

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANILI EPİLEPSİ VE FEBRİL KONVÜLZİYON
HASTALARINDA
OTOİMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. ERAY BAŞMAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NİMET KABAKUŞ

BOLU, 2011

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANILI EPİLEPSİ VE FEBRİL KONVÜLZİYON
HASTALARINDA
OTOİMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. ERAY BAŞMAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NİMET KABAKUŞ

BOLU, 2011

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında değerli fikirleri, bilimsel destek ve katkıları ile manevi desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Nimet Kabakuş'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak, eğitimimde büyük katkısı bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Ayten Pamukçu Uyan'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki katkıları nedeniyle Doç. Dr. Esra Koçoğlu, Bio. Şeyda Özsoy ve Yrd. Doç. Dr. Aysu Kıyan'a teşekkür ederim.

Bölüm hocalarım Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Sevil Bilir Göksüğü, Yrd. Doç. Dr. Mervan Bekdaş, Prof. Dr. Musa Kazım Çağlar ve Doç. Dr. Gökhan Baysoy'a teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca beraber çalıştığım değerli araştırma görevlisi ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük rolü olan, eğitim sürem boyunca süresince her zaman desteklerini arkamda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Çalışma projemde desteğinden dolayı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Rektörlüğü'ne teşekkür ederim.

Dr. Eray Başman

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
• ŞEKİLLER	vii
• TABLOLAR	viii
• ÖZET	ix
• ABSTRACT	x
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	3
A. Epilepsi	3
A.1. Epilepsi Tanımı	3
A.2. Tarihçe	3
A.3. Etiyoloji	4
A.3.a. Genetik faktörler	4
A.3.b. Nöropatolojik faktörler	5
A.3.c. Epiloptegenezisin nörofizyolojik mekanizmaları	8
A.4. Epidemiyoloji	12
A.5. Sınıflandırma	13
A.6. Tanı	14
A.7. Tedavi	16
A.8. Prognoz	17
B. Febril Konvülziyon	18
B.1. Febril Konvülziyon Tanımı	18
B.2. Tarihçe	18
B.3. Etiyoloji	18
B.4. Epidemiyoloji	19
B.5. Sınıflandırma	19

B.6. Tanı	20
B.7. Tedavi	20
B.8. Prognoz	21
C. Santral Sinir Sistemi ve Otoimmünite	21
C.1. Anti-Gangliozid Antikorları	24
C.2. Anti Glutamat Reseptör Antikorları	25
C.3. Anti-GAD Antikorları	26
• GEREÇ VE YÖNTEM	27
A. Olgu Seçimi ve Numunelerin Alınması	27
B. Anti-Gangliozid Antikorları'nın Çalışılması	28
C. Anti Glutamat Reseptör Antikorları'nın Çalışılması	29
D. Anti-GAD Antikorları'nın Çalışılması	30
E. İstatistiksel Değerlendirme	31
• BULGULAR	32
• TARTIŞMA	52
• SONUÇ VE ÖNERİLER	57
• KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

aCL	Antikardiyolipin
ADEM	Akut dissemine ensefalomyelit
AHP	After-hiperpolarizasyon
AİBÜ	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
AMPA	M-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propiyonik asit
antib2GPI	Anti-b2 Glikoprotein I
aPT	Anti-protrombin
CHRNA	Nikotinik asetil kolin reseptörü
DAG	Diaçilgliserol
EEG	Elektroensefalografi
EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyel
FK	Febril konvülziyon
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GBS	Guillain-Barre sendromu
ILAE	Uluslararası epilepsi organizasyonu
IPSP	İnhibitör postsinaptik potansiyel
IP3	İnozitol trifosfat
JME	Juvenil miyoklonik epilepsi
KA	Kainik asit
LEMS	Lambert-Easton myastenik sendromu
LP	Lomber ponksiyon
MS	Multipl skleroz
NMDA	N-metil-D-aspartat
PANDAS	Pediyatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar
PDS	Paroksizmal depolarizasyon şifti
PSS	Periferik sinir sistemi
SSS	Santral sinir sistemi
VGCC	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları
VGKC	Voltaj bağımlı potasyum kanalları

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Glutamat ve GABA'nın oluşum ve metabolizması	9
2. Otoantikörlerin direkt etkisinin olduğu düşünölen beyin bölgeleri	22
3. Grupların EEG dağılımları	35
4. Kontrol grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan normal çocuğun (No:41) uyku EEG'si	36
5. Jeneralize epilepsi grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan hastanın (No:22) jeneralize epileptiform karakterdeki uyku EEG'si	36
6. Fokal epilepsi grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan hastanın (No:18) fokal epileptiform özellik gösteren uyku EEG'si	37
7. Basit FK grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan hastanın (No:1) uyku EEG'si: Bitemporal keskin-yavaş dalga deşarjı	37
8. Komplike FK grubuna ait 17 nolu otoantikör pozitifliği bulunan hastanın uyku EEG'si	38
9. Otoantikör pozitifliğinin dağılımı	41
10. Otoimmün antikör pozitifliği saptanan hastaların gruplara göre dağılımı	41
11. Grupların otoantikör pozitifliğine göre yaş ortalamaları	50

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1. Çocukluk çağında görülen epileptik olmayan paroksizmal olaylar	15
2. Nöbet tiplerine göre tercih edilecek antiepileptik ilaçlar	17
3. SSS bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinen ve düşünülen otoantikorlar	23
4. İmmün mekanizma ile ilişkili olduğu düşünülen epilepsiler	24
5. Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri	33
6. Hasta yaş ve cinsiyet bilgileri	34
7. Grupların aile öyküsü ve EEG yüzdesi	34
8. Alt grupların EEG pozitifliği yüzdesi	35
9. Hasta ve sağlıklı çocukların antikor sonuçları	39
10. Grup ve alt gruplarda sonuçların dağılımı	40
11. Anti-Gangliozid GM2'ye ait sonuçlar	42
12. Anti-Gangliozid GM3'e ait sonuçlar	42
13. Anti-Gangliozid GT1b'ye ait sonuçlar	42
14. Antikor pozitifliği saptanan hasta ve sağlıklı çocuklar	43
15. Grup I hastalarda otoantikor, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması	44
16. Grup II hastalarda otoantikor, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması	45
17. Grup IA hastalarda otoantikor, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması	46
18. Grup IB hastalarda otoantikor, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması	47
19. Grup IIA hastalarda otoantikor, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması	48
20. Grup IIB hastalarda otoantikor, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması	49

ÖZET

Dr. Eray Başman, Yeni tanılı epilepsi ve febril konvülsiyon hastalarında otoimmünitenin araştırılması. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2011.

Epileptik ve febril konvülsiyonlu (FK) hastalarda etiyolojik neden olarak otoimmün mekanizmaların rolü olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Epileptik hastalarda otoimmün araştırmaya yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte, yeni tanılı FK'lı hastalarda benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda her iki paroksizmal bozukluğun otoimmünite ile ilişkisini araştırmak istedik.

Çalışmaya 32 hasta ve 16 sağlıklı çocuk dâhil edildi; Anti Glutamat NMDA reseptör, Anti-GAD ve Anti-Gangliozid antikoru (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b) düzeyleri değerlendirildi.

Hastaların yaklaşık üçte birinde (%34,4, 11/32) Anti-Gangliozid antikoru pozitif bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (%18,8, 3/16), epilepsi grubunda bu oran %43,8 (7/16, $p>0,05$), FK grubunda %25 (4/16, $p>0,05$) olarak belirlendi. Çalışma grubunda, otoantikor pozitifliği saptanan hastaların (11/32, %34,3) yaş ortalaması ($36,6\pm 37$ ay), negatif sonuca sahip hastaların (21/32, %65,6) yaş ortalamalarından ($67,9\pm 47,4$ ay) anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Epilepsi grubunda da bu değerlerde anlamlı derecede düşüklük bulundu (otoantikor pozitif hastalar yaş ortalaması: $43,7\pm 45,8$ ay, otoantikor negatif hastalar yaş ortalaması: $112\pm 36,5$ ay, $p<0,05$). Epilepsi grubunda Anti-Gangliozid GT1b oranı en yüksek iken (%37,5; $n=6/16$, $p>0,05$); FK (%25; $n=4/16$, $p>0,05$) ve kontrol grubunda (%18,8; $n=3/16$, $p>0,05$) bu oranlar giderek azalmakta idi. Ayrıca Anti-Gangliozid GT1b pozitifliği bulunan dört FK'lı hastanın tümünde EEG pozitifliği anlamlı bulunurken (basit FK: 3/3, komplike FK: 1/1, $p<0,05$); epilepsi grubunda bu pozitiflik anlamlı bulunmadı (jeneralize: 2/2, fokal: 3/4, $p>0,05$).

Bu çalışmanın sonucunda, yeni tanılı epilepsi ve FK'lı hastalarda otoantikor pozitifliğinin, epilepsi riski ve süreğen EEG bozukluğu yönünden uyarıcı olabileceği; küçük hasta yaşının otoantikor pozitifliği ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, febril konvülsiyon, anti glutamat reseptör antikoru, anti-gad antikoru, anti-gangliozid antikoru

SUMMARY

Dr. Eray Başman, Autoimmunity in patients with newly diagnosed epilepsy and febrile convulsion, Abant İzzet Baysal University, School of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu 2011

There is increasing evidence that autoimmune mechanisms may have a role in etiology of patients with epilepsy and febrile convulsion (FC). Although there have been studies on autoimmune research in epileptic patients, there is no similar study in patients with newly diagnosed FC. In this study, we aimed to evaluate the relationship of autoimmunity with epilepsy and FC.

32 patients and 16 healthy children were included in the study. Anti Glutamate NMDA receptor, Anti-GAD and Anti-Ganglioside antibody (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b) levels were measured.

Anti-Ganglioside antibodies were positive in approximately one third of the patients (34.4%, 11/32). Compared with the control group (18.8%, 3/16), this ratio was determined 43.8% in epilepsy group (7/16, $p>0.05$) and 25% in FS group (4/16, $p>0.05$). Mean age (36.6 ± 37 months) of autoantibody-positive patients (11/32, 34.3%) was detected significantly lower than mean age (67.9 ± 47.4 months) of patients with negative results (21/32, 65.6%). These values were significantly lower in patients with epilepsy too (mean age of autoantibody-positive patients: 43.7 ± 45.8 months, mean age of autoantibody-negative patients: 112 ± 36.5 months, $p<0.05$). Rate of Anti-Ganglioside GT1b was highest in epilepsy group (37.5%, $n=6/16$, $p>0.05$). The rates were decreasing steadily in FC (25%, $n=4/16$, $p>0.05$) and the control group (18.8%, $n=3/16$, $p>0.05$). In addition, EEG positivity was significant in all four FC patients with positivity of Anti-Ganglioside GT1b (simple FC: 3/3, complex FC: 1/1, $p<0.05$). In the epilepsy group, these positivities were not significant (generalized: 2/2, focal: 3/4, $P>0.05$).

As a result of this study, positivity for autoantibodies in patients with newly diagnosed epilepsy and FC, may be stimulating in terms of risk of epilepsy and persistent EEG. And also autoantibody positivity was determined to be associated with young patient age.

Key Words: epilepsy, febrile convulsion, anti glutamate receptor antibody, anti-gad antibody, anti-ganglioside antibody

GİRİŞ

Otoimmünite ve oradan kaynaklanan hedef antikorların (otoantikorların), birçok dokuda ve bu arada santral sinir sisteminde (SSS) değişik hastalık tabloları oluşturduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (1). SSS, immün olarak ayrıcalıklı bir bölge olarak bilinir. Kan-beyin bariyeri sayesinde periferik dolaşımdan ayrılır ve bu sayede serumdaki otoantikorlardan korunur. Fakat güncel çalışmalara göre bazı SSS hastalıkları ve bu arada nöbetlerde de otoimmün etiyolojinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (2). Özellikle voltaj bağımlı kalsiyum ve potasyum kanallarına (VGCC, VGKC), glutamat NMDA reseptörlerine, glutamik asit dekarboksilaz'a (GAD) ve gliadin'e karşı oluşan antikorların SSS bozuklukları ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Tekrarlayan nöbetlerin; genetik yatkınlık ile nöron ve eklerindeki patolojik ve kemofizyolojik değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (4).

Epileptik nöbetlerde etiyolojik neden olarak, diğer nedenler yanında otoimmün mekanizmaların rolü olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (5). Bu kanıtlar arasında; serumda bazı otoantikorların artmış bulunması, bu antikorların deneysel çalışmalarda epileptojenik olduğunun gösterilmesi ve nöbetlerin immünomodulasyona yanıt vermesi sayılabilir (5,6).

FK çocukluk döneminin en sık görülen konvülziyon tipidir. Ebeveynlerde ve kardeşlerde de sıklıkla FK öyküsü olması nedeniyle genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Bazı ailelerde otozomal dominant kalıtımla birlikte, 19p ve 8q13-21 kromozomlarında FK genine ait mutasyonlar saptanmıştır (7).

Araştırmalarımızda, literatürde FK-immün sistem ilişkisini inceleyen çok az sayıda, güncel olmayan ve kısıtlı veriler içeren çalışmaya rastladık (8). Üstelik bu çalışmalarda, FK ile nöral dokuya özgöl antikörlerin araştırılmadığını belirledik.

Bundan dolayı, nöbet ve otoimmünite ilişkisini araştırmak üzere farklı nöbet türlerinde, SSS'deki otoimmünite çalışmalarında kullanılan otoantikörlerin araştırılmasını planladık. Bu amaçla; yeni tanılı epilepsi ve FK'lı hastalarda olası otoimmünitenin, nöbetlerin başlangıcındaki etyopatogenetik rolünü araştırmak istedik. Çalışmamızda hedeflenen noktalar aşağıda belirtilmiştir;

1. Yeni tanılı epilepsi ve FK'lı hastalarda nöral dokuya özgöl otoantikörlerin araştırılması,
2. Olası sonuçların demografik özellikler yanında hastaların nöbet tipi ve EEG bulguları ile karşılaştırılması,
3. Elde edilecek sonuçların bilimsel makale haline getirilmesi, bilim dünyasına sunulması ve yapılacak diğer çalışmaların belirlenmesi.

GENEL BİLGİLER

A. Epilepsi

A.1. Epilepsi Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü epilepsiyi; beyin hücrelerindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan tekrarlayıcı nöbetler ile seyreden bir durum olarak tanımlamaktadır. Pratikte çok sık karıştırılmakla birlikte nöbet, konvülziyon ve epilepsi birbirinden farklı tanımlardır. Nöbet nöronların istemsiz, ritmik deşarjlarından kaynaklanan, kendini sınırlayan paroksizmal bir bulgudur. Konvülziyonda ise buna ilave olarak sürekli (tonik) veya kesintili (klonik) istem dışı kasılmalar görülür. Epilepsi ise tekrarlayan nöbetler ile seyreden bir hastalıktır (9).

A.2. Tarihçe

Epilepsi, yunanca tutmak, yakalamak anlamına gelen bir kelimedenden türetilmiştir (9).

Epilepsi tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. 25 asır önce Hipokrat bu hastalığın organik bir nedeni olduğunu düşünmüştür. Terminolojiye ise ilk kez İbn-i Sina tarafından sokulmuştur. İbn-i Sina epilepsiyi, “Beyinden kaynaklanan, duyuların kaybı ve düşme ile seyreden bir durum” olarak tanımlamıştır (10).

Hipokrat dönemine kadar hastalığın tanrılar tarafından gönderildiğine inanılmış ve tedavi için, bağış yapma, kurban kesme, dini ayinler yapılması gibi yöntemler denenmiştir. Hipokrat ise hastalığın tıbbi nedenleri olduğunu, kan ve vücut sıvılarındaki hatalı karışımın nöbetlere neden olduğunu düşünmüştür. Hayat

tarzının düzene konulması ve diyet düzenlenmesi ile hastalığı tedavi etmeye çalışmıştır.

Orta çağda epilepsinin tıbbi nedenlerden kaynaklandığı unutulmuş hastalık, şeytana, kötü ruhlara bağlanmış ve tedavisi de bu nedenlere göre değiştirilmiştir.

Rönesans dönemiyle birlikte bazı ilaçlar ve kimyevi maddeler epilepsili hastaların tedavilerinde denenmiştir. Bunlardan bazıları: bakır, çinko oksit, gümüş nitrat, civa, bizmut ve kalaydır. Bugün bu maddelerin epilepsi tedavisinde hiçbir etkisinin olmadığı bilinmektedir.

19. yüzyılın ortalarından itibaren epilepsi tedavisinde etkili ilaçlar bulunmaya başlanmıştır. Bunlardan ilk ikisi olan brom (1857) ve fenobarbital'den (1912), fenobarbital günümüzde halen kullanılmaktadır (11).

Epilepsi etiyolojisine yönelik modern araştırmalar 1870 yılında Fritsch, Hitzig, Ferrier ve Caton'un çalışmaları ile başlamıştır. Bu çalışmalarda hayvan modellerinin serebral kortekslerinde epileptik nöbetler uyarılabilmiş ve kayıt altına alınabilmiştir. 1929 yılında Berger saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar ile elektriksel beyin sinyallerinin kayıt altına alınabileceğini bulmuştur. Bu sayede kullanıma giren elektroensefalografi (EEG) ile epileptik nöbetler üzerinde çalışılmaya başlanmış ve sınıflandırılabilmiştir (12).

A.3. Etiyoloji

Tekrarlayan nöbetlerin, genetik yatkınlık, altta yatan nöropatolojik değişiklikler ve sinir hücreleri ile bu hücrelerin bağlantılarındaki kemofizyolojik dalgalanmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

a. Genetik faktörler

Birçok çalışma bize nöbetlerin genetik olarak yatkın bireylerde daha fazla olduğunu göstermektedir. Sharma, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre dört kat daha fazla eş zamanlı epilepsi birlikteliği saptamıştır (13). Mathes, absans epilepsi tanılı 240 çocukta, anne ve babada %10 oranında epileptik nöbet olduğunu göstermiş iken Doose'un çalışmasına göre bu oran %6 ile %7 arasındadır (14).

Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi geni ilk klonlanan genlerden biridir. 20q13.2-13.3 kromozomunda yer alan bu gen, nikotinik asetilkolin reseptörünün alfa-4 subünitesini (CHRNA 4) kodlamaktadır. Aynı hastalığa yol açan iki gen daha vardır ve bunlar 15q24 ve 1q21 kromozomlarında yer almaktadır. Nöbete yol açabilecek bir nöronal eksitabilite ile ilişkisi olmadığı düşünülen bu reseptörün epileptik hastalarda mutasyonunun tespit edilmesi çok şaşırtıcı olmuştur (15).

Benign familyal neonatal konvülziyonda voltaj bağımlı potasyum kanallarında (KCNQ2, KCNQ3) mutasyon olduğunun bulunması ise uyarılabilme mekanizması hakkındaki bildiklerimizle daha uyumludur (16).

Epilepside genotip ile fenotipik ekspresyon arasında karmaşık bir ilişki vardır. Fenotipik konverjans dediğimiz, iki farklı mutasyonun aynı kliniğe yol açabilmesi nedeniyle bu karmaşa artmaktadır. Afebril nöbeti olan çocuklarda neden sadece sodyum kanal genindeki (SCN2A1) mutasyon değil, GABA reseptör genindeki (GABRG2) mutasyon da olabilir. Tam tersine fenotipik ayrışma da olabilir. CACNA1A kalsiyum kanal genindeki farklı mutasyonlar çok farklı klinik fenotipik özelliklere (Ailesel hemiplejik migren, epizodik ataksi ve epilepsi) yol açabilir (17). Yine LGI1 isimli gendeki mutasyonlar da işitsel özellikli parsiyel epilepsi, mezial temporal lob epilepsisi, febril nöbetler ile seyreden temporal lob epilepsisi ve gelişimsel gecikme ile seyreden temporal lob epilepsisi gibi çok farklı fenotipik özellikler ile karşımıza çıkabilir (18).

Bu klinik farklılığın nedeni tam olarak açık değildir. Diğer bazı genlerin de klinikte müdahil olduğu ve ekspresyonu modifiye ettiği düşünülmektedir.

b. Nöropatolojik faktörler

Nöbet, beyini etkileyen herhangi bir patolojik süreç sonucu ortaya çıkabilir. Nöbet sonucu beyinde lezyonlar oluşabileceği gibi bazı lezyonlar da nöbete yol açabilmektedir.

Nöbete yol açan lezyonlar

Majör gelişimsel anomalilerden tutun da, asfiksi sonrası değişiklik ve gri maddedeki disgenetik lezyonlara dek pek çok lezyon nöbete yol açabilir. Örneğin

Filamin A geni aktin çapraz bağlanmasında ve membran stabilizasyonunda önemli bir proteini sentezlemektedir ve bu gendeki mutasyon migrasyon bozukluğuna ve periventriküler heterotopiaya yol açmaktadır (19). Serebral ve serebellar korteksteki moleküler düzeydeki minör gelişimsel anomalilerin de nöbetlere yol açtığı düşünülmektedir. Temporal lobdaki gri madde heterotopisi, kriptik tuberler ve anjiomalar tekrarlayan nöbetlere yol açabilmektedir. Çift korteks sendromu veya band heterotopi gibi dramatik serebral malformasyonlardaki erken yaşlarda görülen ciddi epilepsilerin genetik kökeni de günümüzde yavaş yavaş anlaşılmaya başlanmıştır (20).

Temporal lob epilepsili hastalarda doku rezeksiyonu sonrası yapılan incelemelerde bozulmuş nöron göçünün, dentat gyrusta granüler hücre dizorganizasyonuna yol açtığı saptanmıştır. Öncelikle bu durumun konjenital olduğu düşünülse de daha yaşlı hayvanlardaki çalışmalarda dahi status epileptikusun dentat gyrusta nörogenezise ve granüler hücrelerin hatalı göçüne yol açtığı gösterilmiştir (21, 22).

Bazı fokal nöbet geçiren epileptik hastalarda, yavaş ve progressif entelektüel bozulma ve serebral atrofi olduğu gösterilmiş ve bu hastaların patolojik görünümünün viral ensefalit ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu hastalarda viral etken tespit edilememiştir. Yine de sadece fokal değil diğer nöbet tiplerinde de özellikle altta yatan hastalığı olmayan çocuklarda adeta için için yanan bir viral beyin hastalığı olabileceği düşünülmektedir (23).

Tekrarlayan nöbetler sonucu ortaya çıkan lezyonlar

Bu lezyonlar arasında travma sonucu oluşan lezyonlar (bunlar da sonradan sıklıkla nöbete yol açmaktadır), hipoksi sonucu oluşanlar, vasküler değişiklikler sonucu oluşanlar ve eksitatör nörotransmitterlerin oluşturduğu lezyonlar sayılabilir.

Sistemik etkilerinden ziyade nöbet tek başına da beyin hasarı yapabilir. Hasar, artmış nöronal aktivite ve dolaşımdaki bozulmaya eşlik eden metabolik ihtiyaçların artması ve bunlara kombine olarak hipertermi, hipoglisemi, hipotansiyon ve hipoksi sonucu ortaya çıkmaktadır (24).

Hipokampus gibi beyinin bazı bölgeleri rekürren ve uzamış nöbetlere hassastır. Hipokampal bölgedeki hücre hasarı ile ilgili araştırmalarda hilus

bölgesinde internöron kaybı, Sommer bölgesinde ve CA3 bölgesinde piramidal hücrelerde kayıp ve bunlara eşlik eden glial skarlaşma ve atrofi gösterilmiştir (25). Hipokampüsteki bu duyarlılığın nedeninin Sommer bölgesindeki eksitator reseptör yoğunluğunun yüksek olması olduğu düşünülmektedir (26). Sommer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada in situ hibridizasyon tekniği ile GluR1, 2 ve 3 reseptörlerinin mRNA ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. CA1, CA3 ve dentat gyrus bölgesinde bu reseptörlerin mRNA ekspresyonunda eşsiz bir gelişimsel patern olduğu dikkat çekmiştir. Bu reseptör yapısındaki değişiklikler reseptör fonksiyonunda ve epileptik hasara maruz kalan hipokampus maturasyonunda değişikliklere yol açmaktadır (27).

Yenidoğan sıçan yavrularında yapılan bir çalışmada pentylenetetrazol ile tekrar tekrar indüklenen nöbetlerin morfolojik ve fonksiyonel bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (28). Fakat tekrarlayan nöbetlerin insanlarda benzer şekilde beyin hasarı yapma potansiyeli olup olmadığı sorusuna net bir cevap verilememiştir.

Klinikte nöbet geçiren hastalar çeşitli antiepileptik ilaçlar kullanmaktadır. Bu ilaçlar kendileri de gelişimsel bozukluğa yol açabilmektedirler. Tedavisiz dirençli nöbet olamayacağından dolayı böyle bir çalışma yapmak teknik olarak imkânsızdır. Otopsi materyalleri ile de patolojinin tekrarlayan nöbetlere yol açan bir patoloji mi olduğu yoksa tekrarlayan nöbet sonrası mı oluştuğu tespit edilememektedir.

Mezial Temporal Skleroz

Kronik temporal lob epilepsili hastaların cerrahi rezeksiyon materyalleri ve status epileptikus postmortem materyalleri incelendiğinde hipokampal bölgede, özellikle CA1, CA2, CA3 alanları ve dentat granül hücrelerinde belirgin olarak daha yaygın hasar olduğu görülmektedir (29). Hipokampal bölgelerde hafiften tama kadar uzanabilen hücre kaybı gözlenmektedir. İlk başlarda iki hemisfer etkilense de zamanla olay tek bir hemisferde baskın hal almaktadır. Bu duruma mezial temporal skleroz adı verilmiştir (30).

Mezial temporal sklerozun etiyolojisi henüz açıklık kazanmamıştır. Normal intrahipokampal sinapslardaki bir hasar sonrası anormal, tekrarlayan, monosinaptik eksitator sinapsların oluşumunun nöbet odağının gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (31). Uzamış FK sonrası yapılan radyolojik incelemelerde birkaç

günde düzelen hipokampal ödem ve bazı vakalarda devamında hipokampal atrofi olduğu gösterilmiştir (32).

Dolaşımsal, metabolik, genetik ve immünolojik faktörlerin tek başlarına veya senkronize olarak mezial temporal skleroza yol açtığı düşünülmektedir (33). Epidemiyolojik çalışmalar ile mezial temporal skleroza yol açabilecek risk faktörleri araştırıldığında kontrol grubunda %2 gibi bir oranda mezial temporal skleroz görülürken, FK geçiren hastalarda mezial temporal skleroz oranı %20 olarak tespit edilmiştir. Yine mezial temporal sklerozlu hastalarda geçirilmiş kafa travması ve yenidoğan konvülsiyonu öyküsü olması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (34).

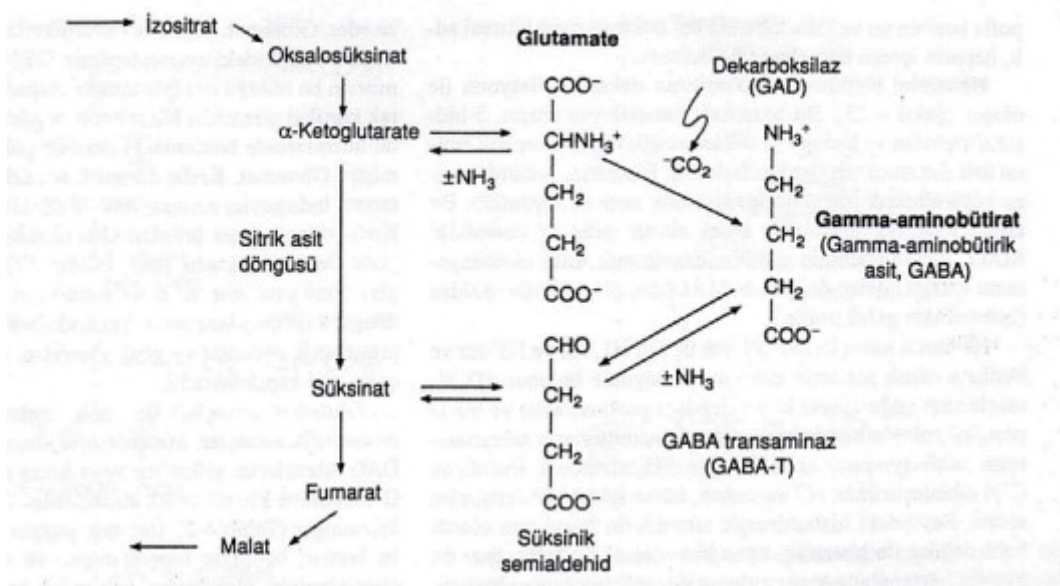
c. Epileptogenezisin nörofizyolojik mekanizmaları

Santral sinir sisteminde nöron eksitasyonunda en önemli nöromodülatörler GABA ve glisindir. GABA glutamik asitten sentezlenir. Bu sentez glutamik asit dekarboksilaz enzimi ile gerçekleştirilir. Hücreyi depolarize ettikten sonra sinaptik aralığa geçer. Daha sonra sitoplazmaya geri alınarak GABA transaminaz enzimi ile glutamik aside çevrilir (Şekil 1). Presinaptik (GABA-B) ve postsinaptik (GABA-A) olmak üzere iki tip GABA reseptörü vardır. GABA-A reseptörleri uyarıldığında hücre içi klorür kanalları açılır ve hiperpolarizasyon oluşarak postsinaptik inhibisyon meydana gelir. Bu GABA-reseptör kompleksine etki eden benzodiazepin ve barbitüratlar GABA'nın inhibitör gücünü artırırlar. GABA-B reseptörleri ise presinaptiktir. Bu reseptörlerin görevi uyarıldığında depolarizasyon oluşturarak GABA salınımını azaltmaktır (35).

Adenozin enerji homestazındaki rolünün yanı sıra santral sinir sisteminde de nöromodülatör rolü olan inhibitör bir nörotransmitterdir. Diğer nörotransmitterlerin aksine depo edilmez ve vezikülden salınmaz. Adenozinmonofosfat'ın hücre içi metabolizmasından sağlanır ve kalsiyumun hücre içine girişini inhibe eder (36).

Glutamik asit (glutamat olarak da bilinir), beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir. Beyindeki uyarıcı iletimin %75'inden sorumludur. Hem veziküllerde hem de sitoplâzma da bulunur. Sinaps çevresindeki astrositlerde glikozdan, glial hücrelerde ise glutaminden sentezlenir. Metabotrofik ve iyonotrofik olmak üzere iki tip reseptörü vardır. Metabotrofik reseptörler hücre içi IP3 ve DAG düzeyini yükseltir, CAMP'yi azaltır. 11 farklı alt tipi vardır. Beyinde yaygın olarak

dağılmışlardır. Hipokampus ve serebellumda kavşak plastisitesinde rolü vardır. İyonotrofik reseptörler ise ligand kaplı iyon kanallarıdır. Azami yanıt verdikleri glutamat türevlerine göre adlandırılırlar. 3 tipi vardır. Bunlar kainat, AMPA ve NMDA reseptörleridir. Her biri ayrı genler tarafından kodlanan 5 kainat, 4 AMPA ve 6 NMDA alt birimi mevcuttur. kainat ve AMPA reseptörleri Na^+ 'un hücre içine girişine ve K^+ 'un hücre dışına çıkışına izin verir iken, NMDA reseptörleri kendine özgün yapısı ile büyük miktarda Ca^+ geçişinden sorumludur (37, 38).



Şekil 1: Glutamat ve GABA'nın oluşum ve metabolizması (38).

Nöbetler sık görülen klinik problemlerdir. Pozitif ve negatif bulgular ile seyreder. Pozitif bulgular, parlayan ışıklar, kolda sıçrama şeklinde olabilir. Negatif bulgular ise şuur kaybı, beyin fonksiyonunda yavaşlama, geçici körlük veya paralizi şeklinde olabilir. Bu semptomların şiddeti etkilenen beyin dokusunun lokalizasyon ve yaygınlığı ile orantılıdır.

Nöbetlerin patofizyolojisi ile bilgilerimizin çoğunluğu hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Epileptik nöronlar, aşırı uyarılabilen, yüksek frekanslı ve kısa süreli deşarjlar oluşturabilen hücrelerdir. Bu deşarjlara sıçrama (burst) denilmektedir ve deşarjlar sırasında membran potansiyelinde uzun süreli depolarizasyon oluşmaktadır (39).

Nöbet odağındaki nöronlarda stereotipik ve senkronize elektriksel depolarizasyon cevabı vardır. Bu cevaba paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS) adı verilir (40). Ani, büyük ve uzun sürelidir. Takiben after-hiperpolarizasyon (AHP) izler. PDS ve AHP; voltaj bağımlı Na, K, ve Ca kanalları ile eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nöronlar tarafından şekillendirilir.

Parsiyel ve jeneralize nöbetlerin farklı fizyopatolojik mekanizmaları vardır:

Parsiyel Nöbetler

Parsiyel nöbetlerde elektriksel aktivite bir grup nörondan başlar. Bu nöronlar skar, pıhtı veya bir kitle sonrası epileptiform eksitabiliteyi tetikleyebilme özelliği kazanmışlardır ve bir odak oluştururlar. Bu odağın yerleşimine göre de nöbet kliniği değişir. Örneğin limbik sistemdeki bir odak, davranış değişikliklerine ve şuur değişikliklerine yol açabilir.

NMDA reseptör kanalları kalsiyumun hücre içine geçişini sağlar, eksitabiliteyi artırır. Normalde nöronlarda PDS davranışı görülmez. Fakat hipokampusün CA3 bölgesindeki piramidal nöronlarda bu davranış görülebilir (41). Normal bir nöronda eksitator uyarı sonrası eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) ve ardından inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) görülür. Epileptik nöronlardaki PDS ve AHP, EPSP ve IPSP'nin daha şiddetli bir formu olarak düşünülebilir.

AHP ile PDS süresi sınırlanır. AHP'nin kaybolması klinik nöbetin başlaması için en önemli faktördür. AHP'de etkili faktörler; kalsiyum ve voltaj bağımlı potasyum kanalları ile GABA kontrollü klor (GABAA) ve potasyum (GABAB) kanallarıdır. AHP, GABAerjik nöronlara bağımlıdır. Bu nöronlar güçlü bir inhibitör çevre oluşturur (42).

Fokal nöbette bu inhibitör çevre aşılar ve AHP azalır. Nöbet başlar ve diğer nöronlara yayılır. Devamlı yüksek frekanslı aksiyon potansiyelleri oluşur. Çevresel inhibisyonun ortadan kalkmasının nedenleri; GABA cevabında azalma, dendritik yapılarıdaki kronik değişiklikler, reseptör yoğunluğu ve ekstraselüler iyonlardır. Fakat bu durumun gerçekleşme zamanının neye bağlı olduğu bilinmemektedir. Stres ve uykusuzluk ile yaygın kortikal kolinerjik, noradrenerjik veya serotonerjik projeksiyonlar gibi faktörlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Yine yanıp sönen duyuşal uyarılar da nöbeti tetikleyebilir (35).

Nöbet aktivitesi odakta yeterli yoğunluğa ulaşıncaya normal kortikal devreler ile beynin diğer bölgelerine yayılır. Lif yolları ile aynı hemisferin komşu bölgelerine yayılır iken korpus kallosum yolu ile karşı hemisfere yayılarak nöbeti sekonder jeneralize forma dönüştürebilir. Bu yayılım birkaç saniye ile birkaç dakika arası sürebilir. Bu dönemde hasta aura hisseder. Nöbeti sonlandıran faktörler ise bilinmemektedir. Fakat tek bilinen metabolik iflasın nöbetin bitmesinde yeri olmadığıdır (43).

