuru görülür. Bazen çok dikkat edilmezse herşeyin farkında olduğu sanılır.

Kompleks parsiyel nöbetler otomatizmler ile beraber seyredebilir. Çiğneme, yalanma, yutkunma, bir şey arar gibi şaşkın bakınma görülebilir. Bazen hasta elbiselerini çekeştirebilir , etrafta dolaşabilir, dakikalar sonra hatta bazen saatler sonra kendine geldiğinde hiçbir şey hatırlamaz.

Kompleks parsiyel nöbet eğer beynin diğer bölgelerine yayılırsa sekonder jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşür. Nöbet yayılımı çok hızlı olursa başlangıcı yakalanamaz ve tonik-klonik nöbet şeklinde başladığı izlenimini verebilir. Bu da hekimin nöbet tipine karar vermesini zorlaştırır. Parsiyel nöbetler beynin herhangi bir yerinden kaynaklanabilmekle beraber, sıklıkla temporal lobdan kaynaklanırlar (29).

C. Sekonder jeneralize nöbetlere (jeneralize tonik klonik, tonik ya da klonik) dönüşen parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel nöbetlerin (A) jeneralize nöbetlere dönüşmesi
2. Kompleks parsiyel nöbetlerin (B) jeneralize nöbetlere dönüşmesi
3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi

II. Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması (Konvulzif veya nonkonvulzif)

A. Absans nöbetleri

- a. Sadece bilinç kaybı ile
- b. Hafif klonik bileşenle birlikte
- c. Atonik bileşenle birlikte
- d. Tonik bileşenin birlikte
- e. Otomatizmalarla birlikte
- f. Otonomik bileşenle birlikte

B. Atipik Absans (aşağıdaki gibi tipleri olabilir)

- a. Tonus değişiklikleri absans nöbetlerden daha belirgindir
- b. Başlangıcı ve bitişi ani değildir.

C. Myoklonik Nöbetler

D. Klonik Nöbetler

E. Tonik Nöbetler

F. Tonik klonik Nöbetler

G. Atonik (astatik) Nöbetler

II.I. Jeneralize Nöbetlerin genel özellikleri :

Jeneralize nöbetler tüm beyne yayılırlar. En sık rastlanan tipi jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Kısaca kişi önce kaskatı kesilir ve yere düşer. Tüm vücut kaslarında kasılıp gevşemeler bunu izler. Tonik-klonik nöbetler tanısı en kolay olan epilepsilerdir.

Nöbetin tonik dönemi kişinin kaskatı kesildiği dönemdir. Beyin hücreleri omurilik üzerinden kaslara sinir lifleri gönderirler. Bu şekilde beyin kasların kasılmasını sağlar. Göğüs kafesi kaslarının kasılması ile akciğerden boşalan hava

haykırmaya neden olur. Kısa bir süre soluk alma durur ve kişi morarır. İdrar torbası dolu ise idrarını kaçırabilir.

Bir dakika kadar sonra klonik dönem başlar. Bu dönem kasların kasılıp gevşemeleri ile seyrederek . Bu esnada dil veya yanaklarını ısırabilirler. Bir dakika kadar süren bu durumdan sonra hareketler azalarak durur ve kaslar gevşer. Bu dönemlerde bilinç kaybı vardır. Hastalar yavaş yavaş tekrar kendilerine gelirler. Bilinç önce kısmen düzelir, hasta şaşkın haldedir, bir süre birşey hatırlamaz, uykulu bir hali vardır . Başağrısı ve kas ağrılarından yakını. Kendine gelme süresi kişiden kişiye ve nöbetin şiddetine göre değişir. Nöbet bir veya iki dakika sürer (29).

III. Sınıflandırılmayan Nöbetler (yetersiz klinik bilgi)

Yeterli bilgi olmayışı nedeni ile yukarıdaki kategorilere dahil edilemeyen nöbetlerdir. Çiğneme, ritmik göz hareketleri gibi bazı yenidoğan dönemi nöbetleri bunlardandır (29).

1.1.6. Tanı

Toplumda yirmi kişiden biri yaşam boyunca bir kez nöbet geçirmekte ve bu kişilerin en az %50'sinde nöbetler tekrarlamaktadır. Bu nedenle nöbet geçiren hastanın tanısız değerlendirilmesi dikkatli yapılmalıdır. Öncelikle hastanın hikayesi iyi alınmalı ve ayrıntılı fizik muayene ile hasta değerlendirilmelidir (30, 31).

Epilepsi tanısında kasılma olarak tarif edilen atağı gören kişilerden bilgi alındıktan sonra, anamnezde ek sorular (atağın öncesi, başlangıcı, atak seyri, atak sonrası) sorularak derinleştirilmelidir. Özgeçmiş (mevcut veya geçirdiği hastalıklar) ve soygeçmiş (aile öyküsü) sorgulaması yapılmalıdır. Atak anında video kaydı yapabilecek ailelerden bu konuda destek istenmeli, bu imkan yoksa atak anının dikkatli bir şekilde gözlenmesi önerilmelidir. Kesin epilepsi tanısı konulamayan olgularda, ek incelemeler (laboratuvar sonuçları, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme bulguları) yapılmalıdır. Aşırı alkol tüketimi, alkol yoksunluğu, trisiklik antidepressan kullanımı, hipo-hiperglisemi, elektrolit bozukluğu, ateş, kafa travması, menenjit, ensefalit gibi nöbeti tetikleyen etkenler detaylı olarak araştırılmalıdır. Nöbetin hemen başlangıcındaki hissedilen aura, bulantı, bağırsak peristaltizminde artma, otonomik belirtiler, tinnitus, korku hissi vb. varlığı

araştırılmalı ve miyokloni ya da absans benzeri nöbetler sorgulanmalıdır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, tek bir tetiklenmemiş nöbet sonrası, ikinci nöbet gelişme ihtimali %40-52 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (32).

Epilepsi tanısı aşağıda belirtilen maddeler varlığında söylenebilir.

1. En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saat ara ile meydana gelmesi

2. Tetiklenmemiş bir nöbet ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olması: Nöbetin tekrar riski ile ilişkili çeşitli çalışmalarda çok sayıda parametre araştırılmış, farklı yorumlar yapılmışsa da geç semptomatik nöbetlerle EEG'lerinde spesifik epileptiform aktivitelerin varlığı tekrar riskini en fazla arttıran etkenler olarak kabul edilmektedir (33).

Tablo 2. İlk Nöbet Sonrası Nüks Riskini Belirleyen Parametreler (33)

Uzak semptomatik sebep varlığı
Epileptiform anomali içeren anormal EEG
Ailede epilepsi öyküsü
Fokal başlangıç gösteren sekonder jeneralizasyon
Uykuda nöbet

3. Epilepsi sendromu tanısı: Belli nöbet tipleriyle birlikte ona eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgularının tümünü tanımlar

4. Risk ve etyolojik neden tam olarak bilinmiyorsa ikinci nöbet sonrası epilepsi tanısı konulmalıdır (32).

Tablo 3. Non-Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (34)

Psikojenik	Fizyolojik
Fiziksel semptomların yanlış yorumlanması	Kardiyak aritmiler
Psikopatolojik durumlar	Komplike migren
Anksiyete bozuklukları	Disotonomi
Konversiyon	İlaç ve toksinlerin etkileri
Disosiyatif bozukluklar	Hareket bozuklukları
Hipokondriyazis	Uyku bozuklukları
Psikoz	Senkop epizodları
Somatizasyon bozuklukları	Geçici iskemik atak
Psikopatolojik durum eşlik etmeden akut strese yanıt olarak	Vestibüler semptomlar

1.1.7. Ayırıcı Tanı

1.1.7.1. Hiperekspleksi

Hiperekspleksi ya da aşırı irkilme hastalığı, ani görsel, işitsel veya dokunmakla kaslarda katılık ve sıçrama ile karakterize ve epilepsi ile karışan nadir bir hastalıktır (35, 36). Etyoloji açık olmamakla birlikte beyin sapındaki retiküler nöronların uyarılabilirliğindeki artış, kortikal nöronların hiperaktivitesi, inhibitör sistemlerin ve serotoninerjik yolların anormalliği öne sürülen mekanizmalar arasındadır (37, 38).

Hiperekspleksinin temel karakteristiği yaşla birlikte hipertoininin kendiliğinden iyileşmesi ve motor gelişmedeki geriliktir. Epilepsiden ayrılan özelliği ise EEG, sinir ileti çalışmaları ve uyarılmış potansiyel testler sıklıkla normaldir. Yeni doğan ve bebeklerde normal irkilme refkesi düşük düzeyde olmasına rağmen, hipereksplekside abartılı bir refleks olması nedeniyle tanı klinik olarak kolaylıkla konur (39).

1.1.7.2. Senkop

Senkop beyin kan akımının tümünün geçici olarak azalmasına bağlı ortaya çıkan kısa süreli bilinç ve tonus kaybı olarak tanımlanmaktadır. Senkopun iki temel özelliği, bilinç kaybının geçici serebral hipoperfüzyona bağlı olması, kendi kendini sınırlaması ve medikal bir yardıma ihtiyaç göstermesidir (40).

Senkop, epileptik olmayan psikojen nöbetlerle birlikte epilepsi ile en sık karıştırılan klinik tablodur. Ayırıcı tanıda temel sorun, hasta ve yakınlarından alınan bilginin çeşitli nedenlerle yetersiz olması ile senkop kliniğinin iyi bilinmemesidir. Her iki klinik tabloda tanı, önemli oranda anamneze dayalı olduğundan yeterli bilgi için çok çaba sarfedilmesi gerekmektedir (41).

Senkop ataklarının büyük çoğunluğunda kısa dönemli prodromal belirtiler görülür ve bu dönemde göz kararması, bulantı, taşikardi, solukluk ve soğuk terleme görülür. Bu belirtiler birkaç saniye ile birkaç dakikaya kadar uzanabilir ve takiben hastanın bilici kaybolur hasta yere düşer. Genellikle bilinç kısa sürede düzelir (41).

Senkopta prodromal belirtilerinin hikayesi alınması tanıda önemli katkı sağlar. Epilepsiyle ilgili olabilen tat, koku, unilateral parestezi gibi auralar, senkop öncesi prodromal belirtilerle ilişkili olamaz (42).

Senkop ilişkili tonik kas aktivitesi vakaların yaklaşık yarısında görülmekler birlikte jeneralize tonik klonik epilepsilerde (JTKN) olduğu gibi zorlu ve uzun süreli değildir (43). Senkop ilişkili myokloniler ağız kenarında tek bir çekilmeden jeneralize myoklonilere kadar çeşitlilik gösterebilir. Senkop sırasında tanımlanan tonik aktivite artışı ve myokloniler, hastanın yere sert düşmesi pratikte senkopun epilepsiyle en sık karıştırılma nedenidir. Senkop atağı sırasında veya sonrasında EEG’de epileptik deşarj yoktur (44, 45).

Postiktal özellikler de epilepsi-senkop ayırımında bilgiler sağlar. Dil ısırma özellikle yandan ısırılma epilepsi tanısında önemli olabilirken senkoba bağlı düşmelerde nadir görülmekle birlikte sıklıkla dilin ucunda olmaktadır (46). Nöbet sonrası uzamış konfüzyon epilepsi lehinedir fakat baş ve eksteremite ağrıları ve idrar inkontinansı her iki durumda görüldüğünden ayırıcı tanıda kullanılamamaktadır (47).

Epilepsi-senkop ayırıcı tanısının doğru yapılamaması, gereksiz antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımına neden olabilmekte, kullanılan karbamazepin ve fenitoin gibi

ilaçlar özellikle kardiyak senkoplu hastalarda kalp fonksiyonlarını ciddi olarak etkilemesi gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir (41).

1.1.7.3 Migren

Migren kronik ve epizodik bir primer baş ağrısıdır. Baş ağrısı genellikle yavaş başlangıçlıdır ve 4-72 saat sürer. Tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı ve fiziksel aktivite ile kötüleşen bir ağrıdır. Sıklıkla bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi eşlik edebilir (48).

Migren ve epilepsi farklı patofizyolojik süreçlere bağlı, aralarında bağlantı ve benzerliklerin bulunduğu, paroksizmlerle seyreden nörolojide en sık izlenen iki hastalık grubudur. Migrenin ana semptomu baş ağrısı, epilepsinin ana semptomu ise konvülsiyonlar ve bilinç değişiklikleridir (49). Baş ağrısı, epilepsiyle ilişkili olarak iktal ve postiktal bir semptom olabildiği gibi migren ataklarının epilepsi nöbetlerini tetikleyebileceği bildirilmektedir (50, 51).

Aura dönemi epilepsi ve migren ayırımında yararlı olabilir. Özellikle ayrıntılı alınan hikayede aura özelliklerini farkı ortaya konabilir. Migrende aura genellikle 4 dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürer. Epilepside aura, genellikle 1 dakikadan azdır, nadiren 5 dakika sürer (52).

Migrende aura genellikle görseldir fakat duysal fenomenler de görülebilir. Migrende görsel auralar, hemianoptik parlak ışıklı noktalardan, kırık çizgilerden, bazen de parlayıp sönen şekillerde ibaret pozitif, bazen de skotomlar şeklinde negatif semptomları içerir. Pozitif ve negatif semptomların bir arada bulunması migren için tipiktir (49).

Görsel epileptik auralar, görsel halüsinasyonlar veya illüzyonlar şeklindedir. Tipik epileptik aura, farklı renklerde çakan ışıklar şeklindedir (49).

Sık görülen her iki klinik tablonun birbirinden bağımsız olarak aynı kişide birlikte görülme olasılığı yüksektir. Ayrıca epilepsi hastalarında migren, daha sıklıkla görülmektedir (53).

1.1.7.4. Serebrovasküler Hastalıklar

Epilepsi ile beyin damar hastalıklarının özellikle geçici nitelikte bazı formları ayırıcı tanıda yer almasına karşılık bu iki klinik tablo önemli oranda birliktelik gösterir. İleri yaş grubunda ortaya çıkan epilepsi nöbetlerinin %22-69'u beyin damar hastalıkları ile ilişkilidir (54). Beyin damar hastalıklarının ilk iki haftasında ortaya çıkan akut semptomatik nöbetler ciddi oranda epilepsi riski taşırlar. Yine geçici bir nörolojik fonksiyon bozukluğunun nöbet veya beyin damar hastalığına bağlı olduğunun erken dönemde belirlenmesi, semptomlar epilepsi nöbeti ile ilişkili ise bunun nedeninin yeni bir damar hastalığına bağlı olup olmadığına saptanması tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir (55).

Geçici iskemik ataklar (GİA) kısa süreli olmaları ve bazı benzer semptomlar içermeleri nedeniyle epilepsi nöbetleriyle karışabilir. GİA, 24 saatten kısa süreli, muhtemelen iskemiyle ilişkili geçici nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır (56).

1.1.7.5. Epileptik Olmayan Psikojenik Nöbetler

Epileptik olmayan psikojenik nöbetler (EOPN), gerçek nöbetleri andıran, ancak EEG değişimlerinin ve SSS disfonksiyonunun eşlik etmediği paroksizmal davranış değişiklikleri epizodudur. Psikolojik stresin fiziksel bir yansıması olarak yorumlanır ve semptomların kökünde psikiyatrik olduğu ancak dışı vurumunun nörolojik olduğu psikonörolojik bozukluklar kategorisinde değerlendirilir. Jeneralize tonik-klonik, absans, basit veya kompleks parsiyel nöbetler gibi birçok epilepsi tipini taklit edebildiği gibi epilepsi hastalığı ile birlikte de görülebilir (57).

İlaca dirençli epilepsi diye incelenen hastaların %10-30'unun EOPN olduğu bildirilmiştir (58, 59). Genel toplumda prevalans, 2-33/100.000 olarak tahmin edilmektedir ve bu rakam toplumdaki multiple skleroz veya trigeminal nevralji insidansına benzerdir (58). Vakaların yaklaşık dörtte üçü kadındır ve 4-70 yaş arasında sıklıkla görülür (57, 60).

Epileptik olmayan psikojenik nöbetli hastalar çoğu zaman epilepsi diye izlenmekte olup yanlış tanı süresi ortalama 7.2 yıl bulunmuştur ve vakaların dörtte üçü de antiepileptik almış olduğu tespit edilmiştir (61).

Tablo 4. Epileptik Nöbet ve Psikojen Nöbet Arasındaki Farklar

PARAMETRELER	PSİKOJEN NÖBET	EPİLEPTİK NÖBET
Telkinle ortaya çıkış	Sık	Nadir
Ortaya çıkış	Basamaklı	Genelde ani
Süre	Uzun	1-3 dakika
Solunum ve renk	Değişiklik yok	Apneik ve siyanotik
Pelvik rotasyon, garip hareketler	Sık	Nadir
Bilinç	Açık	Genelde kapalı
Etrafına zarar verme	Sık	Nadir
Gözler kapalı	Sık	Nadir
Göz açmaya direnç	Sık	Nadir
Ev ve iş yerinde olma	Sık	Fark etmez
Dil kenarını ısırma	Nadir	Sık
Yaralanma	Nadir	Sık
İdrar kaçırma	Nadir	Sık
Nabız artışı	Yok	Sık
Prolaktin artışı	Yok	Var
Postiktal konfüzyon	Nadir-yok	Sık

1.1.8. Epilepside Tanıya Yardımcı Yöntemler

1.1.8.1. Elektroensefalografi

Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla gerçekleştirilen EEG 1929 yılında Hans Berger tarafından bulunmuş olup halen günümüzde de serebral biyoelektriksel aktivitenin incelenmesinde geçerliliğini korumaktadır (62, 63). EEG epilepsi tanısında, epileptik nöbet sınıflamasında ve hastaların takibinde kullanılan en değerli laboratuvar yöntemidir. Sadece epilepsi tanısının konulmasında değil, aynı zamanda epilepsi tanısı kesinleşen hastaları sınıflandırma, uygun tedavi planlaması ve hastalığın prognozu için yol gösterici olarak kullanılır (64-66). EEG sadece epilepsi hastalığı tanısı ile sınırlı olmayıp Herpes Simpleks ensefaliti, Subakut Sklerozan Panensefalit ve Cruetzfeldt Jacob hastalığı gibi diğer nörolojik hastalıkların araştırılmasında da kullanılabilir (67, 68).

Hastanın klinik durumundaki iyileşme veya kötüleşmeyi, objektif olarak metabolik bozukluğu olan hastaların izlenmesinde; mental durum veya bilinç değişikliğinin, uyku ve bozuklukları ile beyin ölümünün değerlendirilmesinde de EEG kullanılır (69).

Elektroensefalografi aktivitesinin kaynağı, kortikal piramidal hücrelerin postsinaptik potansiyelleridir. Bu potansiyeller, hücrenin içi ve dışı arasındaki elektriksel potansiyel farkından oluşur ve kortekste toplanarak beyni saran yapılardan saçlı deriye yayılırlar. Eksitator postsinaptik potansiyeller (EPSP), hücre içine pozitif yüklü iyonların akımını sağlayarak hücrenin deolarizasyonuna neden olur. İnhibitör postsinaptik potansiyeller (İPSP) ise hücre dışına iyon akımını arttırarak hücrenin hiperpolarizasyonunu sağlar. EPSP ve İPSP'lerin toplamının oluşturduğu elektriksel akım, EEG aktivitesini oluşturmaktadır (69).

1.1.8.2. Nörogörüntüleme

Epilepside radyolojik görüntüleme hastalığın yapısal bir patolojiyi veya anomaliyi belirlemekle beraber cerrahi olarak tedavi edilebilecek hastalıkların belirlenmesinde, hastalığın takibinde ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Radyolojik incelemelerde lezyon saptanmamış olgularda medikal tedavi ile nöbetsiz kalma şansı en fazla %50 iken, bu şans kortikal displazilerde %25, unilateral hipokampal skleroz (HS) da %11, HS ve dual patolojilerde %3 olarak bildirilmektedir. Uygun cerrahi tedavi eklendiğinde; nöbetsiz kalım unilateral HS'da %90'lara kortikal displazilerde %70'lere çıktığı bildirilmektedir (70).

Manyetik rezonansın (MR) kullanıma girmesiyle beraber epilepsi hastalarında birçok lezyon lokalize edilebilmektedir. Bunun yanısıra yeni ortaya çıkan ve gelişmekte olan MR sekansları ile tanısal oran artmaktadır. Fakat epilepsi olgularında uygun MR protokolü ile inceleme yapılmazsa ya da uygun MR protokolü ile çekime rağmen nöroradyoloji ile doğrudan ilgilenmeyen genel radyoloji uzmanının yorumu tanı oranını ciddi oranda düşürmektedir (70).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) avantajı, ucuz olması, çekim süresinin kısa olması, kolay erişilip kullanılabilmesidir. Özellikle yeni doğan ve süt çocuklarında BT, ultrasonografiye alternatif olarak kullanılmaktadır (71, 72). BT, MR'ın bulunamadığı ya da yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir. BT epilepsiye neden

olan tümör, vasküler malformasyon gibi lezyonların ancak %50'sini gösterebilmektedir (73).

Epilepsi tanısında MR, BT ile karşılaştırıldığında çok sayıda üstünlükler taşımaktadır. Bunlar; üç düzlemde daha ince kesit kalınlığında görüntü oluşturulması, gri-beyaz cevher ayırımının daha iyi yapılabilmesi, hacim ölçümlerinin yapılabilmesi, küçük yapıların daha yüksek çözünürlükte gösterilmesi, nöral doku ve kemik doku ayırımının iyi yapılması olarak sıralanabilir. MR'in epilepsi tanısında duyarlılığı; altta yatan patolojiye, MR tekniğine ve değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Hastanın yaşı, nöbetin akut ya da kronik, yaygın ya da parsiyel, basit ya da kompleks olması inceleme parametrelerini etkiler (74).

1.1.9. Epilepside Genetik

Toplumda sık görülen epilepsi sendromlarının bazıları Mendel tipi, çoğu ise kompleks kalıtım özelliği gösterir (75). Epilepsilerin yaklaşık %40'nın etyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (76).

Epilepsi olgularının yaklaşık yarısını idiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) oluşturur (77). İJE'li ailelerin çocuklarında epilepsi riski artmakta olup idiyopatik absans nöbetleri olan anne veya babanın çocuğunda epilepsi olasılığı %9 oranında bildirilmektedir (78). Ailesel özellik gösteren çoğu epilepsi türünde kalıtım şeklini tanımlamak kolay olmamaktadır. Bu olgularda birden fazla gen aynı epilepsi sendromuna yol açabilmekte (poligenik), esansiyel ve çevresel faktörler rol oynayabilmektedir (79, 80). Aynı epileptik sendroma birden fazla genin neden olması (genetik heterojenite) ve bir genin birbirinden farklı epilepsi fenotiplerine yol açması (fenotipik heterojenite) da genetik temelin aydınlatılmasını güçleştiren özelliklerdir (81). Sonuç olarak epilepsiye yol açan genler dört grup altında toplanabilir (82).

Tablo 5: Epilepsiye Yol Açtığı Bilinen Genlerin Ana Grupları (82)

-
1. Gelişimi kodlayan genler:
Nöronal migrasyon anomalileri, lizensefali, poligiri,
heterotropi (DOUBLECORTIN, FLAMIN gibi)
 2. Beyin enerji metabolizmasına etkili olanlar: Mitokondri
genleri gibi
 3. Nörodejenerasyonda rol oynayanlar:
Progresif miyoklonik epilepsi: cystatin B gibi
 4. Nöronal eksitabilite genleri:
İyon kanalları, Na, K, Ca
Nörotransmitter reseptörleri, taşıyıcılar (GABA)
-

1.1.9.1. Mendel Tipi Kalıtım

Öncelikle klasik Mendel tipi kalıtım özelliği gösteren hastalıklar incelenmeye başlanmış ve bazı gen mutasyonları saptanmıştır. Unverricht-Lundborg tipi ve Lafora cismi hastalığı progresif myoklonus epilepsisi bu gelişmelere örnek verilebilir (83-85). Sorumlu geni saptanmış olan genetik epilepsi sendromlarının tanısı moleküler genetik testler kullanılarak doğrulanabilmektedir. Bunlara örnek olarak progresif miyoklonik epilepsiler (EPM1,EPM2,MERRF), selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları (Benign Familial Neonatal Convulsions-BFNC), otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy-ADN-FLE) ve jeneralize epilepsi febril nöbet artı (Generalized epilepsy febril plus-GEFS+) sendromları örnek olarak verilebilir. Sadece kromozom lokalizasyonu bilinen epilepsilerde ise bağlantı analizi gibi indirekt yöntemler kullanılabilir. Selim ailesel infantil konvülsiyonlar (benign familial infantile convulsions-BFIC), juvenil miyoklonik epilepsi (JME) bu grupta yer almaktadır (86-92).