Nöbet devam ettikçe nöronlar repolarize olmaya başlar ve AHP tekrar ortaya çıkar. Depolarizasyon-repolarizasyon döngüsü klonik fazı oluşturur. Ardından elektriksel aktivitenin az olduğu postiktal dönem görülür. Postiktal dönemde konfüzyon, uyku hali, hemiparezi gibi bir klinik tablo görülür. Yapılan nörolojik muayene nöbet odağının lokalizasyonu konusunda fikir verebilir (35).

Jeneralize Nöbetler

Jeneralize nöbetler her iki serebral hemisferde eş zamanlı olarak beyin aktivitesinin kesilmesi sonucu ortaya çıkar. Hızla jeneralize olan parsiyel nöbetlerden ayırımı zordur. Jeneralize nöbetlerde sekonder jeneralize nöbetlerin aksine aura yoktur ve postiktal semptomlar nöbeti izlemez. EEG paterni tüm bölgeleri tutar. Bu nöbetlerde yaygın kortikal hipereksitabilite görülür (44).

Jeneralize nöbetlerde depolarizasyon sıçraması sırasında aksiyon potansiyeli artmış bulunmuştur. Bu artış GABAerjik inhibisyonu kuvvetle uyarır ve 200 ms süren hiperpolarizasyon görülür. Parsiyel nöbetlerdeki PDS'lerde ise GABAerjik inhibisyon korunamamıştır. Bu sıçramalar EEG'de dikenlere yol açarken, inhibisyonun etkisi ile dalga-diken paterni oluşur (35).

Laktik asidoz, kan pH'sında düşme, oksijen saturasyonunda azalma ve PCO₂'de artma şiddetli nöbetler sonrası görülebilen bulgulardır. Bu etkiler solunum arresti ve aşırı kas aktivitesine sekonderdir. Süre uzadıkça serebrumun uzak bölgeleri, bazal gangliyonlar ve serebellumda hipoksik iskemik harabiyete neden olabilirler. Felçli ve yapay solunuma bağlı kişiler antikonvülzif tedavi aldıklarında bu değişiklikler daha az belirgindir. Nöbet sırasında kalp hızı, kan basıncı ve özellikle BOS basıncı hızla artar (35, 45).

Hayvan modelleri ve insanlarda son zamanlarda gelişen epilepsi cerrahisi yöntemleri, nöbetlerin patogenezi anlamamıza yardımcı olmasına rağmen, neden tek bir kortikal nöronun anormal deşarj oluşturduğu halen yeterince açık değildir. Gelecekte yapılacak klinik ve deneysel çalışmalar epilepsi patogenezi ve fizyopatolojisinin daha kesin olarak anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

A.4. Epidemiyoloji

İnsidans

İnsidans, toplumda belirli bir süre içerisinde yeni çıkan olguları tanımlar. Genellikle 100.000 kişilik bir popülasyonda bir yıl içerisinde yeni ortaya çıkan vakalar insidans tanımının içine girer.

Avrupa’da epilepsi insidans değeri 100.000’de 28,9-47 arasındadır. Bugün Avrupa’da yaklaşık 6 milyon epilepsi hastası vardır ve 15 milyon kişi hayatlarının bir döneminde epilepsi tanısı alacaktır. Bölgeler arası tanı kriterleri, metodlar, epilepsi sınıflaması farklılıkları nedeniyle çalışmaları birbiri ile kıyaslamak güçtür. Araştırma yöntemlerinin zorluğu, çok sayıda personel ihtiyacı ve örgütlenme gereksinimi nedeniyle insidans çalışmaları daha çok Avrupa kaynaklıdır. Doğum öncesi iyi bakım ve yaygın aşılama programları nedeniyle çocukluk dönemi epilepsi insidansında önceki yıllara göre azalma gözlenmektedir (46).

Prevelans

Prevelans bir zaman diliminde toplumda bulunan tüm eski ve yeni olguları tanımlamaktadır. Epilepsi prevelansı ile ilgili güvenilir çalışmalar gelişmiş ülkelerden kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik ve kültürel nedenlerle hastaların hekime başvurmaması, töresel tedavi yöntemleri kullanılması nedeniyle veriler uyumsuzdur. 2004 yılında Serdaroğlu ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada Türkiye’de epilepsi prevelansı binde sekiz bulunmuştur. Hastaların %55,2’si jeneralize, %39’u parsiyel epilepsi iken geri kalan %5,8’inde ise tanımlanmamış epilepsi tanısı mevcuttur. Yaş, yaşadığı şehir, doğum şekli, sosyal ve ekonomik durum farklılıkları anlamlı bulunmaz iken, erkek cinsiyet, preterm ve postterm doğum öyküsü, epilepsi gelişme riskini anlamlı olarak arttırmıştır (47).

Epilepsi her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Fakat özellikle hayatın ilk yılları ile yaşlılık dönemi epilepsi sıklığının arttığı dönemlerdir.

A.5. Sınıflandırma

Epilepsi hastalığının doğru şekilde sınıflandırılması doğru ve etkin tedavi için çok önemlidir. Uygun bir sınıflandırma ile hastalık çoklu tedaviye gerek kalmadan tedavi edilebilir. Uluslararası epilepsi organizasyonu (ILAE) 1969 yılından itibaren epilepsi sınıflamasını bir standarda bağlamak için sürekli komisyon raporları sunmaktadır. Sınıflandırma kriterleri klinik nöbet ve EEG üzerinden belirlenmektedir. 2010 yılında yayınlanan son komisyon raporuna göre epilepsi sınıflaması aşağıdaki şekildedir (48).

- Jeneralize nöbetler
- Tonik – klonik
- Absans
 - Tipik
 - Atipik
 - Özellikleri olan absans
 - Miyoklonik absans
 - Göz kapağı miyoklonisi
- Miyoklonik
 - Miyoklonik
 - Miyoklonik atonik
 - Miyoklonik tonik
- Klonik
- Tonik
- Atonik
- Fokal nöbetler
- Bilinmeyen
- Epileptik spazmlar

A.6. Tanı

Pediatrinin tüm hastalıklarında olduğu gibi epilepsi tanısı için de iyi alınmış bir öykünün tanıdaki değeri tartışılmaz. Epileptik nöbetler bazı paroksizmal bozukluklar ile karışabilir. Pratikte sıklıkla yanlış tanı konulmuş epilepsi vakaları karşımıza çıkmaktadır. En sık karışan durumlar, senkop, bayılma ve soluk tutma nöbetleridir. EEG hastalığın tanısında ve sınıflandırılmasında çok önemli bir yardımcıdır, fakat hiçbir zaman tek başına tanı koydurucu veya tanı dışlatıcı değildir. Sağlıklı çocukların da %5 ile %8'inde anormal EEG bulguları bulunabilir. Uyku aktivasyonu, fotik uyarı ve hiperventilasyon ile EEG'nin tanısız etkinliği artırılabilir (49).

Eğer görüntüleme yöntemi düşünülüyorsa ilk seçenek beyin manyetik rezonans incelemesidir. Hayatın ilk altı ayında T2 ağırlıklı seriler kortikal gelişim hakkında bilgi verirken, T1 ağırlıklı seriler ile myelinizasyon hakkında bilgi sağlanabilir (50).

Epilepsi ayırıcı tanısında organik ve psikolojik nonepileptik paroksizmal anormallikler düşünülmelidir. Kotagal ve arkadaşlarının 883 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmaya göre 2 ay-5 yaş arası en sık görülen PNE (paroksizmal nonepileptik) sendromlar sırasıyla stereotipik hareketler, irkilme atakları, uyku bozuklukları ve Sandifer sendromudur. Vakaların %46'sında eş zamanlı epilepsi tespit edilmiştir. Okul çağı çocuklarda ise en sık konulan tanılar konversif bozukluk ve dikkat eksikliğidir. Bu yaş grubunda ise %25 sıklıkta eş zamanlı epilepsi görülmektedir. Adölesan grupta ise %83 gibi yüksek bir oranda konversiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bu yaş grubunda eş zamanlı epilepsi sıklığı %19'dur. (51, 52). Çocukluk çağında görülen epileptik olmayan paroksizmal olaylar Tablo 1'de gösterilmiştir (53).

1. Yenidoğan dönemi

- a. Asfiktik reaksiyonlar
- b. Selim yenidoğan uyku miyoklonisi
- c. Hiperpleksiya

2. Süt ocukluğu dönemi

- a. Katılma nöbeti
 - i. Pallid katılma nöbeti
 - ii. Siyanotik katılma nöbeti
- b. Selim paroksismal vertigo
- c. Selim paroksismal tortikolis
- d. Siklik kusma
- e. Mastürbasyon
- f. Gece teroru
- g. Uyurgezerlik
- h. Narkolepsi / Katapleksi

3. Çocukluk dönemi

- a. Senkop
 - i. Vazovagal senkop
 - ii. Kardiyopulmoner senkop
 - iii. Serebrovasküler senkop
 - iv. Ortostatik hipotansiyon
- b. Hareket bozuklukları
 - i. Tik
 - ii. Paroksismal koreatetoz
- c. Migren
- d. Alternan hemipleji
- e. Psikojenik nöbet

Tablo 1: Çocukluk ağında görülen epileptik olmayan paroksismal olaylar (53).

A.7. Tedavi

Epilepsi tedavisi sabır ve dayanışma gerektiren uzun bir süreçtir. İlk kez nöbet geçiren bir çocuğa tedavi başlanıp başlanmaması tartışmalıdır. İlk nöbetten sonra bir çocuğun ikinci nöbetini geçirme riski %40'tır (54). Beyin lezyonu, fizik muayenede fokal bulgu ve spesifik EEG bozukluğu mevcut ise yineleme riski artmaktadır. Herhangi bir uyarı ile oluşmayan tek nöbette; aile öyküsü, EEG ve görüntüleme yöntemlerinde pozitif bulgu yok ise tedavi başlanmadan hasta takip edilebilir. İki veya daha fazla nöbeti olan ve nöbetler arası süre bir yıldan az olan hastalarda tedavi başlanması önerilmektedir (55).

Tedavi öncesi ilk basamak ailenin ve çocuğun eğitilmesidir. Uykusuzluk, hiperventilasyon, alkol kullanımı, epileptik eşiği düşüren ilaçlar (Bazı anesteziik maddeler, penisilin, sefalosporin ve imipenem gibi antibiyotikler, antidepresanlar, antihistaminikler, antimigren ilaçlar, antipsikotikler, bronkodilatörler ve antigribal ilaçlar) (56) ve fotik ışık stimülasyonu gibi presipite edici faktörler hakkında bilgi verilmelidir. Nöbet anında yapılması gerekenler anlatılmalıdır. İkinci olarak da aileye tedavi stratejilerinden bahsedilmelidir. Bunlar antiepileptik ilaçlar, özel diyetler, cerrahi ve vagus sinir stimülasyonudur (57).

Tedaviye epilepsi tipine göre mümkünse tek ilaçla ve düşük dozda başlanmalıdır (Tablo 2). Yeni pek çok antiepileptik ilaca rağmen ne yazık ki epilepsi popülasyonunda 1/3 oranında dirençli epilepsi görülmektedir. Dirençli epilepsi için kabul görmüş bir uzlaşma yoktur. Hayvan çalışmaları ve dirençli hastalar üzerinde bazı çalışmalar yapılmıştır. Şu anda iki adet en çok kabul görmüş hipotez vardır. Taşıyıcı hipotezine göre ilaçları epileptik odaktan uzaklaştıran proteinler (örneğin p-glikoprotein) bazı hastalarda aşırı üretilmektedir. Bu nedenle bu odaklarda yeterli miktarda etken madde bulunmamaktadır. Hedef hipotezine göre ise reseptör ve iyon kanallarındaki değişiklikler nedeniyle ilaçlara yanıt beklenenden azdır. İki-üç antiepileptik ilaca rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda tanısal değerlendirme gözden geçirilmeli ve nonfarmakolojik tedavi düşünülmelidir (58).

Nöbet tiplerine göre tercih edilecek antiepileptik ilaçlar			
Nöbet Tipi	Birinci	İkinci	Üçüncü
Jeneralize			
Tonik Klonik	Valproat	Karbamazepin, Okskarbazepin, Fenitoin, Topiramamat, Lamotrigin	Fenobarbital
Miyoklonik	Valproat	Klonazepam, Levetirasetam, Lamotrigin	Klobazam
Atonik	Valproat	Lamotrigin, Topiramamat	Karbamazepin, Klonazepam, Fenobarbital
Absans	Valproat, Etosuksimid	Lamotrigin, Topiramamat, Levetirasetam	Klobazam
Parsiyel			
Basit / Kompleks	Karbamazepin, Okskarbazepin	Valproat, Lamotrigin, Topiramamat	Fenitoin, Klobazam

Tablo 2: Nöbet tiplerine göre tercih edilecek antiepileptik ilaçlar (55).

A.8. Prognoz

Hastalığın prognozunda birçok önemli faktör vardır. En önemlileri hastanın yaşı ve epilepsinin türüdür. Bir yaş altında başlayan, nörolojik bozukluk tespit edilen, altta saptanabilen etiyolojik bir neden bulunan, ilk çekilen EEG’inde multifokal ve jeneralize bozukluklar tespit edilen hastalarda prognoz kötü ve mortalite yüksektir (59).

B. Febril Konvülsiyon

B.1. Febril Konvülsiyon Tanımı

FK'lar 6-60 ay arası çocuklarda görülen, ateş ile tetiklenen nöbetlerdir. Bu nöbetler için intrakraniyal enfeksiyon, metabolik bozukluk veya afebril nöbet öyküsünün olmaması gerekir.

FK'lar basit ve kompleks olarak iki kategoriye ayrılır. Basit FK'lar, 15 dakikadan kısa süren, jeneralize ve 24 saat içinde bir kereden fazla görülmeyen nöbetlerdir. Kompleks FK'lar ise 15 dakikadan uzun süren, fokal ve 24 saat içerisinde birden fazla tekrar eden nöbetlerdir. Toplumda %2-5 sıklıkta görülmesine rağmen hastalığın yönetiminde kabul edilmiş bir görüş yoktur (60).

B.2. Tarihçe

FK, küçük çocuklarda en sık görülen nöbet tipidir. Hipokrat zamanında tarif edilse de epilepsiden ayrı bir sendrom olarak kabul edilmesi geçtiğimiz yüzyılın ortalarını bulmuştur (61). 1993 yılında ILAE FK'u; bir aylıktan büyük çocuklarda görülen, ateşli bir hastalık ile ilişkili fakat SSS enfeksiyonu olmadan görülen, öncesinde yenidoğan döneminde nöbeti veya afebril nöbeti olmayan veya akut semptomatik nöbet kriterlerini karşılamayan nöbetler olarak tanımlamış ve epilepsiden ayrı bir sendrom olarak değerlendirilmiştir (62)

B.3. Etiyoloji

FK, kompleks bir genetik etiyolojiye sahiptir. Çevresel faktörler ile ilişkili veya ilişkisiz birden fazla geni içeren bir temeli vardır. Yaygın FK veya epilepsi öyküsü olan bireylerden oluşan ve otozomal dominant geçiş düşünülen büyük ailelerde yapılan çalışmalarda FK ile ilişkili genler tanımlanmıştır. Febril nöbetler, jeneralize ve fokal epilepsi sendromlarının ilk bulguları olabilir fakat tüm epilepsi popülasyonunda bu durum azınlıktadır (63).

Hastalığın patofizyolojisi bilinmemektedir. Yaygın kabul edilen görüş FK'nın immatür beyinin yaşa bağımlı olarak ateşe verdiği yanıt olduğudur. Bu görüş hastalığın en sık 6 ay-3 yaş arasında görülmesi ve 18 aylık iken pik yapması ile desteklenmektedir (64). Sitokin ağındaki aktivasyonun FK patogenezinde etkili

olduğu düşünülmektedir. Hastalarda hemen nöbet sonrası yapılan tetkiklerde interlökin-1 ve interlökin-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (65). FK geçiren çocuklarda plazma ferritin oranı kontrol grubuna göre düşük bulunmaktadır. Bu durum demir eksikliğinin de rolünün olabileceğini düşündürmektedir (66). Yine talasemik çocuklarda insidansın düşük olması demir yükünün hastalığın meydana gelmesinde önleyici bir rolü olabileceğini göstermektedir (67). Hastalarda çinko düzeyleri de anlamlı olarak düşük bulunmaktadır. Çinkonun glutamat gibi nörotransmitterlerin affinitesini düzenlediği ve kalsiyumun NMDA reseptörlerindeki inhibitör etkisini kolaylaştırdığı ve bu sayede eksitator nöronal deşarjı önlediği gösterilmiştir (68).

B.4. Epidemiyoloji

FK çocuklarda %2-4 sıklıkta görülür. 6 ay-5 yaş arası görülse de 14-18 aylar arası pik yaptığı yaşlardır. Ülkeler arası farklılıklar olabilir. Japonya'da %9, Guam'da %15 sıklık nispeten yüksek oranlardır. Erkek ve kız çocukları eşit sıklıkta etkilenirler (61). Türkiye'de 6-14 yaş arası ilkokul çocuklarında yapılan bir çalışmada geçirilmiş FK prevalansı %8,9 olarak saptanmıştır (69). Erzurum bölgesinde yapılan bir çalışmada ise bu oran %4,2 saptanmıştır (70).

B.5. Sınıflandırma

Febril nöbetler çocuklarda konvülziyonun en sık nedenidir. Çoğu basit nöbetler olmakla birlikte, 15 dakikayı geçen, 24 saat içinde tekrar eden veya aynı ateşli hastalığın seyirinde tekrar edenler komplike nöbet olarak tanımlanır (64).

Komplike FK geçiren çocuklarda ileride epilepsi görülme ihtimali daha yüksektir (71). Uzun dönemde nörolojik sekel basit nöbet geçiren çocuklara göre daha fazla görülmektedir. Basit nöbet geçirenlerde ise ailede FK öyküsü daha belirgindir ve daha selim seyirlidir (72).

Bazı çocuklarda kronik nöbet bozukluğu mevcuttur ve ateş sırasında daha fazla nöbet geçirmektedirler. Bunlar febril nöbetler değildir ve ateş ile indüklenen nöbet olarak tanımlanabilir (7).