Tablo 6. Mendel kalitimli epilepsilerde tanımlanan genler (93)

Alt Grup	Gen	Fenotip
İdiyopatik epilepside iyon kanal genleri		
Nikotik asetilkolin reseptörleri	CHRNA4/ CRNB2	ADNFLE
Potasyum kanalları	KCNQ2/ KCNQ3	BFNC
Sodyum kanalları	SCN1A/ SCN2A	GEFS+
Klor kanalları	CLCN2	IGE
GABA A reseptörleri	GABRG2/ GABRA1	GEFS+/IGE
İdiyopatik epilepside iyon olmayan kanal genleri		
Fonksiyonu bilinmeyen	LGI1	ADLTE
G-proteine bağlı reseptörler	MASS1/ VLGR1	FS
Progressif miyoklonik epilepsiler		
Poliglikozan metabolizması	EPM2A/ EPM2B	Lafora hastalığı
Sistein proteaz inhibisyonu	CSTB	Lundborg hastalığı
Respiratuvar zincir	MTTK/MTTL1	MERRF
Lipidozis	PPT	İnfantil NCL
	CLN2	Geç infantil NCL
	CLN3	Juvenil NCL
	CLN5	Geç infantil NCL
	CLN6	Geç infantil NCL
Glikopeptid/oligosakkarit	NEU1	Sialidozis metabolizması

1.1.9.2 Mendel Tipi Olmayan (Kompleks) Kalıtım

Ailesel özellik gösteren çoğu epilepsilerde kalıtım şeklini tanımlamak daha zordur çünkü bu olgular poligenik olmakla birlikte esansiyel ve çevresel faktörler rol oynayabilmektedir. Sık rastlanan idiopatik epilepsiler, özellikle İJE'ler genellikle bu grupta yer almaktadır (94). İJE sendromlarının çoğunda kompleks kalıtım paterni gösterilmiştir (95, 96).

Internatioanl League Against Epilepsy derneğinin sınıflamasına göre İJE'ler başlığı altında incelenen sendromların başlıcaları şunlardır;

- 1) Selim ailesel yenidoğan konvülsüyonları
- 2) Selim yenidoğan konvülsüyonları
- 3) Çocukluk çağı selim miyoklonik epilepsi
- 4) Çocukluk çağı absans epilepsisi
- 5) Juvenil absans epilepsisi
- 6) Juvenil miyoklonik epilepsi
- 7) Uyanırken gelen JK nöbetleri
- 8) Miyoklonik absanslı epilepsi
- 9) Febril nöbet artı jeneralize epilepsi

Tablo 7. İdiyopatik Epilepsilerin Moleküler Genetiğine İlişkin Örnekler (94)

Sendrom	Gen	Gen Fonksiyonu
Otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi	CHRNA4	Asetil kolin reseptörü subünitesi
Otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi	CHRNA4	Asetil kolin reseptörü subünitesi
Otozomal dominant noktürnal frontal lob	CHRNA2	Asetil kolin reseptörü
Jeneralize epilepsi febril nöbet plus	SCN1B	Sodyum kanal subünitesi
Jeneralize epilepsi febril nöbet plus 2	SCN1A	Sodyum kanal subünitesi
Jeneralize epilepsi febril nöbet plus 3	GABRG2	GABA reseptör
Benign neonatal/infantil ailesel	SCN2A	Sodyum kanal
Benign ailesel neonatal nöbetler	SCN1A	Sodyum kanal subünitesi
Dravet Sendromu (SMEI)	SCN1A	Sodyum kanal subünitesi
Çocukluk çağı absans epilepsisi ve febril	GABRG2	GABAA reseptörü
Çocukluk çağı absans epilepsisi ve febril nöbet	CLCN2	Klor kanalı subünitesi
Febril nöbet ve temporal lob epilepsisi	GABRA1	GABAA reseptörü subünitesi
Lateral temporal lob epilepsisi	LGI1	Fonksiyonu bilinmiyor
Otozomal dominant juvenil miyoklonik epilepsisi	GABRA1	GABA reseptör subünitesi
Jüvenil miyoklonik epilepsi	EFHC1	R tip Ca akımı
Jüvenil miyoklonik epilepsi	Ser 1A	reseptörü
Erken başlangıçlı absans epilepsisi	GLUT1	Glikoz transport geni

1.1.10. Tedavi

Epilepsi antiepileptik ilaçlara (AEİ) cevap verme olasılığı yüksek olan yeni tanı konulmuş hastalardan, remisyona girmeyen dirençli epileptik hastalara kadar süreklilik gösteren bir durum olarak görülmelidir. Epilepsi alanında özellikle son dönemde epilepsi cerrahisi, vagal sinir situmulasyonu-nörositumulasyon, fokal ilaç enjeksiyonları, hücre transplantasyonları ve genetik alanında önemli ilerlemelere rağmen AEİ'lerin proflaktik amaçlı olarak kullanımı halen tedavinin temel taşı gibi görünmektedir (97).

Son 25 yıl içerisinde epilepsinin farmakolojik tedavisinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Epilepsi tedavisine rasyonel yaklaşım doğrudan altta yatan etiyolojik nedenin tedavisi ile ilgilidir ve bu durum bazı özel durumlar dışında mümkün değildir (97).

Halen AEİ tedavisi ile primer amaç, yan etki olmaksızın morbidite ve mortalitede azalma ve yaşam kalitesinin düzelmesi ile birlikte nöbetlerin tam olarak ortadan kaldırılmasıdır. Yeni AEİ'nin devreye girmesi ve tedavide ilerlemeler ile epilepsi tedavisinin amacı nöbet kontrollerinin başarısından öte, yaşam kalitesinin kontrolüne yönelmeye başlamıştır (97-99).

Özellikle son 10-12 yılda çok sayıda yeni AEİ'nin devreye girmesi ve konvansiyonel ilaçların formülasyonundaki düzeltilmeler günlük pratikte hem hastalar için hem de ilaç seçme alternatifleri açısından kolaylık sağlamaktadır (100).

Modern tedavi ajanları optimal tedaviye rağmen epilepsili şahısların %30'unda AEİ tedavisi ile remisyon sağlanamamaktadır (101). Bu hastaların bir bölümü epilepsi cerrahisinden faydalanırlar. Cerrahi olarak tedavi edilebilir hastaların çoğunluğu cerrahi öncesinde 20 yıldan daha uzun süreli olarak epileptik nöbet öyküsü ile birlikte (100).

Epilepsi tedavisinde komorbid durumlar önemlidir. Erişkinlerde psikiyatrik komorbidite prevalansı (%40-60) oldukça yüksektir. Primer olarak davranış ve anksiyete bozuklukları refrakter epilepsi ile birlikte (11-62) epilepsili hastalarda siktir. Böyle durumlarda dual etkili AEİ' lar tercih edilmelidir (duygudurum bozuklukları-Lamotrijin gibi) (97).

1.1.11. Acil Serviste Epilepsi

Nöbet ile ilişkili yakınmalar tüm acil servis başvurularının yaklaşık % 1 ile %2'sini oluşturmaktadır (102, 103). Amerika Birleik Devletleri(ABD)'de toplulukların %10'u hayatları boyunca bir kez nöbet geçirmekte olup bunların %3'ü epilepsi tanısı almaktadır (104, 105). Hasta atak sonrası acil servise başvurduğunda atılacak ilk adım atağın gerçek bir nöbet olup olmadığına karar vermektir. Hastadan atağın detayları ile ilgili öykü alınmalıdır. Atağa tanıklık eden diğer kişilerden de bilgi alınmalıdır. Sorgulamada önemli olan noktalar; atak öncesi aura dönemi olup olmadığı, atağın aniden mi kademeli olarak mı başladığı, motor aktivitenin progresyonu, miksiyon ya da defekasyon kontrolünün kaybının olup olmadığı, aktivitenin lokal mi yoksa jeneralize mi olduğu, simetrik olup olmadığıdır. Daha sonra atağın klinik durumu belirlenir. Atak önceden geçirilen nöbet süreçleriyle uyumluysa, nöbeti başlatan faktörler tanımlanır. Nöbeti başlatan faktörler sıklıkla, antiepileptik ilaç dozlarının atlanması ya da ilaçlarda yapılan değişiklikler, ilaç dozlarının değiştirilmesi, muadil ilaç alımı, uykusuzluk, alkol ya da diğer maddelerin çekilmesi, enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları ve madde kötüye kullanımı gibi durumlardır (106).

Tam bir nörolojik muayene ve sonraki diğer muayeneler yapılır. Bilinç düzeyi ve mental durum yakından takip edilmelidir. Basit ya da kompleks bir nöbeti izleyen geçici fokal defisit (genellikle tek taraflı) Todd Paralizi'sine işaret eder ve 48 saat içerisinde geriler. Nörolojik fonsiyondaki pek çok episodik bozukluk nöbetlerle karıştırılabilir. Distoni, korea, myoklinik kasılmalar, tremorlar ve tikler gibi hareket bozuklukları çeşitli nörolojik bozukluklar sırasında oluşabilir. Bu hareketler sırasında bilinç daima açıktır.

Nöbetler ve taklit ataklar arasında ayırıcı tanı yapmak için yardımcı olacak klinik özellikler:

1. Ani başlangıç ve sonlanma: Bazı fokal nöbetler öncesinde 23-30 saniye ya da daha uzun süren aura dönemleri yaşansa da atakların çoğu ani başlangıçlıdır. Birkaç dakikadan uzun süren nöbetlere şüpheyle yaklaşılmalıdır. Eğer hastada status epileptikus mevcut değilse, çoğu nöbet 1-2 dakikada sona erer.

2. Hatırlamada eksiklik: Basit parsiyel nöbetler dışında hastalar genellikle atakların detaylarını hatırlayamazlar.

3. Atak sonrasında amaçsız hareketler ve davranışlar
4. Basit absans atakları (petit mal) ya da basit parsiyel nöbetler dışında geçirilen pek çok nöbetin sonrasında postiktal konfüzyon ve letarji görülür (106).

1.1.12. Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 nöron spesifik 9.5 gen ürünü (PGP 9.5) bir protein olup nöronlar için histolojik marker olarak kullanılmıştır. Bu madde nöronlarda fazla miktarda bulunmaktadır ve spesifik üretime sahiptir. UCH-L1 toplam çözünebilen beyin proteinlerinin ortalama % 1-5' ini oluşturmaktadır. Bu sınıfta ilişkili üç enzim bulunmaktadır (Ubikuitin C-Terminal hidrolaz – L1, L2 ve L3), ancak sadece UCH-L1 santral sinir sisteminde yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Bu enzimler metabolizmada gereksinim olan ATP ilişkili proteozom yolağında ubikuitin'in artırılması ya da uzaklaştırılmasında görev almaktadır (107).

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1'in en iyi bilinen tarafı bir deubikinasyon enzimi olarak işlev yapması ve ubikuitin C terminal esterleri ve amidlerini hidrolize etmesidir, ayrıca alfa synuclein'i substrat olarak kullanan ubikuitil ligaz aktiviteside taşır (108).

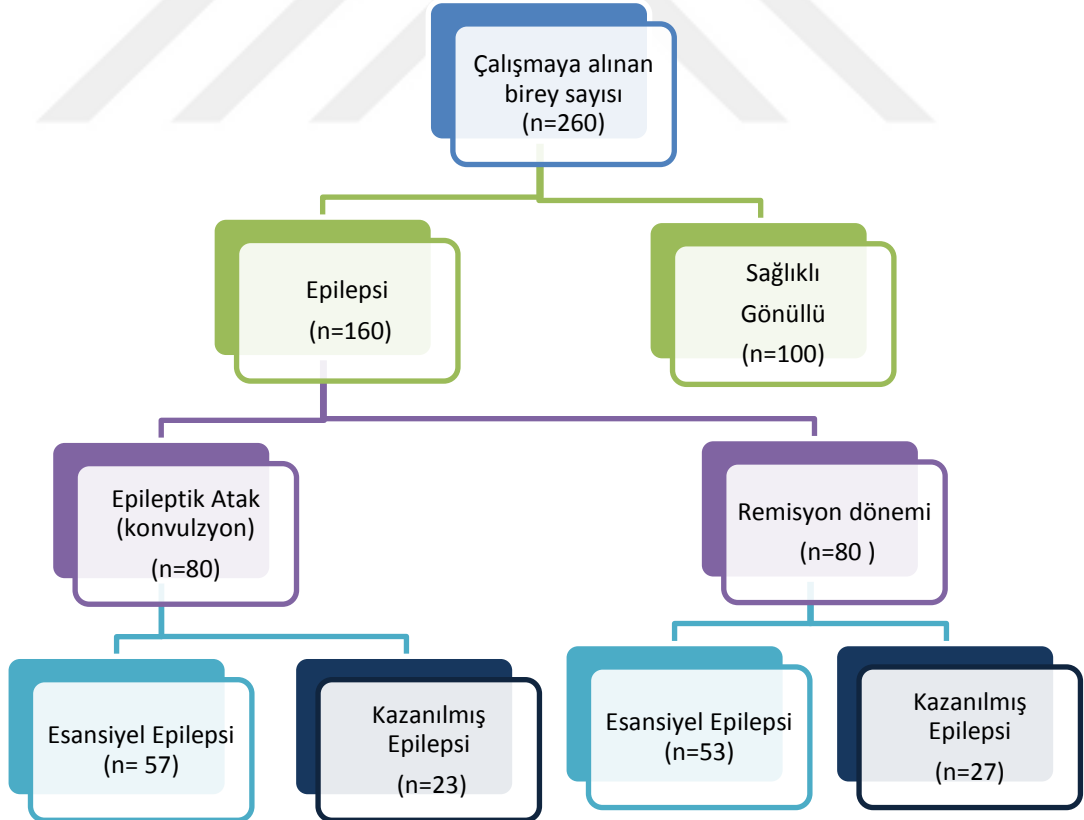
Bu molekülün nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson (109) ve Alzheimer (110) hastalığındaki gen ile ilgili poliformizminin disfonksiyonu hususunda ise daha önceden tespitlerde bulunulmuştur. UCH– L1 Parkinson ve Alzheimer hastalığında oksidatif modifikasyona uğrayarak, sporadik hastalarda ekspresyonu down regüle olmaktadır (111, 112).

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 şu an araştırma seviyesinde olan, travmatik beyin hasarında biyomarker olarak umut verici bir ajandır. UCH-L1 özellikle nöronlardan yüksek oranda eksprese edilir. Proteozomal yolak üzerinden bozulmaya giden proteinlerin ubikinasyon sürecine dahil olur, böylece normal ve patolojik her iki durumda da okside veya artan proteinlerin uzaklaştırılmasında önemli rol oynamaktadır (113).

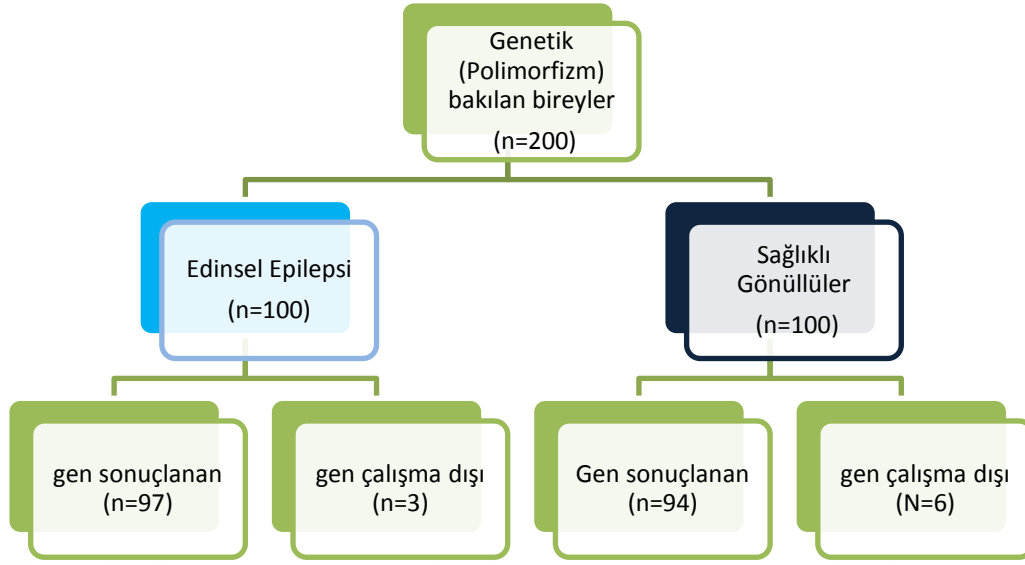
2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Fırat üniversitesi Etik Kurulu kararı alındıktan sonra başlandı. Çalışma hastaları epilepsi atak, epilepsi remisyon dönemi ve sağlıklı gönüllüler olmak üzere 3 ana grupta toplandı. Epileptik atak olarak alınan hastalar acil servise konvulziyon şikayetiyle yada postiktal konfüzyon durumunda getirilen ardışık hastalardı. Epilepsi hastaları (remisyon+atak) daha sonra esansiyel epilepsi (n=110) ve kazanılmış epilepsi (n=50) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma hastalarının sayısı ve şematik gösterimi Şekil 1’de sunuldu. Epilepsi atak hastaları çalışma süresi içerisinde acil servise müracaat eden ardışık 80 hastadan oluşturuldu. remisyon dönemindeki hastalar ise nöroloji poliklinik takibine gelen ardışık 80 hastadan oluşturuldu. UCH-L1 genin S18Y polimofizmi ise esansiyel epilepsi hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırıldı (Şekil 2).



Şekil 1. Ubukitin enzim bakılan hastaların şematik gösterimi



Şekil 2. UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi bakılan çalışma grupları

2.2 Moleküler Genetik Analizler

İlgili mutasyon bölgelerin primerleri dizaynları yaptırılarak, Real Time PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ilgili gen bölgelerinde belirlenen polimorfizimler araştırıldı.

Kan Örneklerinin Toplanması: Çalışma grubu bireylerinden Etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) tüplere 2-3 cc kan alınıp, Moleküler Genetik Laboratuvarında, Deoksiribo Nükleik asit (DNA) izolasyon kiti (PureLink™ genomik DNA kitleri) ile DNA izolasyonu yapıldı. Çalışma yapılana kadar hasta DNA'ları -20 derecede saklandı.

Çalışma Yöntemi: Bu çalışma için kullanılacak DNA örnekleri, kandan spin-kolon yöntemi ile çalışan bir DNA izolasyon kiti ile kitin protokolü uygulanarak ayrıştırıldı.

2.3. Elisa Analizleri

Epilepsi hastaları ve çalışmaya alınacak tüm sağlık kontrol hastalardan acil serviste plazma UCH-L1 düzeyi ölçümleri için, antekubital venden jelli tüplere 3 cc kan örneği alındı. Aynı şekilde sağlıklı gönüllülerden tüplere alınan 3 cc kan örneği 15-30 dakika kadar pıhtılaşması beklendikten sonra 4°C'de 10 dakika boyunca 5000 rpm'de santrifüj edilerek serumları toplandı. Ependorf tüplere ayrılan serum örnekleri en kısa sürede çalışılmak üzere en az -20° C de saklandı. UCH-L1

düzeyleleri ELISA kitleri ile kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Çalışmanın bu kısmı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan ELISA yıkayıcısı ve okuyucusu kullanılarak gerçekleştirildi.

2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Parametrik veriler ortalama±standart sapma şeklinde, nonparametrik verilerin sunumunda Median (minimum-maksimum) veya Median (IQR: interquartile range, 25/75 percentile) şeklinde ve kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İkili grupların arasındaki ilişkinin tespitinde ise Man-Wityney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi (cross-tab) kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ordinal verilerden oluşan Scala ve ölçeklerin korelasyonunun tespiti için ise sperman korelasyon testi kullanıldı. Epilepsi hastaları ile sağlıklı bireylerin UCHL 1 düzeylerini kullanarak ROC Curve analizi yapıldı. ROC Curve analiz sonuçları % spesifite, % sensitivite [Area under the ROC curve (AUC), p, %95 Confidence Interval (CI)] şeklinde verildi. Tüm analiz sonuçlarında $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza alınan toplam 260 hastanın 160'ı epilepsi hastası iken 100'ü sağlıklı kontrol grubuydu. Gruplar arasında cinsiyet, yaş açısından farklılık yoktu. Çalışmamıza alınan tüm epilepsi hastalarının UCHL-1 düzeyi Median 8,30 ng/mL (IQR:6,57-11,40) iken Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerde ise 3,90 ng/mL (IQR:3,31-7,22) olduğu tespit edildi (Şekil 3). Epilepsi hastaları ile sağlıklı bireylerin UCHL1 enzim düzeyleri anlamlı oranda farklı olduğu saptandı ($p < 0,0001$). Epilepsi ve sağlıklı bireylerin temel verileri tablo 8'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Epilepsi Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının UCH-L1 Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 8. Epilepsi Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubu Hastalarının Demografik Verilerinin Analizinin Karşılaştırılması

Parametre	Epilepsi Hastaları	Sağlıklı Kontrol	P
N (E/K)	160 (94/66)	100 (59/41)	0,968
Yaş	37,29±15,67	38,07±16,49	0,768
Ort. Arteriyel Basınç	88,54±9,34	108,23±13,72	0,000
Nabız	87,65±14,20	86,02±14,51	0,333
Sol. Sayısı	18,57±1,93	18,70±1,69	0,552
Ateş	36,72±0,42	36,64±0,43	0,138
sPO2	96,34±1,88	96,40±2,03	0,645
GKS	14,02±1,20	15,00	0,000
Epilepsi Tanı Süresi	12,77±10,80	----	
Atak Sıklığı	23,51±27,56	----	
Son Nöbet	64,90±87,30	----	
Kasılma Süresi	5,57±4,90	----	
UHL-1 Median (IQR) (ng/ml)	8,30 (6,57-11,40)	3,90 (3,31-7,22)	p< 0,0001

Çalışmamıza alınan 160 epilepsi hastasının 80'i (E/K=55/25) epileptik atak nedeniyle acil servise başvuran hastalardı. Diğer 80 epilepsi hastası (E/K=29/41) ise aktif nöbeti olmayan (remisyon) döneminde olan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların temel verilerinin karşılaştırılmasında nabız ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görünmüş olsada bu değerler klinik olarak normal kabul edilen sınırlarda idi (p=0.001). Ayrıca cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında çalışmamızda epileptik atak ile başvuran erkeklerin sayısının daha fazla olduğu tespit edildi. Remisyon dönemindeki hastalar da ise kadınların sayısının daha fazla olduğu tespit edildi (p=0.010). Bu gruptaki hastalara ait temel veriler tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 9. Epileptik Atak ile Remisyon Dönemindeki Hastaların Demografik Verilerinin Analizinin Karşılaştırılması

Parametre	Epilepsi Atak	Epilepsi Remisyon	P
N (E/K)	80 (55/25)	80 (39/41)	0,010
Yaş	36,3±15,4	38,2±15,1	0,418
Ort. Arteriyel Basınç	90,41±11,90	86,66±5,19	0,057
Nabız	84,24±14,60	91,06±12,99	0,001
Sol. Sayısı	18,76±1,55	18,3750±2,25	0,197
Ateş	36,59±0,42	36,85±0,38	0,135
sPO2	96,45±2,15	96,24±1,56	0,161
GKS	13,04±0,99	15	<0,001
Epilepsi Tanı Süresi	13,46±10,71	12,09±10,92	0,488
Atak Sıklığı	26,2±26,6	20,8±28,4	0,037
Kasılma Süresi	5,94±5,15	5,21±4,63	0,397
AEİ Kullanım Sayısı	1,7±0,7	1,6±0,7	
UCHL-1 Median (IQR) (ng/ml)	8,50 (6,93-11,16)	8,10 (6,22-11,93)	0,507

Epilepsi sebebine göre kazanılmış ve esansiyel olarak ayrı gruplar halinde incelediğimizde gruplar arası temel verilerinde anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Fakat kazanılmış epilepsi ile esansiyel epilepsi arasında UCH-L1 düzeylerinin anlamlı oranda farklı olduğu tespit edildi (0,0067).