Nöbetin hiç durmadan 30 dakikadan daha uzun sürmesi veya tekrar eden nöbetlerin bilincin açılmasına izin vermeyecek şekilde 30 dakikadan daha uzun

sürdüğü ateşli konvülziyonlar febril status epileptikus olarak tanımlanır. Febril status epileptikus geçiren hastalarda, nörolojik anomali, yeni doğan dönemi nöbeti öyküsü, ailede epilepsi öyküsü ilk kez basit febril nöbet geçiren hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Ailede FK öyküsü ise ilk kez basit nöbet geçiren hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır (73).

B.6. Tanı

FK geçiren hastalarda ilk olarak ateş etiyojisi, nörolojik problemler, gelişme geriliği ve konvülziyon etiyojisinde yer alabilecek travma, intoksikasyon gibi nedenler detaylı bir öykü ile sorgulanmalıdır. Fizik muayenede meningeal irritasyon bulguları, otitis media, farenjit ve viral döküntüye özellikle dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanıda menenjit, epidural ve subdural enfeksiyonlar ile epidural hematoma, bakteriyemi, sepsis, status epileptikus, intoksikasyon, elektrolit dengesizlikleri ekarte edilmelidir. Görüntüleme rutin olarak istenmemelidir. Komplike nöbetlerde ise intrakraniyal görüntüleme ve EEG faydalı olabilir. Menenjitte ateş ve konvülziyon birlikteliği %5'ten azdır bu nedenle menenjit bulguları yok ise rutin lomber ponksiyon (LP) yapmaya gerek yoktur. Fakat 12 aydan küçük bebeklerde klinik menenjit bulguları olmayacağı için LP mutlaka yapılmalıdır (74).

B.7. Tedavi

Literatürdeki birçok çalışmaya göre ateş düşürücü ilaçlar ve ılık duşlar, FK tekrarını önlemede etkili değildir. FK'daki ateşin farklı mekanizmalar üzerinden ateşi yükselttiği bu nedenle klasik antipiretiklerin etkili olmadığı akla gelmektedir. Fakat hastanın konforu açısından antipiretik ilaçlar uygun dozlarda verilmelidir (75).

Uzun süreli antikonvülzan tedavi alan çocuklarda tedavi almayan çocuklara göre nöbet geçirme, nörolojik, motor, entelektüel ve kognitif kazanımlarda bir farklılık saptanmamıştır ve bu nedenle artık tercih edilmemektedir (60, 76).

Amerikan Pediatri Akademisi de bir veya daha fazla nöbeti olan çocuklarda uzun dönem antikonvülzan tedavi önermemektedir. Ailelerin ilaçsız takip nedeniyle oluşan anksiyetesi için ailelere eğitim verilmesi ve emosyonel destek sağlanması önerilmektedir. Daha önce FK geçiren çocuklarda ateşin başladığı günden itibaren

kullanılmak üzere intermittan oral diazepam (0,33 mg/kg/doz, üç doz, iki gün süre ile) tedavisi başlanması nöbetleri engellemede etkili olabilir (77).

B.8. Prognoz

Aile ve hekim, ilk FK'dan sonra en çok şu sorunun cevabını merak ederler; "İleride ikinci bir FK görülecek mi?". Bunun yanında cevabı merak edilen diğer iki soru ise; "Acaba takip eden afebril bir nöbet olacak mı?" ve "Uzamış bir FK sonrası beyinde kalıcı yapısal ve entelektüel bir hasar kalacak mı?"'dır (4).

FK geçiren çocukların %30-50'sinde ikinci bir FK görülebilir (7). Önemsemeyecek kadar az bir kısmı ise birçok FK ile karşımıza gelebilir. FK sonrası epilepsi görülmesi için beş risk faktörü vardır. Bunlar önem sırasına göre şöyledir; altta yatan nörolojik veya gelişimsel anomali, birinci derecede akrabada epilepsi görülmesi, kompleks febril nöbetler görülmesi, nöbetin bir yaşından önce görülmesi ve çok sayıda tekrar eden febril nöbetler bulunmasıdır (4).

Temporal lob epilepsili erişkinlerin öyküleri değerlendirildiğinde %77'sinde geçirilmiş FK öyküsü saptanmıştır (78). Yine benzer şekilde FK öyküsü olan temporal lob epilepsili hastaların beyin MR bulguları incelendiğinde amigdala ve hipokampal formasyonda atrofi olduğu görülmüştür (79).

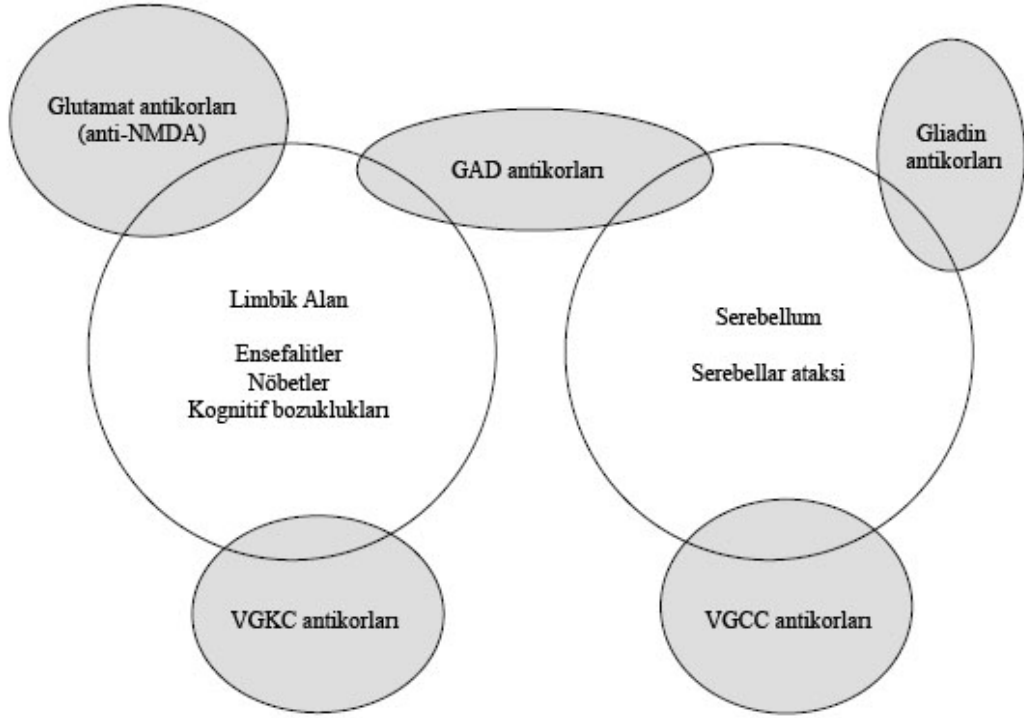
Uzamış FK öyküsü olan 400 çocukta, ileriki dönemde mental retardasyon sadece %1 oranında saptanmış ve bunların yarısında da öncesinde gelişimsel bir gecikme olduğu tespit edilmiştir (80). Entelektüel fonksiyonların zarar göreceği sezgisinin aksine bu çocukların IQ'ları yaşlıları ile bir farklılık göstermemektedir (81). FK'nın ciddi komplikasyonları ise son derece nadirdir. Ölüm %0,08 gibi düşük bir oranda görülebilmektedir (4).

C. Santral Sinir Sistemi ve Otoimmünite

SSS, immün olarak ayrıcalıklı bir bölge olarak bilinir. Kan-beyin bariyeri sayesinde periferik dolaşımdan ayrılır ve bu sayede serumdaki otoantikordardan korunur. Fakat güncel çalışmalara göre bazı SSS bozukluklarında otoimmün etiyoloji olabileceği hipotezi doğmuştur (82).

Periferik sinir sistemindeki (PSS) Myastenia gravis, Lambert-Easton myastenik sendromu (LEMS), Guillain-Barre sendromu (GBS) gibi hastalıklar,

otoimmün değişikliklerin gösterilebildiği hastalıklardır. Ayrıca SSS'deki bazı bozukluklarda da otoimmün etiyoloji ile ilgili bulgular mevcuttur. Özellikle voltaj bağımlı kalsiyum ve potasyum kanalları, glutamat reseptörleri ve GAD'a karşı oluşan antikorların SSS bozuklukları ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (83) (şekil 2).



şekil 2: Otoantikorların direkt etkisinin olduğu düşünölen beyin bölgeleri. Hipotalamus, hipokampus ve amigdala, limbik sistemin komponentleridir ve emosyonel cevap ile hafızadan sorumludur. VGKC, NMDA reseptörleri ve GAD ile ilişkili hastalıklar sıklıkla kognitif bozukluklar, nöbetler, hafıza kaybı, uyku bozuklukları ve halisünasyonlar ile karşımıza çıkarlar. VGCC, GAD ve gliadin antikorları ise serebellumdaki antijenleri tanırlar ve serebellar ataksi ile ilişkilidir (83).

Bir hastalığın otoimmün olarak tanımlanması için ideal olarak bazı kriterleri tam olarak karşılması gerekmektedir. Sadece kanda dolaşan antikorların bulunması yeterli değildir. Bu antikorlar doku hasarlanması sırasında da elde edilebilmelidir. Ailede otoimmünite ve HLA ilişkisi mevcut olması, kanda hastalıkla ilgili tanımlanmış bir hücre yüzeyi antijenine karşı antikor saptanması, spesifik immünmodölatör tedaviye klinik yanıt alınması ve immünglobulinlerin deneysel olarak hayvanlara pasif transferi ile hastalık bulgularının görölməsi diğer kriterlerdir.

SSS'de otoimmün kaynaklı olduğu düşünülen bazı hastalıklarda hangi antijene karşı antikor geliştiği tespit edilebilmiş iken bir grup hastalıkta ise henüz antijen tanımlanamamıştır. Paraneoplastik nörolojik sendromlar, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, gluten enteropatisinde görülen serebellar ataksi, Rasmussen ensefalopatisi, Stiff-Person sendromu ve Morvan sendromunda antikorlar tanımlanabilmiştir. Poststreptokokal santral sinir sistemi hastalığı, nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus, epilepsi ve HTLV-1 virüsüne bağlı nörolojik hastalık ise henüz antikorların net olarak tanımlanamadığı fakat otoimmün olduğu düşünülen hastalıklardır (83) (Tablo 3).

Serum Antikoru	Hastalık	BOS'ta mevcut mu?	İmmünoterapiye yanıt var mı?	Eşlik eden durumlar
Anti-Hu, Yo, Ma 1/2, Cv, Tr	Paraneoplastik nörolojik sendromlar	+	Az miktarda	Maligniteler
Anti-VGCC	Paraneoplastik serebellar dejenerasyon	Değişken (BOS<Serum)	Değişken	Küçük hücreli akciğer kanseri
Anti-VGKC	Morvan sendromu	Değişken	Evet	Nöromiyotonia (Bazı vakalarda +Timoma)
Anti-GluR3	Reversible limbik ensefalit	Değişken	Evet	Bazı vakalarda Timoma
	Rasmussen ensefaliti	Değişken	Bazı hastalarda geçici etkiler	
Anti-GAD	Stiff-Person sendromu	+, (BOS<Serum)	İViG'e iyi yanıt	
	Progresif serebellar ataksi	+, (BOS<Serum)	Bilgi yok	
Anti-DNA	Batten hastalığı	?	?	CL3 geninde delesyon
	Nöropsikiyatrik SLE	+	Evet	SLE
Anti-fosfolipid		?	Steroidlere yanıt	
Anti-hnRNP-A1	Tropikal spastik paraparezi	+	Evet	HTLV-1 enfeksiyonu
Bilinmeyen	Sydenham koresi, PANDAS	+	Bazı vakalarda İViG ve plazmafereze yanıt	Streptokokal enfeksiyon

Tablo 3: SSS bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinen ve düşünülen otoantikorlar (83).

Bazı epilepsi tiplerinde de serum antikorları ile ilişki olduğu düşünülmektedir. Epilepsinin kendisi veya antiepileptik ilaçlar immün yanıtta değişikliklere yol açabilir. Fakat bu antikorlardan hangisinin sonuç, hangisinin neden olarak yükseldiği net olarak bilinmemektedir. Ayrıca patojenik olduğu varsayılan antikorların mekanizması da tam olarak anlaşılammıştır (5) (Tablo 4).

Sendrom	Şüpheli Antikor / Hedef	İmmünmodülasyon tedavisine yanıt	Antikorların epileptojenik etkisi
Rasmussen ensefaliti	GluR3	Kortikosteroidler, IVIG, plazmaferez	+
Landau-Kleffner sendromu	Beyin endotelial hücreleri, nöronal nükleer proteinler	IVIG	Bilinmiyor
West ve Lennox-Gastaut sendromu	?	IVIG	Bilinmiyor
Sistemik Lupus Eritematozus	Fosfolipid, Kardiyolipin, Lupus antikoagulan	Genel olarak sendrom yanıtı	Bilinmiyor
Stiff-Person sendromu	GAD	Genel olarak sendrom yanıtı	Bilinmiyor
Hashimoto ensefalopatisi	?	Genel olarak sendrom yanıtı	Bilinmiyor
Genel epilepsi	Kardiyolipin, fosfolipid, antinükleer antikor	Bir vakada bildirilmiş pozitif yanıt	Bilinmiyor
	GM1	IVIG, sitotoksik ajanlar	+
	GluR1	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	GAD	+	Bilinmiyor

Tablo 4: İmmün mekanizma ile ilişkili olduğu düşünülen epilepsiler (5).

C.1. Anti-Gangliozid Antikorları

Gangliozid, glikozilseramide bir veya daha fazla siyalik asit eklenmesi ile oluşan kompleks bir glikosfingolipiddir. Sinir dokularda yüksek konsantrasyonda bulunur. Sinaptik membranın önemli bir komponentidir. En basit formu GM3'tür. Burada G harfi gangliozidi, M harfi monosiyalo içeren eklentiye, 3 ise kromotografik göçe göre verilen sayısını gösterir. GM1 daha kompleks bir yapıdır ve GM3'ten türetilir. Gangliozidin bazı fonksiyonları ve reseptörleri olduğu düşünülmektedir. Esas olarak santral sinir sisteminde ve sinir uçlarında yer alır (84). Lizozomal depo hastalıklarından GM1 Gangliosidozis'de GM1 ve keratan sülfat birikimi, Tay-

Sachs'da GM2 birikimi görülür. GM1 Gangliosidozis'in temel bulguları gelişme geriliği, hepatosplenomegali, iskelet deformiteleri ve kiraz kırmızısı makuladır. Tay-Sachs'da hızlı ve progresif nörodejenerasyon, körlük, kiraz kırmızısı makula, kas güçsüzlüğü ve nöbetler görülür. Yine GM2 birikimi ile seyreden Sandhoff hastalığında Tay-Sachs ile benzer nörolojik bulgular saptanır fakat organ tutulumu daha hafiftir (85).

Hayvan çalışmalarında GM1 gangliozide karşı oluşan antikörlerin epileptojenik olduğu gösterilmiş iken insanlarda bu konuda çalışma yapılmamıştır. Bartolomei ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre epilepsi tanılı 64 hastada, %6.25 oranında serum anti-gangliozid antikör düzeyinde artış saptanmıştır. Antikör seviyesi yüksek tespit edilen hastaların ortak özellikleri ikincil yayılım gösteren kompleks parsiyel nöbet geçirmeleri, psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi, ilaç direnci görülmesi ve normal görüntüleme bulgularına sahip olmalarıdır. Bu hastalarda İVİG tedavisi sonrası nöbet sıklığında anlamlı azalma olduğu görülmüştür (86). Periferik nöropatide antikörlerin, voltaj bağımlı K^+ ve Na^+ kanalları üzerinden etkili olduğu düşünülürken SSS'de bu durum henüz araştırılmamıştır (87).

C.2. Anti Glutamat Reseptör Antikorları

Glutamat, eksitator aminoasit bir nörotransmitterdir. Memeli beynindeki nöronların %50'si nörotransmitter olarak glutamati kullanmaktadır. İyonotropik ve metabotropik reseptörleri mevcuttur. İyon kanalları ile eşleşmeli olan iyonotropik reseptörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA), kainik asit (KA) ve m-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) reseptörleridir. Metabotropik reseptörler ise G proteinleri ile eşleşmeli olan ve göreceli olarak daha yeni glutamat reseptörleridir ve 8 farklı alt tipi mevcuttur (88).

Glutamat, epilepsi ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkili bulunmuştur. Twyman ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan modeli çalışmasında GluR3 glutamat reseptör antikörünün nöbet benzeri durumlara yol açtığı gösterilmiştir (89). Dambinova ve arkadaşları dirençli epilepsi tanısı olan hastalarda serum otoantikör düzeylerini incelediklerinde özellikle GluR1 reseptörüne karşı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek antikör seviyeleri tespit etmişlerdir (90). Dirençli epilepsi tanısı olan hastalarda yapılan moleküler biyolojik

çalışmalarda hipokampal ve kortikal dokularda glutamatın AMPA/KA reseptör subünitelerinin transkripsiyonunda değişiklikler olduğu görölmüştür (91).

C.3. Anti-GAD Antikorları

GAD enzimi, glutamik asitten α -karboksil grubunu çıkararak GABA sentezini sağlar. Kofaktör olarak piridoksal fosfata ihtiyaç duyar. GABA, beyindeki en önemli inhibitör nörotransmitterlerden biridir (92).

Bu enzime karşı antikorlar ilk olarak Stiff-Person sendromlu bir hastada tespit edilmiştir. Stiff-Person sendromu, çok nadir görölen, rijidite ve epizodik spazmlar ile seyreden yaşam kalitesini oldukça düşüren bir hastalıktır. Daha sonra bu antikorlar seri olarak tip 1 diyabetli hastalarda saptanmaya başlamıştır. Güncel olarak GAD antikorları kronik serebellar ataksi, ilaç dirençli epilepsi ve myoklonus görölen hastalarda tespit edilebilmektedir. Mekanizması ile ilgili 2 adet teori vardır. Birinci teoride GAD antikorlarının sinir uçlarındaki GABA sentezini azalttığıdır. İkinci teori ise GABA'nın ekzositozuna GAD tarafından müdahale edilmesidir (93).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ocak 2011 - Mayıs 2011 ayları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran yeni tanı epilepsi ve FK'lı çocuklarda, otoimmünitenin araştırılması amacıyla prospektif olarak yapıldı. AİBÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2011/10 numaralı çalışma olarak etik açıdan uygun bulundu; aynı zamanda AİBÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından da 2011/51 numaralı karar gereği desteklendi.