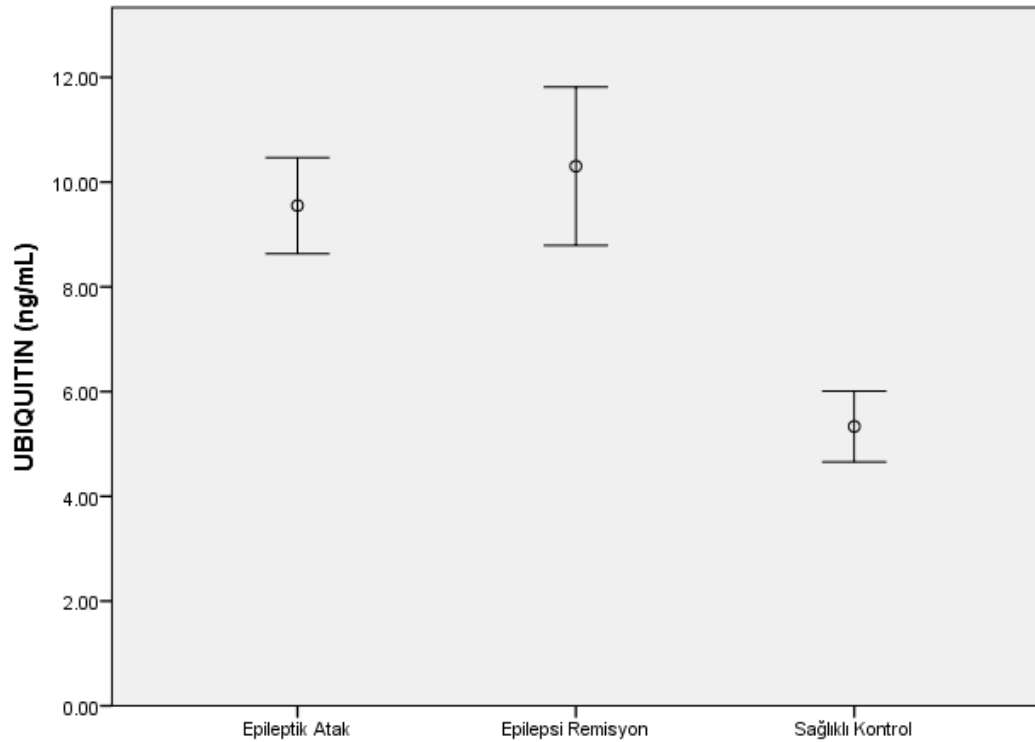
Tablo 10. Kazanılmış ve Esansiyel Kaynaklı Epilepsi Hastalarının Demografik Verilerinin Analizinin Karşılaştırılması

Parametre	Kazanılmış	Esansiyel	P
N (E/K)	50 (30/20)	110 (64/46)	
Yaş	35,3±14,2	38,2±16,3	0,319
Ort. Arteriyel Basınç	88,93±8,04	88,3617±9,11	0,446
Nabız	85,50±13,92	88,63±14,27	0,279
Sol. Sayısı	18,72±1,78	18,50±2,00	0,588
Ateş	36,75±0,39	36,70±0,44	0,326
sPO2	96,74±1,47	96,16±2,02	0,160
GKS	14,14±1,14	13,96±1,23	0,442
Epilepsi Tanı Süresi	12,62±10,96	12,84±10,78	0,711
Atak Sıklığı	22,9±25,3	23,8±28,6	0,648
Son Nöbet	62,4±72,33	65,9±93,2	0,669
Kasılma Süresi	4,84±4,41	5,91±5,09	0,182

Epileptik atak grubunda ise 8,50 (IQR: 6,93-11,16) ng/mL epilepsi remisyon dönemindeki hastaların UCHL1 düzeyleri ise 8,105 (IQR:6,22-11,93) ng/mL olduğu tespit edildi(Şekil 4). Çalışmaya alınan tüm hasta gruplarının UCH-L1 değerlerinin karşılaştırılması tablo 11’de gösterildi.

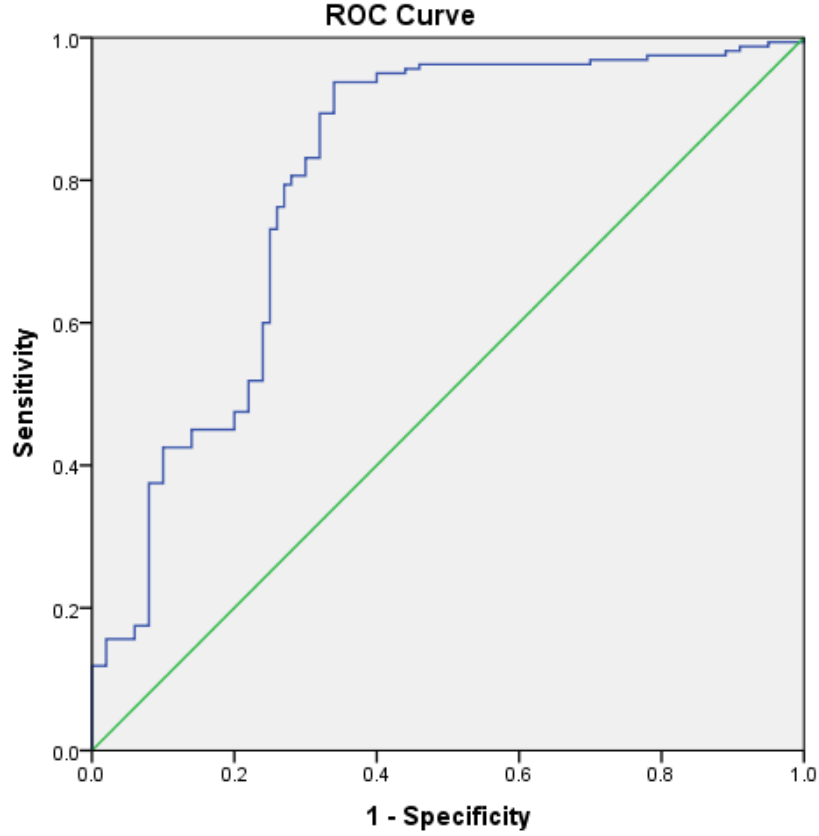
Tablo 11. Hasta gruplarının UCHL1 değerlerinin karşılaştırılması

	Epilepsi Grubu	P
Sağlıklı	Atak	< 0,0001
	Remisyon	< 0,0001
	Kazanılmış	< 0,0001
	Esansiyel	< 0,0001



Şekil 4. Epileptik Atak, Remisyon ve Sağlıklı Kontrol Hastalarının UCH-L1 Düzeylerinin Dağılımı

Epilepsi hastaları ile sağlıklı gönüllü bireyleri karşılaştırdığımız ROC Curve analizinde UCH-L1 cut-off değerini 4,34 ng/mL olarak aldığımızda epilepsi hastaları için sensitivite %93.75, spesifite %66,00 (AUG=0.801, $p<0.0001$, %95 CI: 0,747 to 0,848) olduğu tespit edildi (Şekil 5).



Şekil 5. Epilepsi hastaları ile sağlıklı gönüllü bireylerin ROC Curve analizinde grafiği

Epilepsi hastalarının kullandığı antiepileptik ilaçları incelendiğinde tek ilaç kullananların valproik asit, iki ilaç kullananların valproik asit ve levetirasetam üçlü tedavi alanların ise valproik asit, levetirasetam ve lamotrijilin olduğu görüldü. Kullanılan ilaç sayısı ile UCH-L 1 düzeyi arasındaki ilişkinin analiz edildiği Kruskal-Wallis Test sonuçlarına göre kullanılan ilaç sayısı ile UCH-L 1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edildi ($X^2= 3,391$, $p=0.184$) (Tablo 12).

Tablo 12. AEİ: Kullanılan antiepileptik ilaç sayısı ile UCH-L1 düzeyinin karşılaştırılması

	N (E/K)	UCH-L1	X²	P
Tek İlaç	82 (43/39)	8,416 (6,570-11,859)	3,391	0,184
İkili İlaç	55 (36/19)	8,540 (7,266-11,055)		
Üçlü İlaç	23 (15/8)	7,182 (5,396-10,640)		

Çalışmamızda epilepsi nedeni esansiyel olan 110 (E/K=64/46) hastanın 97 tanesi (E/K=57/40) ile 94 (E/K=55/39) sağlıklı gönüllü arasındaki UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi açısından değerlendirildi. Çalışmadaki 3 esansiyel epilepsi hastasının ve 6 sağlıklı gönüllü bireyin kan örneklerinin analiz için uygun olmaması, kayıtlarının yetersiz olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Esansiyel epilepsi ile sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y olimorfizmi açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Esansiyel epilepsi ile sağlıklı gönüllülerin UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi sonuçları ve karşılaştırması

Genotip/Allel	Epilepsi	Sağlıklı	X²	P
N (E/K)	97 (57/40)	94 (55/39)		
SS	45 (% 46,4)	59 (%62,8)	5,692	0,058
SY(taşıyıcı)	46 (%47,4)	29 (%30,9)		
YY(hasta)	6 (%6,2)	6 (%6,4)		
Y	58 (%29,6)	41 (%21,57)	3,050	0,0807
S	136 (%70,4)	149 (%78,42)		

Esansiyel epilepsisi olan hastalar ile sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizminin cinsiyetler arasında bir fark olmadığı tespit edildi ($X^2=3,633$, $p= 0,163$) (Tablo 14).

Tablo 14. UCH-L1 genin S18Y polimorfizminin her iki grupta bulunan cinsiyetler arasında karşılaştırması

Genotip/ Allel	Erkek	Kadın	X²	P
Toplam	112	79		
SS	55 (%49,1)	49 (%62)	3,633	0,163
SY	48 (%42,9)	27 (%34,2)		
YY	9 (%8)	3 (%3,8)		
S	158 (%70,5)	125 (%79,11)		
Y	66 (%29,5)	33 (% 20,89)		

Esansiyel epilepsisi olan erkek hastalar ile erkek sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($X^2=3,051$, $p= 0,218$) (Tablo 15).

Tablo 15. Esansiyel epilepsisi olan 57 erkek hasta ile 55 erkek sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi açısından karşılaştırması

Genotip/Allel	Epilepsi (n=57)	Sağlıklı (n=55)	X²	P
SS (CC)	24 (%42,1)	31 (%56,3)	3,051	0,218
SY (CA)	29 (%50,9)	19 (%34,5)		
YY(AA)	4 (%7,0)	5 (%9,2)		
S	77 (%67,5)	81 (%73,6)		
Y	37 (%32,5)	29 (%26,4)		

Esansiyel epilepsisi olan kadın hastalar ile kadın sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($X^2=3.136$, $p= 0.208$) (Tablo 16).

Tablo 16. Esansiyel epilepsisi olan 40 kadın hasta ile 39 kadın sağlıklı gönüllü arasında UCH-L1 genin S18Y polimorfizmi açısından karşılaştırması

Genotip/Allel	Epilepsi (N=40)	Sağlıklı (n=39)	X²	P
SS (CC)	21 (%52,5)	28 (%71,8)	3.136	0.208
SY (CA)	17 (%42,5)	10 (%25,6)		
YY(AA)	2 (%5)	1 (% 2,6)		
S	59 (%73,8)	66 (%84,6)		
Y	21 (%26,2)	12 (%15,4)		

4. TARTIŞMA

Epilepsi, beynin en yaygın görülen primer hastalıklarından biridir, hastalığın dünyada görülme oranı yaklaşık % 1'dir ve uzun süreli, bazen yaşam boyu tedavi gerektirebilmektedir (102).

Etyolojide bir çok neden sorumlu tutulmakla birlikte halen çoğunluğunda neden bulunamamaktadır (114). Nicoletti ve ark. (115) Bolivya' da kırsal kesimde 124 epilepsi ile yaptıkları prevalans çalışmasında hastaların %79'da bir neden bulamadığını bildirmişlerdir. Dent ve ark. (116) Tanzanya'da 42 epilepsi hastasıyla yaptıkları prevalans çalışmasında hastaların % 74'ünü idiyomatik olarak tanımlamışlardır. Luengo ve ark. (117) tespit ettikleri 394 epilepsi hastasında idiyomatik neden en sık bildirilmiştir. Ülkemizde de Karaağaç ve ark. (118) 49 epilepsi olgusu ile yaptıkları çalışmada da en sık neden idiyomatik olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız epidemiyolojik bir çalışma olmamakla birlikte olgularımızın en sık nedeni idiyomatik olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Epilepsi olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır (18, 26). Rocca ve ark. (119) yaptıkları çalışmada tespit ettikleri 81 aktif epilepsi hastasının çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Radhakrishnan ve ark. (120) 1175 aktif epilepsi ile yaptıkları çalışmasında erkeklerde daha fazla epilepsi hastalığı görüldüğünü tespit etmişlerdir. Placencia (121) 72,121 popülasyonda tespit ettikleri 575 aktif epilepsi hastasında erkek cinsiyet baskın bulunmuştur. Ülkemizde de epilepsi ile ilgili olarak yapılan demografik çalışmalarda yine erkeklerde epilepsi oranı yüksek bulunmuştur (122, 123). Oysa bazı çalışmalarda kadın cinsiyetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Kelvin ve ark.(124) New York şehrinde taranan 208,301 popülasyonda saptanan 42 aktif epilepsi hastasının kadın cinsiyet oranı daha baskın bulunmuştur. Yine Melcon ve ark. (125) Arjantin'de taranan 17,049 popülasyonunda tespit edilen 64 aktif epilepsi hastasında da kadın cinsiyet daha yüksek bulunmuştur. Reggio ve ark. (126) yaptıkları çalışmada da kadın cinsiyet daha fazla tespit edilmiştir.

Epilepsi insidansı yaşamın ilk yılında artmakta ve genellikle erken çocukluk, adolesan sonrası ve 50 yaşın altındaki erişkinlerde stabil seyretmektedir (20, 22, 127, 128). Olafsson ve Hauser'ın (129) çalışmasında taranan 110,000 popülasyonda tespit edilen 428 aktif epilepsi hastasının değerlendirilmesinde epilepsi tanısı alan

hastaların yaş oranı 50 yaş sonrasında artış saptanmıştır. Forsgren ve ark. (22) yaptığı çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur. Hauser ve ark. (26) yaptığı çalışmasında pilepsinin 55 yaş üstünde artma eğilimine girerek en yüksek değerlerine 75 yaşın üstünde vardığını bildirmiştir.

Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalar aktif epilepsi hastalarının büyük çoğunluğunun antiepileptik ilaç almadıklarına dikkat çekmişlerdir. Aziz ve ark. (122) Pakistan ve Türkiye’de yaptıkları epilepsi epidemiyolojisi çalışmasında Pakistan’daki epilepsi hastalarının düzenli ilaç kullanım oranı %27.5 iken Türkiye’de bu oran %30 olarak tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Topalkara ve ark. (123) yaptığı çalışmada ise hastaların büyük bir kısmının antiepileptik tedavi almadığı görülmüştür. Çalışmamıza alınan hastaların tamamı düzenli ilaç kullandığı tespit edildi. Epilepsi tanısında güçlükler yaşanması, sağlık hizmetlerinin yetersiz oluşu, tam kür sağlayıcı ilaçların olmaması, hastaların hekimlere ve verilen tedaviye güvensizliğine neden olmaktadır. Bu durum ise hastaların alternatif veya paramedikal tedavi arama çabasına ve inanışlara yönelmesi nedeniyle düzenli antiepileptik ilaç kullanım oranında azalma ile sonuçlanmaktadır (130).

Epilepsi hastalarının tanı ve tedavisinde kullanmak için güvenli biyomarker arayışları devam etmektedir (131). Epileptik nöbet geçiren hastaların tanısı ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesi için beyin omurilik sıvısı (BOS) veya plazmada biyokimyasal belirteçler tanımlamak amacıyla yapılan çalışılmış olsa da, bu belirteçlerin klinikte kullanımı pratik bulunmamıştır (131-134). UCH-L1 de sadece nöronlara lokalize olması nedeniyle özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili hastalıklarda son zamanlarda popülerite kazanan bir biyomarkerdir.

Gong ve Leznik (135) tarafından yapılan çalışmada nörodejeneratif hastalıklar olan Parkinson, Huntington ve Alzheimer hastalarının, gen ürünü olan UCH-L1 proteinin aktivitesindeki değişiklikler ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Setsuie ve Wada’nın (136) çalışmasında da benzer şekilde UCH-L1’in Parkinson ve Alzheimer Hastalarının patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir. Mondello ve ark. (137) 52 Parkinson Hastası ile yaptığı çalışmada UCH-L1 düzeyinin azaldığını tespit etmiştir. Papa ve ark. (107) travmatik beyin yaralanmalı 41 hastada yaptıkları çalışmada UCH-L1 seviyelerini yüksek bulmuştur.

Ren ve ark. (138) 79 iskemik stroke ile yaptığı çalışmada UCH-L1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla tespit etmişlerdir. Bu çalışmalar inme ve kafa travması sonrası beyin hasarı ve beyin hasarı duyarlı marker ölçümünde niteliksel bir bilgi sunmaktadır.

Literatürde epilepsi hastalarında UCH-L1 düzeyleri ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamakla birlikte plazma ve BOS'da UCH-L1 düzeyinin tespitine yönelik birkaç adet çalışma bulunmaktadır (139, 140).

Li ve ark. (139) tarafından yapılan çalışmada acil serviste konvulziyon şikâyeti olan 33 epilepsi hastalarının BOS örneklerinde UCH-L1 düzeylerini araştırmışlardır. Fakat Mondello ve ark. (140) ise acil servise nöbet şikâyeti ile başvuran 52 epilepsi hastasında plazma ve BOS'da UCH-L1 enzim düzeylerini araştırmışlardır. Biz çalışmamızda konvulziyon geçiren epilepsi hastalarına ek olarak poliklinik takibinde olan ve remisyon döneminde olan hastaları ayrıca sağlıklı gönüllü hastaları da çalışmamıza dâhil ettik.

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1'in özellikle travmatik beyin hasarı, strok gibi nöron hasarının olduğu durumlarda ilk 3-6 saatte plazmada artmaya başladığını ve 24. saatte pik düzeye ulaştığı bildirilmiştir (138). Bu nedenle yapılan çalışmalarda 24 saatten daha az sürelerde UCH-L1 düzeyi çalışılmıştır. Li ve ark. (139) nöbet sonrası ilk 24 saatte bakılan BOS'ta UCH-L1 seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Mondello ve ark. (140) ise ilk 48 saatte BOS'ta ve ilk 12 saatte plazmada baktıkları UCH-L1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ilk 12 saatte konvulziyon ya da postiktal dönemde acil servise getirilen hastalar alındı. Hastaların ortalama kan alma süreleri ise 45 dakika kadardı.

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 düzeyinin yaş ve cinsiyetten etkilenmelerine yönelik olarak yapılan analizlerde genel olarak UCH-L1'in cinsiyet ile ilişkisinin olmadığı yönünde iken yaş ile ilişkisinde farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Mondello ve ark. (140) BOS ve plazma UCH-L1 seviyelerinin yaş ile güçlü bir korelasyonunu gösterirken cinsiyet ile ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Fakat Li ve ark. (139) %54.5'ini erkeklerin oluşturduğu ve yaş ortalamasının 57 olduğu çalışma grubunda BOS'ta bakılan UCH-L1 düzeylerinin

yaş ve cinsiyet ile ilişkisiz olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise UCH-L1 düzeyinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisinin olmadığını tespit ettik.

Çalışmamızda epilepsi atak sıklığı ile UCH-L1 arasında korelasyon saptanmadı. Fakat Li ve ark. (139) tekrarlayan nöbet ile başvuran epilepsi hastalarının UCH-L1 seviyesi tek nöbet şikayeti ile başvuran epilepsi hastalarına göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir. Mondello ve ark. (140) çalışmasında da benzer şekilde plazma UCH-L1 seviyeleri tekrarlayan nöbetleri olan hastalarda, bir ya da iki nöbet sonrasında ölçülenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışmamızdaki temel farklılık hastaların tek nöbet sonrasında kan örnekleri alınmış olup hastaların atak sıklıkları sözel olarak öğrenilmiştir. Fakat diğer çalışmalarda tekrarlayan nöbeti olan hastalar karşılaştırılmıştır.

Ubikuitin C-Terminal Hidrolaz – L1 seviyesi ile hastanın konvulziyon süresi arasındaki ilişkinin araştırılmasında Li ve ark. (139) epileptik nöbet geçiren hastaların ortalama nöbet süresi 13.6 dakika olup bu nöbet süresi ile UCH-L1 seviyesi pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda ise nöbet süresi ile UCH-L1 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızın farklı sonucu olmasının nedeni ise hastaların konvulziyon sonrasında veya kasılma sırasında acil servise getirilmesi nedeniyle sübjektif olarak kasılma süresinin kaydedilmemesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Li ve ark. (139) çalışmasında epilepsi hastalarının 19'u monoterapi ve 6'sı politerapi ile tedavi olurken, 8 hastanın hiçbir tedavi almadığı tespit edilmekle beraber tedavi alan epilepsi hastalarıyla tedavi almayan epilepsi hastaları arasında UCH-L1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulmamıştır. Benzer şekilde çalışmamızda da alınan anti epileptik ilaç sayısı ile UCH-L1 düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Li ve ark. (139) epilepsi hastalarında ilk nöbeti geçirdiği yaş ortalaması 45 olup tanı konulduktan sonra geçen epilepsi süresi ortalama 5.2 yıldır. Yapılan bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde UCH-L1 seviyeleri ilk nöbet yaşı ve epilepsi süresi ile anlamlı ilişkisinin olmadığını tespit edilmiştir.

Glaskow Koma Skalası (GKS) skoru acil serviste bilinç düzeyini tespit etmekte kullanılan en pratik ölçektendir. Epilepsi ilgili çalışmalarda GKS ile ilgili bilgiler hastanın hızlı bir şekilde bilincinin açılması yada status epileptikus gelişmesi

sonucunda genel anestezi ajanlarının kullanımına bağılı olarak iyatrojenik olarak bilinci kapandığı için bu hastalarda GKS ölçümü her zaman doğru bir şekilde bilinci yansıtmamaktadır. Fakat hastalarda postiktal dönemin uzunluğuna göre GKS düşüklüğüne yada GKS'nı düşüren ve aynı zamanda konvulziyon sebebi olan hipoglisemi, intoksikasyon, travma, hiponatremi gibi durumlarda GKS ölçümü hastanın değerlendirilmesinin bir parçası olarak kullanılabilir. GKS ile konvulziyon arasındaki ilişkiyi gösteren Papa ve ark. (107) çalışmasında travmatik beyin yaralanmalarında GKS 3-5 olan 22 hasta ile GKS 6-8 olan 19 hasta karşılaştırılmıştır. İlk 12 saat ve ilk 24 saatte bakılan UCH-L1 seviyeleri GKS 3-5 olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diaz–Arrastia ve ark. (113) çalışmasında travmatik beyin hasarı bulunan hastaları GKS'na göre üç gruba ayırmış ve bu grupların UCH-L1 düzeylerini karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda orta ve ağır hasarlı vakalarda plazma UCH-L1 seviyeleri hafif kafa travmalı hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan, tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan nörolojik bir hastalıktır ve toplumda sık görülen hastalıkların çoğu gibi kompleks kalıtım gösterir (141). Epileptogenetik için önemli nörotransmitterler ve iyon kanallarını tanımlanması, genetiğin epilepside major rolü oynadığı düşüncesini doğrulamıştır. Tüm gen DNA dizi analizleriyle, artık epilepsinin altında yatan kompleks genetik mekanizmalar anlaşılmaya başlanmıştır (142).