A. Olgu Seçimi ve Numunelerin Alınması

Bu çalışma, yeni tanı epilepsi ve FK'lı hastalar arasından, aşağıdaki kriterlere uygun olanlardan seçilen gruplar üzerinde yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak; fizik ve nörolojik muayenesi normal olan, son zamanlarda herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmayan, travma geçirmeyen ve araştırmalar sonucu kraniyal görüntülemelerinde organiste bulgusu olmaması alındı. Bu gruplar epilepsi (Grup I, n=16) ve FK (Grup II, n=16) olan hastalar ile sağlam çocuk polikliniğine başvuran ve sağlıklı olan (Grup III, n=16) çocuklardan oluşturuldu. Sağlıklı çocukların seçiminde ayrıca, kendisinde ve ailesinde FK ve/veya epilepsi öyküsü olmaması da dikkate alındı. Çalışma kriterlerine uyan hastaların aileleri bilgilendirilerek, imzalı bilgilendirilmiş olur formları alındı. Hastaların ayrıntılı öyküleri alındıktan ve detaylı fizik/nörolojik muayeneleri yapıldıktan sonra, nöbet etiyolojisine yönelik laboratuvar araştırmaları yapıldı. Bu amaçla rutin laboratuvar tetkikleri (Glikoz, üre, kreatinin, ALT, AST, Na, K, Ca, Mg, hemogram) yanında

hastaların rutin ve aktivasyonlu EEG'leri (uyku dâhil) elde edildi. Tüm hastaların ilk EEG'leri, 7 gün içinde çekilirken; FK'lı hastaların ikinci EEG'leri 15 gün sonra tekrarlandı (94, 95).

Grup I'deki hastalar, jeneralize (Grup IA) ve fokal nöbeti olanlar (Grup IB); Grup II'deki hastalar ise basit (Grup IIA) ve komplike (Grup IIB) FK olanlar olmak üzere kendi aralarında alt gruplara ayrıldı. Kontrol grubundaki hastalar ise Grup III'ü oluşturdu.

Hastaların demografik bilgileri, tanıları, nöbet tipleri, ailesinde epilepsi öyküsü olup olmadığı, EEG bilgileri kayıt altına alındı. Antikor çalışması hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında Doç. Dr. Esra Koçoğlu tarafından yapıldı. Hastalardan alınan kan örnekleri, Heraeus Labofuge 200 Masa Üstü Kompakt Santrifüj cihazında 4 dakika boyunca 3.500 rpm'de santrifüj edildi. Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine aktarıldı; Eppendorf tüpleri Heraeus Herafreeze derin dondurucuda -77 °C'de testlerin çalışılacağı güne kadar muhafaza edildi.

B. Anti-Gangliozid Antikorları'nın Çalışılması

Bu çalışma; Ganglioside Profile 2 strip (EUROLINE, EUROIMMUN, Lübeck, Germany) testi, Gangliozid GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b ve GQ1b'ye karşı serumda oluşan IgG tipi antikorların antijen ile kaplı membran stripler aracılığıyla kalitatif olarak saptanmasını sağlayan bir testtir. İmmunoblot yöntemi ile çalışılmaktadır.

Çalışma prosedüründe kullanılacak olan stripler, tampon çözeltiler (buffer) ve serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çalışma öncesi tüm serum örnekleri homojen dağılım için vortekslendi. Vortekslenen serum örnekleri 1/51 oranında dilüsyonu önceden yapılmış universal buffer ile dilue edildi. Stripler paketlerinden çıkarılarak, strip üzerindeki membran numaraları çalışmadaki her bir hastaya karşılık gelecek şekilde 8 hastalık boş inkübasyon tepsiilerine yerleştirildi. Kanallara 1500 µl dilue edilmiş serum örnekleri sırasıyla pipetlendi ve shaker üzerinde 60 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Süre bitiminde stripler kanallardan çıkarılmadan kanallardaki sıvı aspire edildi. Her kanala dilue edilmiş 1500 µl universal buffer eklendi. 5 dakika shaker üzerinde bekletildi ve sonrasında sıvı yine aspire edildi. Bu işlem 3 kez tekrar edildi. Yıkama sonrasında kanallara 1/10

oranında dilue edilmiş konjugattan 1500 µl pipetlendi. Shaker üzerinde oda sıcaklığında 60 dakika inkübasyona bırakıldı. 60 dakika sonunda kanallardaki sıvı yine aspire edildi ve yukarıda belirtilen yıkama işlemi yine 3 kez tekrar edildi. Kullanıma hazır substrat solüsyonundan kanallara 1500 µl pipetlendi. Shaker üzerinde 10 dakika inkübe edildi. Sonlandırmak için tüm kanallardan sıvı aspire edildikten sonra 3 kez 1'er dakika distile su ile kanallardaki stripler yıkandı. Stripler kanallardan (inkübasyon tepsisinden) çıkarılarak protokol kâğıdı üzerine hasta isimleri ve striplerin üzerindeki membran numaraları eşleşecek şekilde yapıştırıldı. Stripler tamamen kuruduktan sonra değerlendirme yapıldı. Değerlendirme yapılırken strip üzerindeki kontrol çizgisinin oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Kontrol çizgisi oluşmayan test stripi değerlendirilmeye alınmadı ve test prosedürü tekrar edildi. Değerlendirme, EUROLIneScan programı kullanılarak dijital ortamda yapıldı.

C. Anti Glutamat Reseptör Antikorları'nın Çalışılması

Bu çalışma; glutamat reseptör (NMDA tipi) antikorlarının belirlenmesi (EUROIMMUN, Lübeck, Germany), Glutamat reseptörlerine (NMDA tipi) karşı oluşan antikorların indirekt immunfloresan antikor (IFA) yöntemiyle saptanması temeline dayanan bir testtir. Sonuçlar kalitatif veya kantitatif olarak yorumlanabilir.

Çalışmaya başlamadan 30 dakika önce hasta serumları, reaktifler, enfekte edilmiş ve enfekte olmayan hücrelerin birlikte substrat olarak kullanıldığı slaytlar oda sıcaklığına getirildi. Oda sıcaklığına gelen serumlar vortekslendi. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda serumlar 1:10 oranında dilüe edildi. Temiz bir treye birinci sıraya pozitif kontrol, ikinci sıraya negatif kontrol ve üçüncü sıradan sonra dilue edilmiş hasta serumları 25'er µl olacak şekilde pipetlendi. Serum inkübasyonu için çalışılacak slaytlar pipetlenen örneklerin üzerine kapatıldı ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda slaytlar fosfatlı tampon solüsyonu ile iki kez 5'er dakika yıkandı. İkinci yıkama yapılırken tekrar temiz bir trey alınıp 20 µl floresan işaretli konjugat (anti-human IgG) pipetlendi. Yıkamadan alınan slaytlar konjugat inkübasyonu için traylerdeki konjugat üzerine kapatıldı ve 30 dakikalık inkübasyon başlatıldı. İnkübasyon bitiminde yine iki kez 5 dakika yıkama yapıldı. Slayt sayısına göre cover glass (lamel) alınıp üzerlerine her iki sıraya da olmak üzere gliserin damlatıldı. Yıkama sonunda slaytların arkaları silinerek

lamellerin üzerine kapatıldı ve daha sonra 40x objektifte floresan mikroskopta değerlendirildi.

Pozitif reaksiyonda glutamat reseptörlerine karşı oluşan antikorlar (NMDA tipi) substratın transfekte hücreleri ile reaksiyona girer. Sitoplazmada düzgün ince granüler boyanma vardır. Nükleusta hafif ve yüzeysel bir boyanma vardır. Pozitif kontrolde spesifik olmayan bir boyanma varsa test geçersiz sayılır ve tekrar edilir.

D. Anti-GAD Antikorları'nın Çalışılması

Testin amacı serumda GAD'a karşı oluşan IgG tipi antikorları (EUROIMMUN, Lübeck, Germany) elisa yöntemi ile araştırmaktır.

Test sırasında kullanılacak bütün test kitleri ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Oda sıcaklığına ulaşan hasta serumları vortekslendi ve glutamik asit dekarboksilaz ile kaplı olan mikropatelere (kuyucuklara) 25 µl kalibratör pipetlendi. Her çalışmada bir pozitif kontrol, bir negatif kontrol ve 6 kalibratör kullanıldı. Kontrol ve kalibratörler de 25'er µl pipetlendi. Plate'in üzeri örtülerek çalkalayıcı üzerinde 500 rpm'de 60 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. Süre bitiminde kuyucuklar yıkama solüsyonu (Wash buffer) ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara biotinle işaretli GAD'dan 100 µl pipetlendi ve yine oda sıcaklığında çalkalayıcı üzerinde 500 rpm'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda yıkama işlemi tekrarlandı. Kuyucuklara peroksit işaretli avidin enzim konjugattan 100 µl eklenerek shaker üzerinde oda sıcaklığında 500 rpm'de 20 dakika boyunca inkübe edildi. Tekrar yıkama işlemi yapıldıktan sonra kromojen substrat solüsyonundan 100 µl eklendi. Güneş ışığından korunarak oda sıcaklığında düz zeminde inkübasyona bırakıldı. Reaksiyonu sonlandırmak amacıyla 100 µl stop solüsyon pipetlendi ve işlem tamamlandı.

Ölçüm yapılmadan önce plak kuyucuklarının homojen hale gelmesi için dikkatlice çalkalandı. Kantitatif değerlendirme için iki adet kalibrasyon eğrisi oluşturuldu: 1'nci eğri, kalibratör 3-6'nın 450nm'de 620 ile 650 nm arasındaki referans dalga boyu ile ölçülen O.D. değerlerine (lineer Y eksen) karşılık gelen konsantrasyon değerleri (logaritmik, X eksen) ile elde edildi. 2'nci eğri, kalibratör 1-6'nın 405 nm'de 620 ile 650 nm arasındaki referans dalga boyu ile ölçülen O.D. değerlerine (lineer Y eksen) karşılık gelen konsantrasyon değerleri (logaritmik, X

ekseni) ile elde edildi. Düşük konsantrasyonlar (<35 IU/ml, kalibratör 4), 450 nm’de ölçüm yapılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile; yüksek konsantrasyonlar (>35 IU/ml) ise, 405 nm’de ölçüm yapılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı.

Kalitatif değerlendirmede ise üretici firmanın önerileri doğrultusunda 10 IU/ml’nin altındaki değerler negatif olarak değerlendirildi, 10 IU/ml’nin üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

E. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler, SPSS Statistics 17.0 programına girildi. Gruplar arası değerlendirmeler için Ki kare testi, Kruskal-Wallis sıralamalı tek-yönlü varyans analizi testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu amaçla aşağıdaki istatistiksel çalışmalar yapıldı:

- Çalışma grubunun dağılımı
- Grupların ve altgrupların yaş ortalamaları
- Grupların ve altgrupların cinsiyet dağılımı
- Gruplar arası aile öyküsü ve EEG bulgusu pozitifliğinin karşılaştırılması
- Anti-Gangliozid antikorlarının gruplara ve altgruplara göre karşılaştırılması
- Anti Glutamat reseptör antikorlarının gruplara ve altgruplara göre karşılaştırılması
- Anti-GAD antikorları’nın gruplara ve altgruplara göre karşılaştırılması
- Grup ve alt gruplarda testler ile aile öyküsü ve EEG bulgusu pozitifliğinin karşılaştırılması

BULGULAR

A. Grupların genel özellikleri

Çalışma ve kontrol gruplarına ait hastaların özellikleri Tablo 5’de verildi. Tablo 6’da ise grupların genel dağılımı verildi; buna göre kontrol grubu ile epilepsi grubu arasında yaş yönünden anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen (sırası ile 103,19±53,33 ay, 82,13±52,66 ay, $p>0,05$); kontrol grubu ile FK grubu arasında anlamlı farklılık bulundu (sırası ile 103,19±53,33 ay, 32,13±16,60 ay, $p<0,05$). Gruplar arası cinsiyet farkı da bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 6).

B. EEG bulguları

Tablo 7’de ise hastaların aile öyküsü ve EEG pozitifliği verilmiştir (Şekil 3). Buna göre; FK grubunda, ailede FK öyküsü (%37,5), beklenildiği gibi epilepsi grubuna göre yüksekti (%12,5).

EEG sonuçları dikkate alındığında; epilepsi ve FK grubunun ilk EEG’lerinin önemli bir kısmında patolojik bulgu saptanırken (epilepsi grubu: 10/16, %62,5 ve FK grubu: 8/16, %50); FK grubunun iki hafta sonra tekrarlanan ikinci EEG’lerinde EEG pozitifliğinin gerilediği belirlendi (5/16, %31,3). Basit FK’lı hastaların (Grup IIA) ilk ve ikinci EEG’lerinde belirlenen anormal EEG bulgusu olarak; posterior bölgelerde nonspesifik yüksek voltajlı keskin kontörlü delta dalgaları belirlenirken; komplike FK’ların (Grup IIB) ve epileptik grubun (Grup I) anormal EEG’lerinin tümü epileptiform karakterde idi. (Tablo 5, 8; Şekil 4,5,6,7,8).

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri

Sıra	Yaşı (Ay)	Cinsiyet	Tanısı	Aile Öyküsü	1. ve 2.* EEG Bulgusu
1	36	E	Basit FK	Yok	Var / Var*
2	72	E	Jeneralize Epilepsi	Yok	Var
3	4	K	Fokal Epilepsi	Yok	Var
4	15	K	Basit FK	Yok	Var / Yok*
5	120	K	Fokal Epilepsi	Yok	Var
6	108	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Var
7	17	K	Basit FK	Var	Var / Var*
8	132	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Var
9	48	E	Fokal Epilepsi	Yok	Yok
10	19	E	Basit FK	Var	Yok / Yok*
11	96	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Yok
12	8	E	Fokal Epilepsi	Yok	Yok
13	23	K	Basit FK	Yok	Var / Yok*
14	120	K	Jeneralize Epilepsi	Var	Var
15	24	E	Basit FK	Yok	Var / Var*
16	30	E	Basit FK	Yok	Yok / Yok*
17	20	K	Komplike FK	Var	Var / Var*
18	108	E	Fokal Epilepsi	Var	Var
19	28	K	Basit FK	Yok	Yok / Yok*
20	96	E	Jeneralize Epilepsi	Yok	Yok
21	144	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Yok
22	14	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Var
23	69	E	Fokal Epilepsi	Yok	Var
24	168	E	Jeneralize Epilepsi	Yok	Yok
25	33	E	Basit FK	Yok	Yok / Yok*
26	48	E	Basit FK	Yok	Yok / Yok*
27	24	E	Basit FK	Yok	Yok / Yok*
28	7	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Var
29	18	E	Basit FK	Yok	Yok / Yok*
30	47	K	Basit FK	Var	Var / Yok*
31	60	E	Basit FK	Var	Yok / Yok*
32	72	E	Komplike FK	Var	Var / Var*
33	156	K	Kontrol		
34	132	E	Kontrol		
35	36	K	Kontrol		
36	192	K	Kontrol		
37	108	E	Kontrol		
38	144	K	Kontrol		
39	168	K	Kontrol		
40	72	K	Kontrol		
41	132	E	Kontrol		
42	108	K	Kontrol		
43	48	K	Kontrol		
44	7	E	Kontrol		
45	144	K	Kontrol		
46	96	K	Kontrol		
47	48	K	Kontrol		
48	60	K	Kontrol		

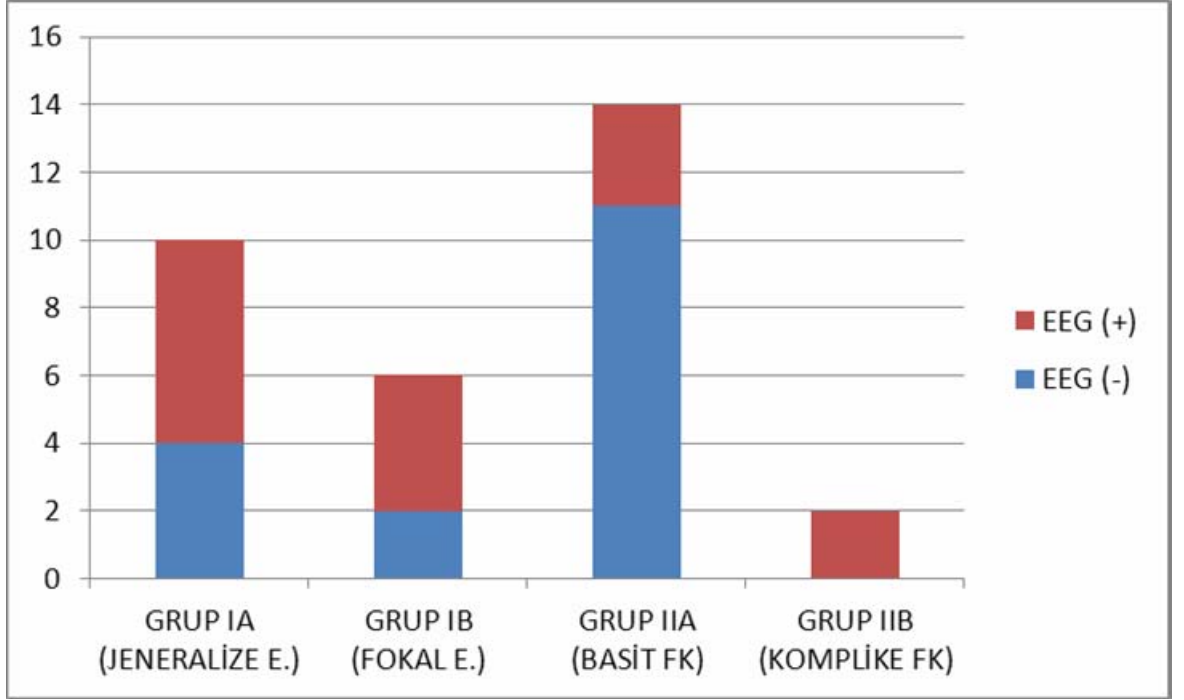
*: FK grubu ikinci EEG'ler

Tablo 6: Hasta yaş ve cinsiyet bilgileri

Grup I (Epilepsi)				Grup II (FK)				Grup III (Kontrol)
Grup IA (Jeneralize) n (%)		Grup IB (Fokal) n (%)		Grup IIA (Basit) N (%)		Grup IIB (Komplike) n (%)		Kız: 12 (%75) Erkek: 4 (%25) Toplam: 16 (%100) Yaş: 103,19±53,33 ay Yaş Aralığı: 7-192 ay
10 (%62,5)		6 (%37,5)		14 (%87,5)		2 (%12,5)		
Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	
7 (%70)	3 (%30)	2 (%33,3)	4 (%66,6)	5 (%35,7)	9 (%64,2)	1 (%50)	1 (%50)	
16 (%100) Yaş: 82,13±52,66 ay Yaş Aralığı: 4-168 ay				16 (%100) Yaş: 32,13±16,60 ay Yaş Aralığı: 15-72 ay				
Toplam Vaka Sayısı: 32								
Toplam Vaka + Kontrol Sayısı: 48								

Tablo 7: Grupların aile öyküsü ve EEG yüzdesi

	Grup I (Epilepsi)	Grup II (FK)
Aile Öyküsü		
Var (n (%))	2 (%12,5)	6 (%37,5)
Yok (n (%))	14 (%87,5)	10 (%62,5)
Toplam	16 (%100)	16 (%100)
p>0,05		
	Grup I (Epilepsi)	Grup II (FK)
EEG Bulgusu		
Var (n (%))	10 (%62,5)	5 (%31,3)
Yok (n (%))	6 (%37,5)	11 (%68,7)
Toplam	16 (%100)	16 (%100)
p>0,05		

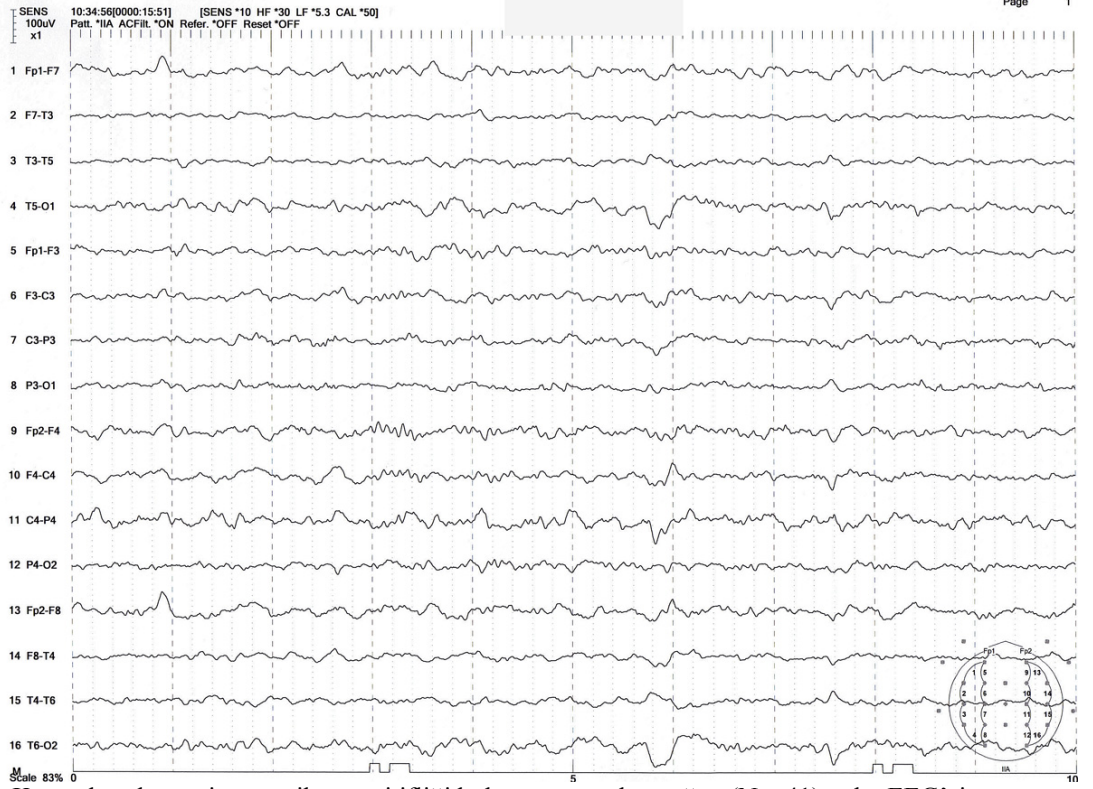


Şekil 3: Grupların EEG dağılımları

Tablo 8: Alt Grupların EEG pozitifliği yüzdesi

	EEG'de Patolojik Bulgu (+)	EEG'de Patolojik Bulgu (-)	Toplam
Grup IA	6 (%60)	4 (%40)	10 (%100)
Grup IB	4 (%66,7)	2 (%33,3)	6 (%100)
Grup IIA	3* (%21,5)	11 (%78,5)	14 (%100)
Grup IIB	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)

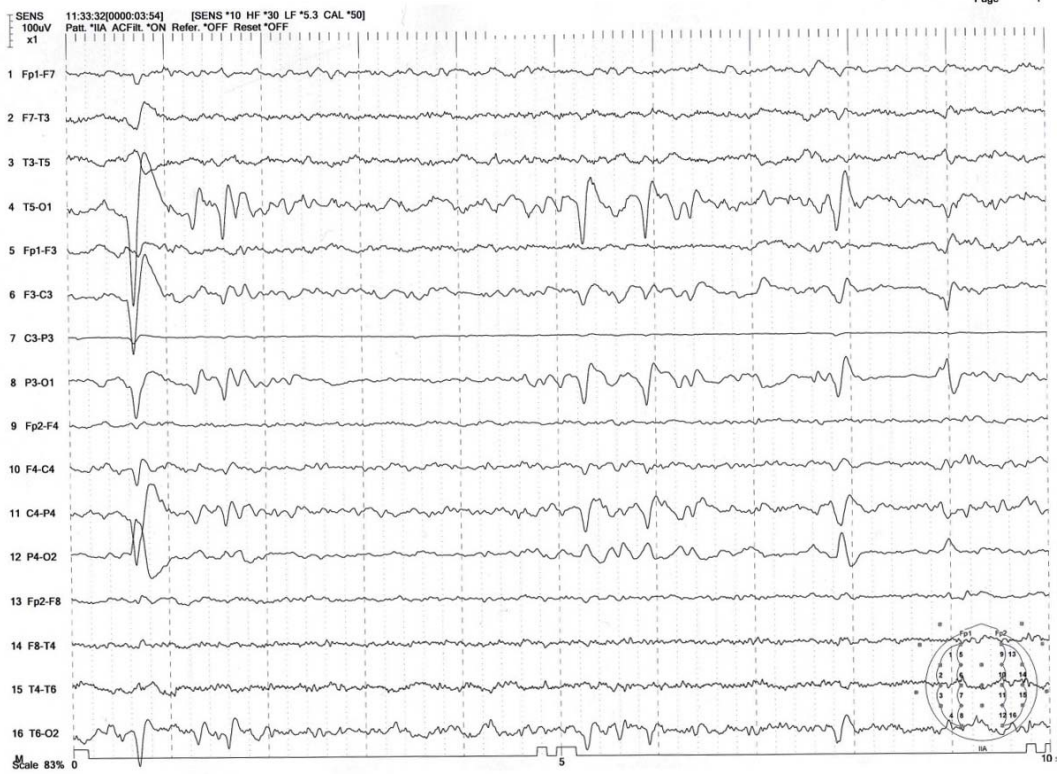
*: İkinci EEG sonucuna göre



Şekil 4: Kontrol grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan normal çocuğun (No: 41) uyku EEG'si.



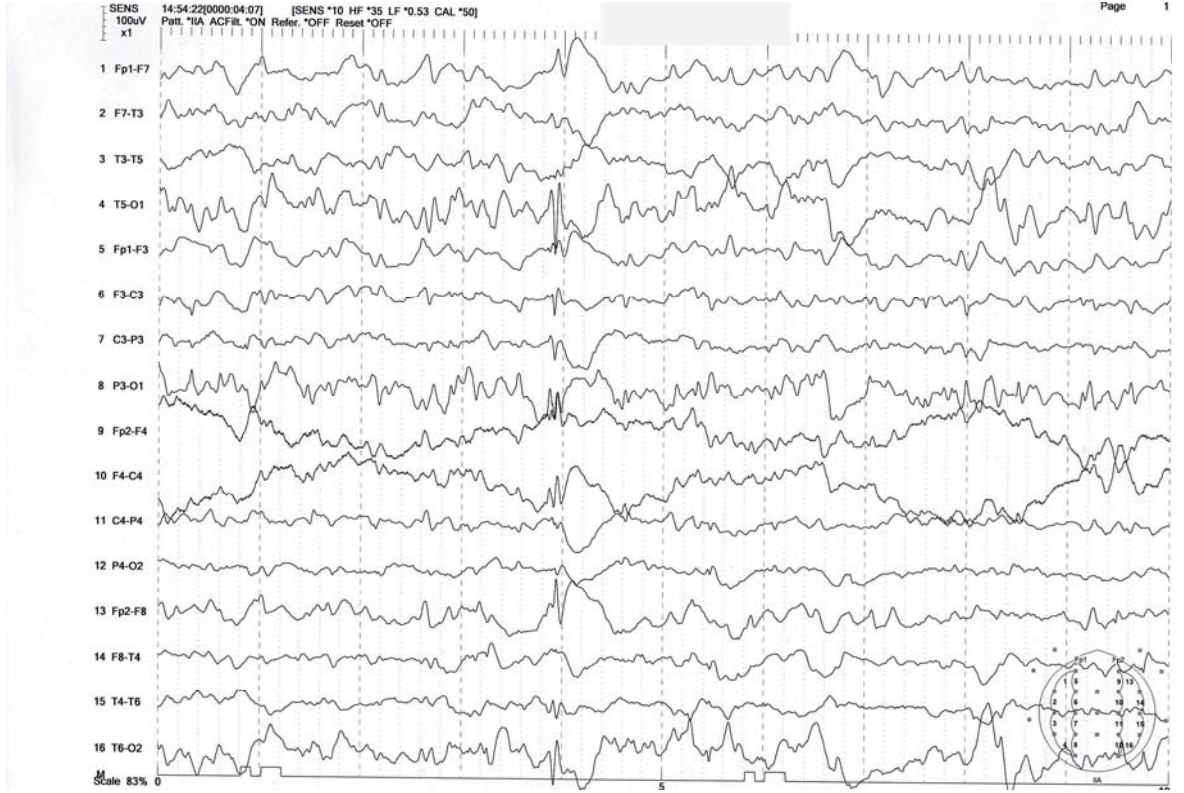
Şekil 5: Jeneralize epilepsi grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan hastanın (No: 22) jeneralize epileptiform karakterdeki uyku EEG'si.



Şekil 6: Fokal epilepsi grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan hastanın (No: 18) fokal epileptiform özellik gösteren uyku EEG'si.



Şekil 7: Basit FK grubuna ait otoantikör pozitifliği bulunan hastanın (No: 1) uyku EEG'si: Bitemporal keskin-yavaş dalga deşarjları.



Şekil 8: Komplike FK grubuna ait 17 nolu otoantikör pozitifliği bulunan hastanın uyku EEG'si: Hemisfer arka bölgelerinde yavaş dalga paroksizmi ile birlikte epileptiform karakterde diken-dalga deşarjları.

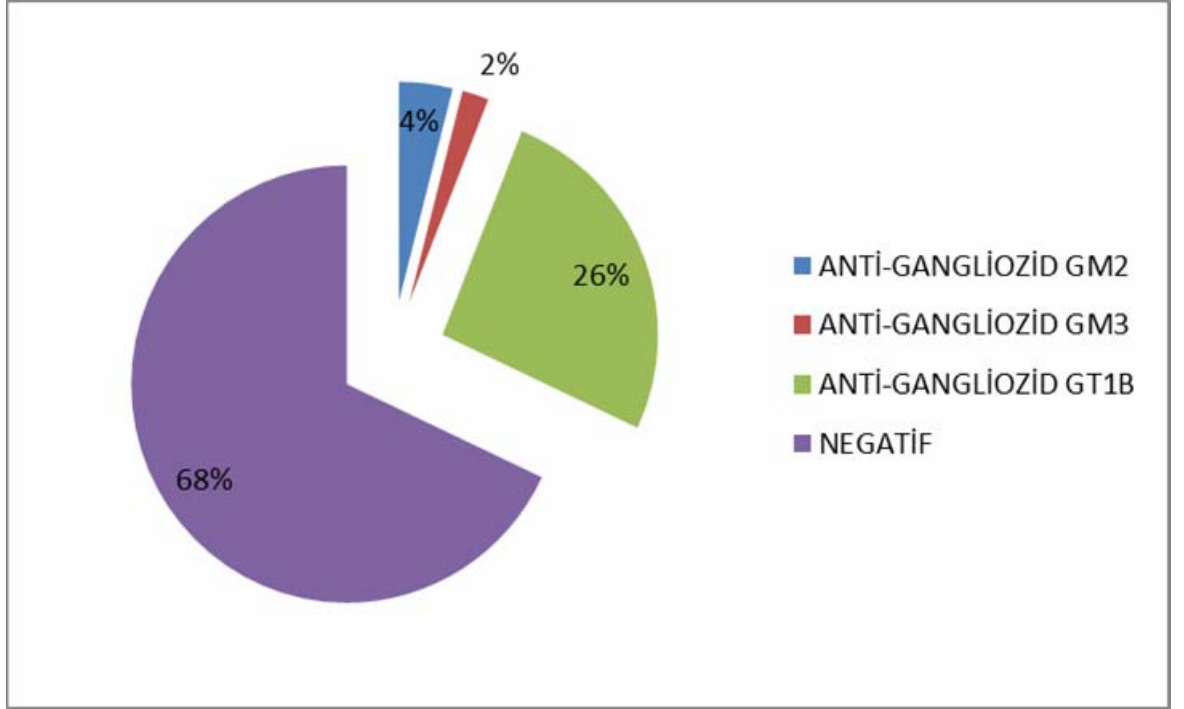
C. Antikör sonuçları

Tablo 9'da tüm hasta ve sağlıklı çocukların antikör sonuçları (Şekil 9, 10); Tablo 10, 11, 12 ve 13'de bu grupların alt antikör sonuçları ve Tablo 14'de ise pozitif sonuçlar özetlendi.

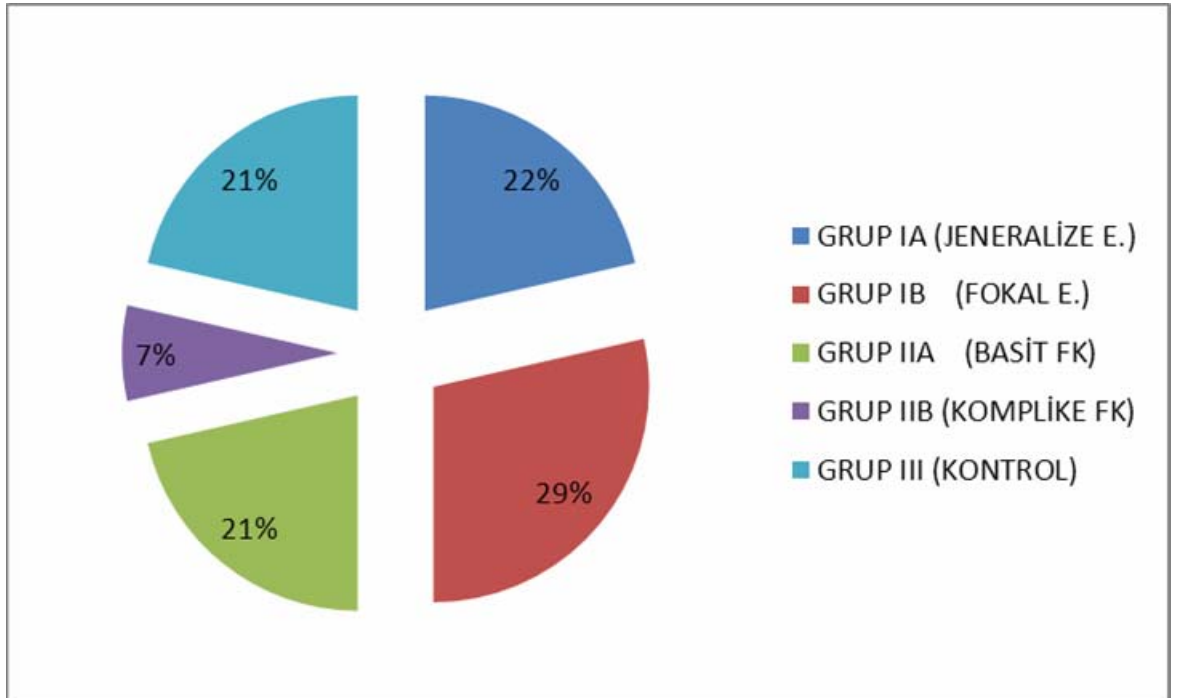
FK grubunun bir ve ikinci EEG'leri ile (Basit FK:3/14, Komplike:1/2), epilepsi grubunun ilk EEG'lerinde anormal bulgu tespit edilen hastalarda (Jeneralize:2/10, Fokal:3/6), bir ya da daha fazla antikör pozitifliğinin bulunması dikkat çekiciydi. Komplike FK ve fokal epilepsi hastalarının yarısında, anormal EEG bulgusu ile antikör pozitifliği birlikteliği belirlendi (Tablo 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Tablo 10: Grup ve alt gruplarda sonuçların dağılımı