Ubikuitin-proteazom sistemi hücre döngüsünde, sinyal iletiminde, transkripsiyonel regülasyonda, DNA tamirinde, stres yanıtında, programlanmış hücre ölümünde ve antijen sunumunda anahtar rol oynamaktadır (143). Bu sistemde yer alan UCH– L1'in görevi bir deubikinasyon enzimi olarak işlev yapması ve ubikuitin C terminal esterleri ve amidlerini hidrolize etmesidir (108). Ubikuitin proteazom sisteminde önemli bir düzenleyici olan UCH-L1 anormal proteinlerin hücresel temizlenmesi için gereklidir. Pek çok çalışmada, UCH-L1 geninin 18.kodonun 3.exonunda serin aminoasiti ile tirozin aminoasiti yer değiştirmesi (S18Y polimorfizmi) sporadik parkinson hastalığına karşı koruyucu etkisi tespit edilmiştir (144-146). Bunun dışında diğer nörolojik hastalıklar olan sipinoserebellar ataksi, Alzheimer hastalığı ve Huntington hastalığında da rol oynadığı gösterilmiştir (147-149).

Çalışmamızda epilepsi UCH-L1 gen S18Y polimorfizmi arasındaki genetik ilişkiyi inceledik.

Zang ve ark. (150) 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında Parkinson Hastalığı olan 313 hastayı UCH-L1 gen S18Y polimorfizmi açısından incelemiştir. Bu çalışmalarında Japon ve Amerika ile Avrupa'da yaşayan Kafkas toplumlarını araştırmışlardır. Japon toplumundan 160 ve Kafkas toplumundan 153 hasta çalışmaya dahil edilmiştir, bu hastaların kontrol grupları da yine kendi toplumlarından seçilmiştir. Japon kontrol grubu hastalarında mutant allel (Y) oranı Japon Parkinson Hastalığı olan gruptan anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat Kafkas toplumunun hasta ve kontrol grubunda bu oran anlamsız bulunmuştur. Bu çalışmada UCH-L1 gen S18Y poliformizm varlığı Japon toplumunda Parkinson Hastalığına karşı zayıf bir koruyucu etkisinin olduğu sonucu tespit edilmiştir. Xue ve ark. (149) yaptıkları başka bir çalışmada ise Çin populusyondan seçtikleri 116 Alzheimer Hastası'nda UCH-L1 gen S18Y poliformizmi açısından incelemiştir. Bu çalışmada UCH-L1 genin Y allel ve YY genotipinin frekansları kadın hastalarda sporadik Alzheimer Hastalığı riski açısından ters korelasyon bulunmuştur. Yani bu allellerin yüksek düzeyi kadın hastaların Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etkisinin olabileceği tespit edilmiştir. Naze ve ark. (148) tarafından 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada 276 Huntington Hastası UCH-L1 gen S18Y poliformizmi açısından incelemiş ve Huntington hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda 97 epilepsi hastası UCH-L1 genin S18Y poliformizmi açısından incelenmiş ve epilepsi hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Eşkazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). Epilepsi. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 3-11.
2. Stol M. Epilepsy in Babylonia. 1.Baskı, Groningen: STYX Brill, 1993: 133-135.
3. Kranz W. Antik Felsefe. Baydur SY (çeviren), İstanbul, Sosyal Yayınları, 1948.
4. Temkin O. The Falling Sickness. 2. Baskı, London. Johns Hopkins University Press, 1971: 467.
5. Pearce J. Bromide, the first effective antiepileptic agent. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2002; 72(3): 412.
6. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. Epilepsy & Behavior 2009; 14(1): 16-25.
7. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Dis Mon 2003; 49(7): 426-478.
8. Baykan B, Gökyiğit A. Epilepsi. Öge EA (editor). Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 279-308.
9. Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2006; 26(8): 983-1004.
10. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. Journal of Child Neurology 2009; 24(8): 15-23.
11. Abad RSC, Vilaplana FXS, Fernandez JMS. Genetic causes of epilepsy. The Neurologist 2007; 13(6): 47-51.

12. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA A receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends in Molecular Medicine* 2009; 15(9): 430-438.
13. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Research* 2006; 71(1): 1-22.
14. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *European Journal of Pharmacology* 2003; 476(1): 3-16.
15. Bharucha N, Sander J, AlDeeb S, Carpio A, Cereghino J, Elwes R, et al. The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia* 1997; 38(5): 614-618.
16. Shorvon S, Farmer P. Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects. *Epilepsia* 1988; 29(1): 36-54.
17. Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, Lavados P. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984–1988. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992; 85(4): 249-256.
18. Rwiza H, Kilonzo G, Haule J, Matuja W, Mteza I, Mbena P, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia* 1992; 33(6): 1051-1056.
19. Bittencourt PD, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossio O, Danesi M, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia* 1996; 37(11): 1121-1127.
20. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34(3): 453-458.

21. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia* 1988; 29(2): 111-115.
22. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37(3): 224-229.
23. Timothy AP, Dewey KZ. Syncope and Seizure. Merritt HH, Rowland LP, Pedley TA (editors). *Merritt's Neurology*. 12. Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
24. Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 14-20.
25. Senanayake N, Román GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bulletin of The World Health Organization* 1993; 71(2): 247.
26. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991; 32(4): 429-445.
27. Angeles DK. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22(4): 489-501.
28. Shah K, Rajadhyaksha S, Shah V, Shah N, Desai V. Experience with the International League Against Epilepsy classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country. *Epilepsia* 1992; 33(6): 1072-1077.
29. Aktekin B. Epileptik Nöbetler ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). *Epilepsi*. 1.Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 87-135.
30. Deonna T. Childhood epilepsy: secondary prevention is crucial. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003; 45(96): 38-41.

31. Eriksson K, Koivikko M. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1275-1282.
32. Yeni SN, Gürses C. İlk Nöbete Yaklaşım. *Epilepsi Rehberi* 2015; 9-30.
33. Miller LC, Drislane FW. Treatment Strategies after a single seizure. *CNS Drugs* 2007; 21(2): 89-99.
34. Twamley E, Bortz J. Nonepileptic seizures: neuropsychological mechanisms. *BNI Quarterly* 1999; 15(1): 20-26.
35. Rajadhyaksha S, Bahl V. Hyperekplexia: a non-epileptic startle disorder. *Indian Pediatrics* 2002; 39(8): 773-776.
36. Tijssen MA, Vergouwe MN, Vandijk JG, Rees M, Frants RR, Brown P. Major and minor form of hereditary hyperekplexia. *Movement Disorders* 2002; 17(4): 826-830.
37. Matsumoto J, Fuh P, Nigro M, Hallett M. Physiological abnormalities in hereditary hyperekplexia. *Annals of Neurology* 1992; 32(1): 41-50.
38. Saenz-Lope E, Herranz-Tanarro F, Masdeu J, Pena J. Hyperekplexia: A syndrome of pathological startle responses. *Annals of Neurology* 1984; 15(1): 36-41.
39. Capute AJ, Shapiro BK, Accardo PJ, Wachtel RC, Ross A, Palmer FB. Motor functions: associated primitive reflex profiles. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1982; 24(6): 662-669.
40. Benditt DG, van Dijk JG, Sutton R, Wieling W, Lin JC, Sakaguchi S, Lu F. Syncope. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29(4): 152-229.
41. Karaağaç N, Uludüz D. Senkop. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editorler). *Epilepsi*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 575-578.

42. Benke T, Hochleitner M, Bauer G. Aura phenomena during syncope. *European Neurology* 1997; 37(1): 28-32.
43. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of Neurology* 1994; 36(2) : 233-237.
44. Duvoisin RC. Convulsive syncope induced by the Weber maneuver. *Archives of Neurology* 1962; 7(3): 219-226.
45. Gastaut H, Fischer-Williams M. Electro-encephalographic study of syncope: its differentiation from epilepsy. *The Lancet* 1957; 270(7004): 1018-1025.
46. Benbadis SR, Wolgamuth BR, Goren H, Brener S, Fouad-Tarazi F. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Archives of Internal Medicine* 1995; 155(21): 2346-2349.
47. Hoefnagels W, Padberg G, Overweg J, Van der Velde E, Roos R. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *Journal of Neurology* 1991; 238(1): 39-43.
48. Denny CJ. Headache. Tintinalli JE (editor). *Emergency Medicine*. 7.Baskı, North Carolina: Mc-Graw Hill Companies, 2012; 1113-1118.
49. Karaağaç N, Uludüz D. Migren. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). *Epilepsi*. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 579-580.
50. Blau J. Migraine pathogenesis: the neural hypothesis reexamined. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1984; 47(5): 437-442.
51. Lance J. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993; 43(6): 11-15.
52. Panayiotopoulos C. Difficulties in differentiating migraine and epilepsy based on clinical and EEG findings. *Migraine and Epilepsy* 1987; 31-46.

53. Silberstein SD, Lipton RB. Migraine. Engel J (editor). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 2681-2691.
54. Thomas SV, Kumar P, Rajmohan S. First ever seizures in the elderly: a seven-year follow-up study. *Seizure* 1997; 6(2): 107-110.
55. Ettinger AB, Devinsky O. *Managing epilepsy and co-existing disorders*: Butterworth-Heinemann Medical; 2002.
56. Genton E, Barnett H, Fields W, Gent M, Hoak J. XIV. Cerebral ischemia: the role of thrombosis and of antithrombotic therapy. *Stroke* 1977; 8(1): 150-175.
57. Wyllie E, Glazer JP, Benbadis S, Kotagal P, Wolgamuth B. Psychiatric features of children and adolescents with pseudoseizures. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1999; 153(3): 244-248.
58. Benbadis SR, Hauser WA. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2000; 9(4): 280-281.
59. Lesser RP, Lueders H, Dinner DS. Evidence for epilepsy is rare in patients with psychogenic seizures. *Neurology* 1983; 33(4): 502.
60. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: A review of 94 patients. *Epilepsia* 2002; 43(2): 165-169.
61. Reuber M, Fernandez G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2002; 58(3): 493-495.
62. Stone JL, Hughes JR. Early history of electroencephalography and establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2013; 30(1): 28-44.
63. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. The history of electroencephalography. *Acta Medica Croatica* 2004; 59(4): 307-313.

64. Aminoff MJ. Aminoff's electrodiagnosis in clinical neurology. 6th Edition, San Francisco: Elsevier Health Sciences, 2012.
65. Fisch BJ, Spehlmann R. Fisch and Spehlmann's EEG primer: basic principles of digital and analog EEG. 2nd Edition, New York: Elsevier Health Sciences, 1999.
66. Flink R, Pedersen B, Guekht A, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica 2002; 106(1): 1-7.
67. Aktaş A, Odabaşı Z, Gökçil Z, Vural O. Viral ensefalit tanısında EEG'nin önemi: Olgu sunumu. Epilepsi 2003; 9: 38-41.
68. Gökçil Z, Odabaşı Z, Aksu A, Vural O, Yardim M. Acute fulminant SSPE: clinical and EEG features. Clinical EEG and Neuroscience 1998; 29(1): 43-48.
69. Gökçil Z. Epilepside Elektroensefalografi. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). Epilepsi. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 475-499.
70. Koçer N, Islak C. Epilepsi ve Nörogörüntüleme. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). Epilepsi. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 503-511.
71. Hankey GJ, Davies L, Gubbay S. Long term survival with early childhood intracerebral tumours. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1989; 52(6): 778-781.
72. Wyllie E, Rothner A, Lüders H. Partial seizures in children: clinical features, medical treatment, and surgical considerations. Pediatric Clinics of North America 1989; 36(2): 343-364.
73. Kuzniecky RI, Knowlton RC (editors). Neuroimaging of Epilepsy. Seminars in neurology. 1. Baskı, New York: Thieme Medical Publishers, 2002.