		Grup I	Grup II	Grup III	Toplam
Anti-Gangliozid GM2	Pozitif	0 (%0)	1 (%6,3)	1 (%6,3)	2 (%4,2)
	Negatif	16 (%100)	15 (%93,7)	15 (%93,7)	46 (%95,8)
Toplam		16 (%100)	16 (%100)	16 (%100)	16 (%100)
p>0,05					48
Anti-Gangliozid GM3	Pozitif	1 (%6,3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2)
	Negatif	15 (%93,7)	16 (%100)	16 (%100)	47 (%98)
Toplam		16 (%100)	16 (%100)	16 (%100)	16 (%100)
p>0,05					48
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	6 (%37,5)	4 (%25)	3 (%18,8)	13
	Negatif	10 (%62,5)	12 (%75)	13 (%81,2)	35
Toplam		16 (%100)	16 (%100)	16 (%100)	16 (%100)
p>0,05					48



Şekil 9: Otoantikör pozitifliğinin dağılımı



Şekil 10: Otoimmün antikor pozitifliği saptanan hastaların gruplara göre dağılımı

Tablo 11: Anti-Gangliozid GM2'ye ait sonuçlar

		Grup IIA	Grup IIB	Toplam
Anti-Gangliozid GM2	Pozitif	1	0	1
	Negatif	13	2	15
Toplam		14	2	16
p>0,05				

Tablo 12: Anti-Gangliozid GM3'e ait sonuçlar

		Grup IA	Grup IB	Toplam
Anti-Gangliozid GM3	Pozitif	1	0	1
	Negatif	9	6	15
Toplam		10	6	16
p>0,05				

Tablo 13: Anti-Gangliozid GT1b'ye ait sonuçlar

Anti-Gangliozid GT1b		Grup IA	Grup IB	Toplam
	Pozitif	2	4	6
	Negatif	8	2	10
	p>0,05			
		Grup IIA	Grup IIB	Toplam
	Pozitif	3	1	4
	Negatif	11	1	12
	p>0,05			

Tablo 14: Antikor pozitifliği saptanan hasta ve sağlıklı çocuklar

Sıra	Yaşı (Ay)	Cinsiyet	Tanısı	Aile Öyküsü	EEG Bulgusu	Anti-Gangliozid Antikorları		
						GM2	GM3	GT1b
1	36	E	Basit FK	Yok	Var / Var*	-	-	(+)
3	4	K	Fokal Epilepsi	Yok	Var	-	-	(+)
7	17	K	Basit FK	Var	Var / Var*	(+)	-	(+)
12	8	E	Fokal Epilepsi	Yok	Yok	-	-	(+)
15	24	E	Basit FK	Yok	Var / Var*	-	-	(+)
17	20	K	Komplike FK	Var	Var / Var*	-	-	(+)
18	108	E	Fokal Epilepsi	Var	Var	-	-	(+)
20	96	E	Jeneralize Epilepsi	Yok	Yok	-	(+)	-
22	14	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Var	-	-	(+)
23	69	E	Fokal Epilepsi	Yok	Var	-	-	(+)
28	7	K	Jeneralize Epilepsi	Yok	Var	-	-	(+)
34	132	E	Kontrol			-	-	(+)
41	132	E	Kontrol			(+)	-	(+)
42	108	K	Kontrol			-	-	(+)

*: İkinci EEG

Tablo 15: Grup I hastalarda otoantikör, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması

Grup I		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM3	Pozitif	0	1
	Negatif	2	13
p>0,05			
Grup I		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM3	Pozitif	0	1
	Negatif	10	5
p>0,05			
Grup I		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	1	5
	Negatif	1	9
p>0,05			
Grup I		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	5	1
	Negatif	5	5
p>0,05			

Tablo 16: Grup II hastalarda otoantikör, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması

Grup II		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM2	Pozitif	1	0
	Negatif	5	10
p>0,05			
Grup II		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM2	Pozitif	1	0
	Negatif	4	11
p>0,05			
Grup II		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	2	2
	Negatif	4	8
p>0,05			
Grup II		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	4	0
	Negatif	1	11
p<0,05			

Tablo 17: Grup IA hastalarda otoantikör, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması

Grup IA		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM3	Pozitif	0	1
	Negatif	1	8
p>0,05			
Grup IA		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM3	Pozitif	0	1
	Negatif	6	3
p>0,05			
Grup IA		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	0	2
	Negatif	1	7
p>0,05			
Grup IA		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	2	0
	Negatif	4	4
p>0,05			

Tablo 18: Grup IB hastalarda otoantikör, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması

Grup IB		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	1	3
	Negatif	0	2
p>0,05			
Grup IB		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	3	1
	Negatif	1	1
p>0,05			

Tablo 19: Grup IIA hastalarda otoantikör, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması

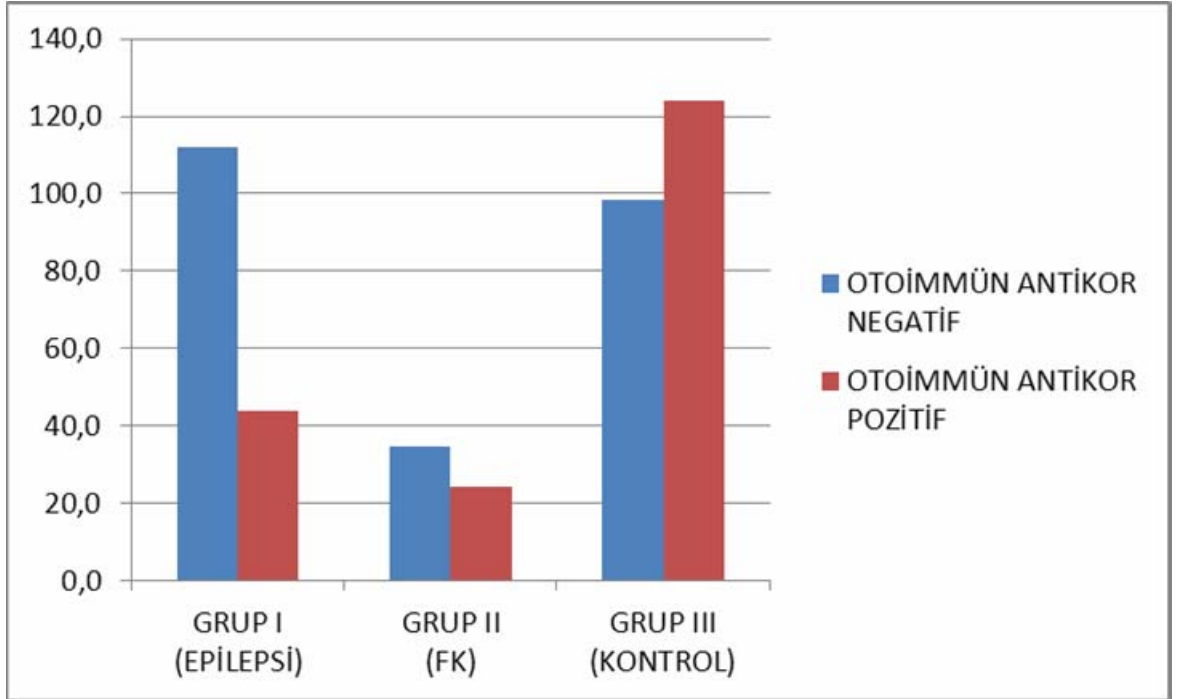
Grup IIA		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM2	Pozitif	1	0
	Negatif	3	10
p>0,05			
Grup IIA		EEG’de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GM2	Pozitif	1	0
	Negatif	2	11
p>0,05			
Grup IIA		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	1	2
	Negatif	3	8
p>0,05			
Grup IIA		EEG’de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	3	0
	Negatif	0	11
p>0,05			

Tablo 20: Grup IIB hastalarda otoantikör, EEG ve aile öyküsü bulgularının karşılaştırılması

Grup IIB		Aile Öyküsü	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	1	0
	Negatif	1	0
Grup IIB		EEG'de patolojik bulgu	
		Var	Yok
Anti-Gangliozid GT1b	Pozitif	1	0
	Negatif	1	0

p değeri hesaplanamadı.

Otoantikör pozitifliği saptanan hastalarımızın (11/32, %34,3) yaş ortalaması (36,6±37 ay), negatif sonuca sahip hastalarımızın (21/32, %65,6) yaş ortalamalarından (67,9±47,4 ay) anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05); benzer bir durum epilepsi grubunda da belirlendi (otoantikör pozitif hastalar yaş ortalaması: 43,7±45,8 ay, otoantikör negatif hastalar yaş ortalaması: 112±36,5 ay, p<0,05, Şekil 11). FK grubunda benzer bir sonuç belirlense de (otoantikör pozitif hastalar yaş ortalaması: 24,3±8,3 ay, otoantikör negatif hastalar yaş ortalaması: 34,8±18 ay), bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Kontrol grubunda ise hasta gruplarının aksine; otoantikör negatifliğinin yaş ortalaması (98,4±58,2 ay), pozitifliğin yaş ortalamasından (124±13,9 ay) düşük bulundu, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).



Şekil 11: Grupların otoantikor pozitifliğine göre yaş ortalamaları

Tüm otoantikor verileri göz önüne alınarak aşağıdaki sonuçlar belirlendi:

1. Anti-Gangliozid Antikorları

- a. Tüm hasta grubu dikkate alındığında, hastaların yaklaşık üçte birinde (%34,4, 11/32) Anti-Gangliozid antikorları pozitif bulundu. Epilepsi grubunda bu oran %43,8'e (7/16) yaklaşırken; FK grubunda bu oran %25 (4/16) olarak belirlendi. Tüm bu oranlar kontrol grubuna göre (%18,8, 3/16) yüksek bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
- b. GM1, GD1a, GD1b ve GQ1b'ye ait sonuçlar: Tüm gruplarda negatif bulundu.
- c. GM2: Sonuçların gruplara göre dağılımına bakıldığında; epilepsi grubunda tüm antikor sonuçlarının negatif olduğu, FK ve kontrol grubunda birer hastada pozitif olduğu belirlendi ($p>0,05$). FK'lı bu hasta, basit FK idi ve aile öyküsü ($p>0,05$) ile EEG pozitifliği ($p>0,05$) mevcuttu.
- d. GM3: Tüm hasta ve kontrol grubu dikkate alındığında, sadece epilepsi hastası bir hastada pozitif idi ($p>0,05$) ve bu hastanın diğer tüm antikor sonuçları negatif bulundu.

- e. GT1b: Bu antikorun diğer antikorlara göre, tüm gruplarda daha yüksek pozitifliği belirlendi. Epilepsi grubunda bu oran en yüksek iken (%37,5; n=6/16, p>0,05); FK (%25; n=4/16, p>0,05) ve kontrol grubunda (%18,8; n=3/16, p>0,05) bu oranlar giderek azalmakta idi. Ayrıca bu grupta antikor pozitifliği bulunan dört FK'lı hastanın tümünde EEG pozitifliği anlamlı bulunurken (Basit FK: 3/3, Komplike FK: 1/1, p<0,05); epilepsi grubunda bu pozitiflik anlamlı bulunmadı (jeneralize: 2/2, fokal: 3/4, p>0,05) (Tablo 15, 16).

2. Anti Glutamat Reseptör Antikorları ve Anti-GAD Antikorları

Bu her iki antikora ait sonuçlar, tüm gruplarda negatif bulundu.

TARTIŞMA

Epilepsi ve otoimmünite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı giderek artmaktadır. FK'lı hastalarda ise otoantikolar ile ilgili herhangi bir çalışma tespit edilemezken, immünite ile ilgili az sayıda çalışma belirlendi (8, 96). Bu çalışmalarda epileptik ve FK'lı hastalarda immünglobulin düşüklükleri gösterilmiştir. Bouma, epileptik hastalarda %25'e varan IgA düşüklüğü bildirirken (97); Çaksen ve arkadaşları ise FK'lı hastalarda immünglobulin subgrup düşüklüğü belirlemişler ve bu düşüklük nedeniyle de FK ilişkili enfeksiyonların, FK patogenezinde önemli yeri olabileceğini öne sürmüşlerdir (96). Çalışmamızın, FK'lı hastalarda otoimmünite etiyolojisini araştırmaya yönelik ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz ve bundan dolayı da önemli kabul edilebilir.

Gruplardaki yaş ortalaması dikkate alındığında, FK'lı hastalarımızın yaş ortalamasını epileptik hastalarımıza göre daha küçük bulduk. Bu bulgumuz literatür ile uyumlu idi (98). FK grubunda aile öyküsünün yüksek bulunması (%37,5), bu bozukluğun dominant genetik etiyolojiyle ilişkisiyle açıklanabilir. Nitekim yapılan çalışmalarda FK genetik baskınlığının %32 oranlarına kadar artabileceği belirtilmektedir (99).

Hastalarımızın anormal EEG bulguları dikkate alındığında; basit FK'lı hastaların tümünde nonspesifik anormal deşarjlar belirlenirken; komplike FK ve epilepsi gruplarında epileptiform karakterde deşarjlar tespit ettik. Bu durum, komplike FK'ların epileptik deşarj içerme yönünden oldukça riskli olduklarını gösterebilir (95, 100). Bununla ilgili olarak Yücel ve arkadaşlarının yapmış oldukları

bir çalışmada da, bu hastaların önemli bir bölümünde EEG bozukluğunun olabileceği ve bu durumun epilepsi ile birliktelik gösterebileceği bildirilmektedir (100).

SSS ile ilgili olarak yapılan çok yönlü araştırmalarda, çalışmamızda kullandığımız antikörler önemli yer tutmaktadır (83, Tablo 3). Bu antikörlerin epileptik hastalarda da pozitifliğine dair yorumlar giderek artmaktadır. Bartolomei ve arkadaşlarının yapmış oldukları 64 hastalık bir epilepsi serisinde, Anti Gangliozid GM1'in hastaların çok az bir kısmında (4/64, %6,3) pozitif olduğu gösterilmiştir (86). Aynı çalışmada antikör pozitifliği bulunan iki hastanın İVİG tedavisinden fayda görmesi de anlamlı bulunmuştur. Aykutlu ve arkadaşlarının, juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda yapmış oldukları çalışmada bu antikör pozitifliğini kontrol gruplarına (%4, 1/25) göre daha düşük oranda (%1,04, 1/96) bulmuşlardır (101). Bizim epilepsili hastalarımızda Anti-Gangliozid GM1 pozitifliğinin bulunmaması literatür ile uyumluluk göstermekle birlikte, içerisinde uzun takipli ve dirençli epilepsi hastalarının olmaması ile de açıklanabilir.

Anti-Gangliozid GM2 ve Anti-Gangliozid GM3'ün yalnız bir FK'lı ve bir epilepsili hastada pozitif bulunmasının, jeneralize nörolojik disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülebilirse de; kontrol grubundaki bir hastamızda da pozitif bulunması verilerimizin yorumunu güçleştirmektedir. Nitekim bu otoantikörlerin daha çok nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Gangliozid GQ1b antikörlerinin epilepsi dışındaki diğer nörolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (102-104). Bununla ilgili olarak; GBS ve Miller-Fisher sendromları ile birlikte bazı ataksik oftalmoplejik durumlarda da bu antikörlerin sorumlu olabileceği gösterilmiştir (102). Hayvan çalışmalarında GQ1b'nin hipokampüste NMDA reseptör yolu ile etkileşerek öğrenme fonksiyonları üzerinde önemli olduğu (103); ayrıca nöbet sonrası hücre içi GQ1b miktarında artış olduğu bildirilmektedir. Epilepsi ile ilişkili olabileceği yönünde düşünceler olsa da (104), spesifik olarak epileptik hastalarda yeterince çalışılmamıştır. Biz de bundan dolayı hasta grubumuzu bu antikör çalışmasına dâhil ettik, ancak pozitif bir sonuç belirleyemedik.

Anti-Gangliozid antikörlerinden özellikle Anti-Gangliozid GT1b'nin hastalarımızın önemli bir kısmında pozitif olduğu belirlendi. GT1b antikör pozitifliği ile hastalarımızın ısrar eden nonspesifik EEG anormalliği ve epileptiform deşarjlar

yönünden birlikteliği ilgi çekici bulundu. Özellikle FK grubunda, bu antikor ve EEG pozitifliğinin birlikte ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunması, GT1b antikoruna belirlenen FK'lı hastalarda EEG anormallığı oranının yüksek olabileceğini göstermektedir.

De Freitas ve arkadaşlarının hayvan modelleri üzerinde (105) ve Izumi ve arkadaşlarının West sendromlu hastaların BOS örneklerinde yapmış oldukları (106) çalışmalarda; GT1b düzeyi nöbet geçiren modellerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgu GT1b antijeninin identik antikoruna ile blokajlanarak düşük çıkması olarak yorumlanabilir ve Anti-GT1b'nin pozitif olduğunu düşündürebilir. Bu durum bizim hasta popülasyonumuzla da uyumlu kabul edilebilir. Ancak tüm bunlara karşın, Anti-GT1b sonuçlarımız ile karşılaştırabileceğimiz herhangi bir epilepsili veya FK'lı grup çalışmasına rastlayamadık.

Hasta ve kontrol grubu çocuklarda otoantikor pozitifliğinin bulunması, SSS'ne karşın jeneralize bir otoantikor üretiminin olabileceğini göstermektedir. Bu antikorların her zaman nöropatolojik olaya neden olmayabileceğini, kontrol grubundaki normal çocuk ve normal EEG'lerden düşünebiliriz; ancak bu durumun, prospektif olarak izlenmeye gereksinim duyduğu açıktır. Buna karşın fokal epilepsisi ve komplike FK'sı olan hastalarımızda otoantikor pozitifliğinin saptanması ise; otoantikor üzerinden otoimmünitinin fokal nöropatolojik odaklar oluşturabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bununla ilgili olarak; otoimmün hastalık olarak kabul edilen birçok nörolojik hastalıkta (Akut dissemine ensefalomyelit, ADEM; Multipl skleroz, MS; Pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar, PANDAS ve Sydenham Koresi gibi), otoimmünitinin fokal nöropatolojik odaklar oluşturabileceği bilinmektedir.