74. Kuzniecky R, Elgavish G, Hetherington H, Evanochko W, Pohost G. In vivo 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy of human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1992; 42(8): 1586.
75. Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic disorders* 1999; 1(1): 7-19.
76. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Current Opinion in Neurology* 1999; 12(2): 177-182.
77. Sander T. The genetics of idiopathic generalized epilepsy: implications for the understanding of its aetiology. *Molecular Medicine Today* 1996; 2(4): 173-179.
78. Shorvon S. The classic genetics of the epilepsies. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (editors). *Epilepsy*. 2. Baski Chapman & Hall, 1995: 87-92.
79. Johnson GC, Todd JA. Strategies in complex disease mapping. *Current Opinion in Genetics & Development* 2000; 10(3): 330-334.
80. Thomson G, Esposito MS. The genetics of complex diseases. *Trends in Genetics* 1999; 15(12): 17-20.
81. Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Annals of Neurology* 1996; 39(4): 442-449.
82. Anderson VE, Hauser WA, Rich SS. Genetic heterogeneity and epidemiology of the epilepsies. *Advances in Neurology* 1999; 79: 59.
83. Berkovic SF, Mazarib A, Walid S, Neufeld MY, Manelis J, Nevo Y, et al. A new clinical and molecular form of Unverricht–Lundborg disease localized by homozygosity mapping. *Brain* 2005; 128(3): 652-658.

84. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P, Miao J, Hästbacka J, Norio R, et al. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 1991; 88(9): 3696-3699.
85. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, Willour VL. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science* 1996; 271(5256): 1731.
86. Andermann F, Kobayashi E, Andermann E. Genetic focal epilepsies: state of the art and paths to the future. *Epilepsia* 2005; 46(10): 61-67.
87. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkelan I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, et al. First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the $\gamma 2$ -subunit gene. *Nature Genetics* 2001; 28(1): 46-48.
88. Lewis T, Leach R, Ward K, O'Connell P, Ryan S. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *American Journal of Human Genetics* 1993; 53(3): 670.
89. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120(3): 479-490.
90. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Annals of Neurology* 1999; 45(1): 75-81.
91. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genetics* 1995; 11(2): 201-203.

92. Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, Ito M, Fukuma G, Mazaki E, et al. A missense mutation of the Na channel α II subunit gene Nav1. 2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. Proceedings of The National Academy of Sciences 2001; 98(11): 6384-6389.
93. Aktaş D. Epilepsinin moleküler genetik yapısı. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2013; 9(4): 91-96.
94. Nerses B, Çine N. Epilepsilerin Genetik Yönü Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). Epilepsi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 47-61.
95. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. Annals of Neurology 1998; 43(4): 435-445.
96. David A, Martina Durner M, Antonio V. Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalized epilepsies. Neurology 1992; 42(5): 56-62.
97. Yiğit A. Epilepside tedavi ilkeleri. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). Epilepsi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 613-626.
98. Sander JW. The use of antiepileptic drugs, principles and practice. Epilepsia 2004; 45(6): 28-34.
99. Steinhoff B, Hirsch E, Mutani R, Nakken K. The ideal characteristics of antiepileptic therapy: an overview of old and new AEDs. Acta Neurologica Scandinavica 2003; 107(2): 87-95.
100. Trevathan E, Gilliam F. Lost years delayed referral for surgically treatable epilepsy. Neurology 2003; 61(4): 432-433.
101. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? Seizure 2002; 11(2): 77-84.

102. Committee ACP. Clinical Policies Subcommittee on Seizures. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 2004; 43(5): 605-625.
103. Engel Jr J, Starkman S. Overview of seizures. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 1994; 12(4): 895-923.
104. Dunn M, Breen D, Davenport R, Gray A. Early management of adults with an uncomplicated first generalised seizure. *Emergency Medicine Journal* 2005; 22(4): 237-242.
105. Walker MC. The epidemiology and management of status epilepticus. *Current Opinion in Neurology* 1998; 11(2): 149-154.
106. Derrick D, Lung CL. Seizures in Adults and Status Epilepticus. Tintinalli JE (editor). *Emergency Medicine*. 7th ed. North Carolina: Mc-Graw Hill Companies, 2012: 1153-1159.
107. Papa L, Akinyi L, Liu MC, Pineda JA, Tepas III JJ, Oli MW, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Critical Care Medicine* 2010; 38(1): 138.
108. Chen F, Sugiura Y, Myers KG, Liu Y, Lin W. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 is required for maintaining the structure and function of the neuromuscular junction. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 2010; 107(4): 1636-1641.
109. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395(6701): 451-452.
110. Gong B, Cao Z, Zheng P, Vitolo OV, Liu S, Staniszewski A, et al. Ubiquitin hydrolase Uch-L1 rescues β -amyloid-induced decreases in synaptic function and contextual memory. *Cell* 2006; 126(4): 775-788.

111. Castegna A, Aksenov M, Thongboonkerd V, Klein JB, Pierce WM, Booze R, et al. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part II: dihydropyrimidinase-related protein 2, α -enolase and heat shock cognate 71. *Journal of Neurochemistry* 2002; 82(6): 1524-1532.
112. Choi J, Levey AI, Weintraub ST, Rees HD, Gearing M, Chin L-S, et al. Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(13): 256-264.
113. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *Journal of Neurotrauma* 2014; 31(1): 19-25.
114. Yeni SN. Epilepsi Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics* 2008; 1(2): 9-16.
115. Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Sofia V, Bartalesi F, et al. Prevalence of epilepsy in rural Bolivia A door-to-door survey. *Neurology* 1999; 53(9): 2064.
116. Dent W, Helbok R, Matuja WBP, Scheunemann S, Schmutzhard E. Prevalence of active epilepsy in a rural area in South Tanzania: a door-to-door Survey. *Epilepsia* 2005; 46(12): 1963-1969.
117. Luengo A, Parra J, Colas J, Ramos F, Carreras T, Fernandez-Pozos M, et al. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *Journal of Neurology* 2001; 248(9): 762-767.
118. Karağaç N, Yeni S, Şenocak M, Bozluolgay M, Savrun FK, Özdemir H, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40(5): 637-642.

119. Rocca W, Savettieri G, Anderson D, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, et al. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. *Neuroepidemiology* 2001; 20(4): 237-241.
120. Radhakrishnan K, Pandian J, Santhoshkumar T, Thomas S, Deetha T, Sarma P, et al. Prevalence, knowledge, attitude, and practice of epilepsy in Kerala, South India. *Epilepsia* 2000; 41(8): 1027-1035.
121. Placencia M. Prevalence study of non-epileptic seizures in Ecuador: An epidemiological overview. *Epicadec News* 1997; 10: 5-8.
122. Aziz H, Akhtar SW, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: Stigma and Psychosocial Problems. A Population-Based Epidemiologic Study. *Epilepsia* 1997; 38(10): 1069-1073.
123. Topalkara K, Akyüz A, Sümer H, Bekar D, Topaktaş S, Dener S. A study on epilepsy prevalence in Sivas city centre performed with stratified sampling method. *Epilepsia* 1999; 5: 24-29.
124. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, et al. Prevalence of self reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Research* 2007; 77(2): 141-150.
125. Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. *Neuroepidemiology* 2007; 28(1): 8-15.
126. Reggio A, Failla G, Patti F, Nicoletti A, Grigoletto F, Meneghini F, et al. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. *The Italian Journal of Neurological Sciences* 1996; 17(2): 147-151.
127. Granieri E, Rosati G, Tola R, Pavoni M, Paolino E, Pinna L, et al. A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964–1978. *Epilepsia* 1983; 24(4): 502-514.

128. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatrica* 1993; 82(1): 60-65.
129. Olafsson E, Hauser WA. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1999; 40(11): 1529-1534.
130. Kale R. The treatment gap. *Epilepsia* 2002; 43(6): 31-33.
131. Pitkanen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet Neurology* 2002; 1(3): 173-181.
132. Palmio J, Peltola J, Vuorinen P, Laine S, Suhonen J, Keranen T. Normal CSF neuron-specific enolase and S-100 protein levels in patients with recent non-complicated tonic-clonic seizures. *Journal of The Neurological Sciences* 2001; 183(1): 27-31.
133. Palmio J, Suhonen J, Keränen T, Hulkkonen J, Peltola J, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid tau as a marker of neuronal damage after epileptic seizure. *Seizure* 2009; 18(7): 474-477.
134. Thompson R, Doran J, Jackson P, Dhillon A, Rode J. PGP 9.5, a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Research* 1983; 278(1): 224-228.
135. Gong B, Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders. *Drug News Perspect* 2007; 20(6): 365-370.
136. Setsuie R, Wada K. The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International* 2007; 51(2): 105-111.

137. Mondello S, Constantinescu R, Zetterberg H, Andreasson U, Holmberg B, Jeromin A. CSF α -synuclein and UCH-L1 levels in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; 20(4): 382-387.
138. Ren C, Zoltewicz S, Guingab-Cagmat J, Anagli J, Gao M, Hafeez A, et al. Different expression of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and α II-spectrin in ischemic and hemorrhagic stroke: potential biomarkers in diagnosis. *Brain Research* 2013; 1540: 84-91.
139. Li Y, Wang Z, Zhang B, Zhe X, Wang M, Bai J, et al. Cerebrospinal fluid ubiquitin C-terminal hydrolase as a novel marker of neuronal damage after epileptic seizure. *Epilepsy Research* 2013; 103(2): 205-210.
140. Mondello S, Palmio J, Streeter J, Hayes RL, Peltola J, Jeromin A. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) is increased in cerebrospinal fluid and plasma of patients after epileptic seizure. *BMC Neurology* 2012; 12(1): 1.
141. Özdemir Ö, Baykan B. Epilepsi Genetiği: Güncel Yaklaşımlar ve Son Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*. 2011; 4(2): 26-30.
142. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics past, present, and future. *Current Opinion in Genetics and Development* 2011; 21(3): 325-332.
143. Wilkinson KD. Roles of ubiquitinylation in proteolysis and cellular regulation. *Annual Review of Nutrition* 1995; 15(1): 161-189.
144. Gasser T, Pilz P, Omasmeier D, Miller-Myhsok B. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in sporadic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15(3): 201.
145. Maraganore D, Farrer M, Hardy J, Lincoln S, McDonnell S, Rocca W. Case-control study of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53(8): 1858.

146. Wang J, Zhao CY, Si YM, Liu ZL, Chen B, Yu L. ACT and UCH-L1 polymorphisms in Parkinson's disease and age of onset. *Movement Disorders* 2002; 17(4): 767-771.
147. Fernandez-Funez P, Nino-Rosales ML, de Gouyon B, She W-C, Luchak JM, Martinez P, et al. Identification of genes that modify ataxin-1-induced neurodegeneration. *Nature* 2000; 408(6808): 101-106.
148. Naze P, Vuillaume I, Destée A, Pasquier F, Sablonniere B. Mutation analysis and association studies of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in Huntington's disease. *Neuroscience Letters* 2002; 328(1): 1-4.
149. Xue S, Jia J. Genetic association between Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase-L1 gene S18Y polymorphism and sporadic Alzheimer's disease in a Chinese Han population. *Brain Research* 2006; 1087(1): 28-32.
150. Zhang J, Hattori N, Leroy E, Morris H, Kubo S-I, Kobayashi T, et al. Association between a polymorphism of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) gene and sporadic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2000; 6(4): 195-197.

6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlkokulu Yahya Kemal Beyatlı İlkokulu'nda, ortaokulu Şehit Polis Mehmet Erçin İlköğretim Okulu'nda ve liseyi Fatih Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nde okudum. 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2 yıl Diyarbakır il merkezinde pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2012 şubat ayından itibaren Fırat Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