Glutamat-NMDA reseptörleri yüksek oranda kalsiyum permeabilitesine sahip ileri düzeydeki organizmaların biyolojisinde önemli rolü olan reseptörlerdir. SSS'nin gelişmesinden, solunum ve hareketin düzenlenmesine, öğrenme, hafıza gibi kognitif fonksiyonlara kadar pek çok yerde etkilidir. Bu nedenle bu reseptörlerin fonksiyonlarındaki bozukluk ve dalgalanmalar önemli sorunlara yol açabilmektedir. İnme, hipoksi, iskemi, kafa travması, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, epilepsi, nöropatik ağrı, alkolizm, şizofreni ve duyu durumu bozuklukları gibi hastalıkların tedavi çalışmalarında özellikle ilgi alanı olmaktadır

(107). Anti Glutamat reseptör antikorları ile ilgili olarak; Ganor ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 82 epileptik hastada %18 oranında Anti Glutamat/NMDA reseptör antikör pozitifliği saptanmıştır. Özellikle bu hastalarda parsiyel epilepsi tanısının çokluğu dikkat çekmektedir (6). Dambinova ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kanda glutamat antikör düzeyinin ilaç dirençli epilepsilerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu gösterilmiştir (90). Çalışma grubumuzda dirençli epilepsi hastamızın bulunmaması glutamat reseptör antikörlerine ait negatif sonuçlarımızla uyumlu kabul edilebilir.

Literatürde son yıllarda GAD antikörleri ile çok sayıda yayın vardır. GAD, SSS'deki en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın hız kısıtlayıcı enzimidir. Özellikle GABAerjik nöronlarda ve pankreasta sentezlenir. Bu antikör aynı zamanda Tip 1 diyabetin tarama testi olarak da kullanılabilir. Yeni tanı almış Tip 1 diyabetli hastalarda %80 pozitif olduğu gösterilmiştir (108). Saize ve arkadaşları, bu antikörün pozitif olduğu 61 hastanın 47'sinde nörolojik bir bozukluk olduğunu göstermişlerdir. Bu hastaların dördünde ise tanı epilepsidir ve üçünde hipokampal skleroz vardır. İki hastada aynı zamanda ilaç direnci mevcuttur (109). GAD antikörlerinin normal popülasyonda yaklaşık %0,4 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir (110). Errichiello ve arkadaşlarının 233 fokal ve jeneralize nöbeti olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada özellikle kriptojenik temporal lob epilepsili hastalarda %2,6 oranında pozitiflik bulmuşlardır (111). Verrotti ve arkadaşlarının çalışmasında ise GAD antikörü 74 epileptik hastanın 4'ünde pozitif (%5,4) saptanmıştır fakat bu oran kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamsız bulunmuştur (112). Türkiye'de Aykutlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 96 juvenil miyoklonik epilepsi (JME) tanılı hasta taranmış ve hastaların sadece %5,8'inde GAD antikör pozitifliği bulunurken; bu oranın kontrol grubunda da (%4) benzer oranda olduğu bildirilmiştir (101). Bizim hasta ve kontrol gruplarımızda hiç pozitif sonuç bulamamamız, seçilmiş epilepsi ve FK'lı hastalarımızın ilk tanılı olmaları ve henüz ağır bir nöropatolojik süreç ile birliktelik göstermemelerine; kontrol grubumuzda ise genetik yatkınlık olmayışına bağlayabiliriz.

Kronik epilepsi ve yeni tanılı epilepsilerde yüksek ANA, antikardiyolipin (aCL) ve antifosfolipid antikör pozitifliği saptayan çalışmalar mevcuttur (113, 114). Verrot ve arkadaşlarının 163 epilepsi tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada epilepsi

tipinden bağımsız olmak üzere %25 (41/63) oranında ANA pozitifliği saptanmıştır (113). Cimaz ve arkadaşları, aCL, Anti-b2 Glikoprotein I (antib2GPI), ve Anti-protrombin (aPT) açısından 142 hastayı taramışlardır. Çalışmada aCL, antib2GPI ve aPT'nin çocuklarda epilepsi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle küçük çocuklarda aPT'nin anlamlı olarak yüksek bulunması tedaviye dirençli ve zor vakalarda bu antikorun saptanması durumunda alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasını akla getirebilir (antiagregan tedavi). Yine bu çalışmada toplamda 41 hastada test pozitifliği gösterilmiştir (aCL: 15, antib2GPI: 25, aPT: 18, 17 hastada birden fazla test pozitifliği mevcuttur.) Test pozitifliği olan hastaların yaş ortalamasının daha küçük olduğu görülmüştür (114). Bizim çalışmamızda da, genel olarak testlerin pozitif çıktığı hastaların yaş ortalamasını (43,7±45,8), testlerin negatif çıktığı hastaların yaş ortalamasından (112±36,5 ay) anlamlı oranda düşük bulduk. Bu trend FK'lı hastalarda da anlamlı oranda olmasa da (pozitif: 24,3±8,3 ay, negatif: 34,8±18 ay) belirlendi. Bu durum, nöral otoantikor patojenitesinin erken yaşla birlikteliğini düşündürülebilir.

Elde edilen bu sonuçlar ışığında, yeni tanıli epilepsi ve FK'lı hastalarda otoantikor pozitifliğinin:

- i. İlk epileptik nöbetler ile FK'da tetikleyici bir neden olabileceği,
- ii. Epilepsi riski ve süreğen EEG bozukluğu ile birliktelik gösterebileceği ve
- iii. Hasta grubunda küçük yaşa sahip olmanın otoantikor pozitifliği yönünden anlamlı olabileceği belirlenmiştir.

Çok yönlü çalışmalarla bu veriler desteklenir; otoantikor, epilepsi ve FK ilişkisi netleştirilebilirse immünmodülatör tedavilerin etkin şekilde kullanılabilceği düşünülebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar

- FK yaş grubu ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
- FK'lı hastalarda aile öyküsü pozitifliği (%37,5), epilepsi grubuna (%12,5) göre yüksek bulundu.
- Komplike FK ve fokal epilepsi hastalarının yarısında, anormal EEG bulgusu ile antikor pozitifliği birlikteliği belirlendi.
- Otoantikor pozitifliği saptanan hastaların (11/32, %34,3) yaş ortalaması ($36,6\pm 37$ ay), negatif sonuca sahip hastaların (21/32, %65,6) yaş ortalamalarından ($67,9\pm 47,4$ ay) anlamlı derecede düşük bulundu; benzer bir durum epilepsi grubunda da belirlendi (otoantikor pozitif hastaların yaş ortalaması: $43,7\pm 45,8$ ay, otoantikor negatif hastaların yaş ortalaması: $112\pm 36,5$ ay, $p<0,05$).
- Tüm hasta grubu dikkate alındığında, hastaların yaklaşık üçte birinde (%34,4, 11/32) Anti-Gangliozid antikorları pozitif bulundu. Epilepsi grubunda bu oran %43,8'e (7/16) yaklaşırken; FK grubunda bu oran %25 (4/16) olarak belirlendi. Tüm bu oranlar kontrol grubuna göre (%18,8, 3/16) yüksek bulunsada, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
- GM1, GD1a, GD1b ve GQ1b'ye ait sonuçlar: Tüm gruplarda negatif bulundu.
- GM2: Sonuçların gruplara göre dağılımına bakıldığında; epilepsi grubunda tüm antikor sonuçlarının negatif olduğu, FK ve kontrol grubunda birer hastada pozitif olduğu belirlendi ($p>0,05$). FK'lı bu hasta, basit FK idi ve aile öyküsü ($p>0,05$) ile EEG pozitifliği ($p>0,05$) mevcuttu.
- GM3: Tüm hasta ve kontrol grupları dikkate alındığında, sadece epilepsi hastası bir hastada pozitif idi ($p>0,05$) ve bu hastanın diğer tüm antikor sonuçları negatif bulundu.
- GT1b: Bu antikoron diğer antikora göre, tüm gruplarda daha yüksek pozitifliği belirlendi. Epilepsi grubunda bu oran en yüksek iken (%37,5; $n=6/16$, $p>0,05$); FK (%25; $n=4/16$, $p>0,05$) ve kontrol grubunda (%18,8;

n=3/16, p>0,05) bu oranlar giderek azalmakta idi. Ayrıca bu grupta antikor pozitifliği bulunan dört FK'lı hastanın tümünde EEG pozitifliği anlamlı bulunurken (Basit FK: 3/3, Komplike FK: 1/1, p<0,05); epilepsi grubunda bu pozitiflik anlamlı bulunmadı (Jeneralize: 2/2, fokal: 3/4, p>0,05)

- Anti Glutamat reseptör antikorları ve Anti-GAD antikorları: Bu her iki antikora ait sonuçlar, tüm gruplarda negatif bulundu.

Öneriler

- Bu prospektif çalışmanın devamı sağlanarak; kronik bir süreç olan FK ve epilepside otoantikor pozitifliğinin seyri ve tedavinin etkileri araştırılmalıdır.
- Epilepsi ve FK hasta grupları çeşitlendirilerek ve büyütülerek, daha kapsayıcı sonuçlara varılabilir.
- Otoantikor pozitifliğinin eşlik ettiği epileptik ve FK'lı hastalarda, daha hassas görüntüleme teknikleri (Yüksek teslali kranial MRG, MRG-spektroskopi, SPECT ve PECT) kullanılarak; olası nöropatolojik ve nörofonksiyonel odaklar belirlenebilir.

KAYNAKLAR

- 1) Lernmark A. Autoimmune diseases: are markers ready for prediction? *J Clin Invest.* 2001 Oct;108(8):1091-6.
- 2) Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity.* 2008 Feb;41(1):55-65.
- 3) Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol.* 2003 Jun;16(3):351-7.
- 4) Sankar R, Koh S, Wu J, et al. Paroxysmal Disorders. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (editors). *Child Neurology*, 7. Baskı, Unites States of America: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 857.
- 5) Palace J, Lang B. Epilepsy: an autoimmune disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Dec; 69(6): 711-4.
- 6) Ganor Y, Goldberg-Stern H, Lerman-Sagie T, et al. Autoimmune epilepsy: distinct subpopulations of epilepsy patients harbor serum autoantibodies to either glutamate/AMPA receptor GluR3, glutamate/NMDA receptor subunit NR2A or double-stranded DNA. *Epilepsy Res.* 2005 Jun;65(1-2):11-22.
- 7) Johnston V. Seizures in childhood. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. Baskı, Unites States of America: Saunders Elsevier, 2007: 2457.
- 8) Montelli TC, Soares AM, Parise-Fortes MR, et al. Alterations of cell-mediated immune response in children with febrile seizures. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997 Jun;55(2):193-8.
- 9) Dekker P. A. Epilepsy: A manual for medical and clinical officers in Africa. World Health Organization. 2002: 3
- 10) Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda M.N. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise *Al-Qanun fial-Tibb* (The Canons of Medicine). *Neurosurgery.* 2003; 52:1449–1453.
- 11) Eski Zamanda Tedavi Denemeleri. Epilepsi ve Toplum Derneği. http://www.epilepsi.org.tr/epilepsi/epilepsi_tarih.asp. 03.02.2011
- 12) Seizures and Epilepsy, Overview and Classification. Cavazos JE, Spitz M. <http://emedicine.medscape.com/article/1184846-overview>. 04.02.2011

- 13) Sharma K. Genetic epidemiology of epilepsy: A twin study. *Neurol India* 2005;53:93-8.
- 14) Gardiner RM. Genes and epilepsy. *J Med Genet* 1990;27:537-544.
- 15) Hirose S, Kurahashi H. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (editors). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2002 May 16 [updated 2010 Apr 05].
- 16) Hawkins NA, Martin MS, Frankel WN, et al. Neuronal voltage-gated ion channels are genetic modifiers of generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Neurobiol Dis.* 2011 Mar; 41(3):655-60.
- 17) Kullmann DM. The neuronal channelopathies. *Brain* 2002;125:1177-1195.
- 18) Ottman R. Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al (editors). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2007 Apr 20 [updated 2010 Jul 13].
- 19) Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998;21:1315-1325.
- 20) Uyanik G, Aigner L, Couillard-Despres S, et al. DCX-Related Disorders. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al (editors). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2007 Oct 19.
- 21) Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1990;535:195-204.
- 22) Sankar R, Shin D, Liu H, et al. Granule cell neurogenesis after status epilepticus in the immature rat brain. *Epilepsia* 2000;41[Suppl 6]:S53-S56.
- 23) Bauer J, Bien CG. Encephalitis and epilepsy. *Semin Immunopathol.* 2009 Nov; 31(4):537-44.
- 24) Ingvar M. Cerebral Blood Flow and Metabolic Rate during Seizures. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1986; 462: 194–206.
- 25) Ma DL, Tang YC, Chen PM, et al. Reorganization of CA3 area of the mouse hippocampus after pilocarpine induced temporal lobe epilepsy with

- special reference to the CA3-septum pathway. *J Neurosci Res.* 2006 Feb 1;83(2):318-31.
- 26) Greenamyre JT, Olson JM, Penney JB Jr, et al. Autoradiographic characterization of n-methyl-D-aspartate, quisqualate and kainate-sensitive glutamate binding sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:254-263.
 - 27) Sommer B, Keinänen K, Verdoorn TA, et al. Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science* 1990;249:1580-1584.
 - 28) Holmes GL, Gairsa JL, Chevassus-Au-Louis N, et al. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol* 1998;44:845-857.
 - 29) Meldrum BS. Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res* 1991;10:55-61.
 - 30) Thom M, Eriksson S, Martinian L, et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 Aug;68(8):928-38.
 - 31) Babb TL, Pretorius JK, Kupfer WR, et al. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J Neurosci* 1989;9:2562-2574.
 - 32) Scott RC, King MD, Gadian DG, et al. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003;126:2551-2557.
 - 33) Sankar R, Koh S, Wu J, et al. Paroxysmal Disorders. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (editors). *Child Neurology*, 7. Baskı, Unites States of America: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 864.
 - 34) Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, et al. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case control study. *Ann Neurol* 1987;21:22-31.
 - 35) Subutay N. Epilepsi fizyopatolojisi. *T Klin J Neur* 2004;7:97-101
 - 36) Wei CJ, Li W, Chen JF. Normal and abnormal functions of adenosine receptors in the central nervous system revealed by genetic knockout studies. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Dec 23.

- 37) Değirmenci E. Amino Asit Transmitterler ve Glutamat Eksitotoksitesi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3(1)
- 38) Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyoloji Derneği (çeviren). 20. Baskı, İstanbul: Nobel, 2002:81-114*
- 39) Pavlov I, Kullmann DM. How much inhibition in an epileptiform burst? *J Physiol.* 2010 Jan 1;588(Pt 1):17-8.
- 40) Johnston D, Brown TH. The synaptic nature of the paroxysmal depolarizing shift in hippocampal neurons. *Ann Neurol* 1984 16:65-71
- 41) Rutecki PA. Noradrenergic modulation of epileptiform activity in the hippocampus. *Epilepsy Res.* 1995 Feb;20(2):125-36.
- 42) Cerne R, Spain WJ. GABAA mediated afterdepolarization in pyramidal neurons from rat neocortex. *J Neurophysiol.* 1997 Feb;77(2):1039-45.
- 43) Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007 Jul;7(4):348-54.
- 44) Carson M, Walter RD. The electroencephalogram in pediatrics. The indications for use and the limitations. *Calif Med.* 1961 Apr;94:225-9.
- 45) Men S, Lee DH, Barron JR, Muñoz DG. Selective neuronal necrosis associated with status epilepticus: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Nov-Dec;21(10):1837-40.
- 46) Cross, J. H. Epilepsy in the WHO European region: Fostering epilepsy care in Europe. *Netherlands: ILAE Publications, 2010: 13-16*
- 47) Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, et al. Prevalence of Epilepsy in Turkish Children Between the Ages of 0 and 16 Years. *J Child Neurol* April 2004 19: 271-274
- 48) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010 Apr; 51(4): 676-85.
- 49) Yiş U. Yeni idiopatik epilepsi tanısı alan ve idiyopatik epilepsi nedeni ile valproik asit tedavisi kullanan hastalarda eritrositlerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerinin belirlenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Uzmanlık Tezi. 2008.*

- 50) Lai V, Mak HK, Yung AW, Ho WY, Hung. Neuroimaging techniques in epilepsy. Hong Kong Med J. 2010 Aug;16(4):292-8.
- 51) Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. Pediatrics. 2002 Oct;110(4):e46.
- 52) Ertuğrul S, Aydın M. Epileptik Olmayan Paroksizmal Bozukluklar. Güncel Pediatri 2005; 3:90-94
- 53) Tatlı B, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Non epileptik paroksizmal olaylar: olgu sunumları ile derleme. Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 58- 64
- 54) Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. Pediatrics. 1990 Jun;85(6):1076-85.
- 55) Kurul SH. Çocukluk Dönemi Epilepsilerinde Takip ve Tedavi Planlaması. Güncel Pediatri. Mart 2007 (14);88-92
- 56) Buchanan N. Medications which may lower seizure threshold. Australian Prescriber 2001 Vol. 24 No. 1:8-9
- 57) Major P, Thiele EA Seizures in children: Laboratory diagnosis and management. Pediatrics in Review. November 2007; 28 (11): 405-413
- 58) Nakken KO, Taubøll E. Drug-resistant epilepsy. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009 Oct 8;129(19):1986-9.
- 59) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. Epilepsia. 2001 Nov;42(11):1461-7.
- 60) Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics. 2008 Jun;121(6):1281-6.
- 61) Al-Ossaimi S, Jawad NH. Recent Advances in Febrile Seizures. The Kuwait Medical Journal 2001, 33 (1): 7-12
- 62) Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. Epilepsia 1993, 34(4):592-596
- 63) Srinivasan J, Wallace KA, Scheffer IE. Febrile seizures. Aust Fam Physician. 2005 Dec;34(12):1021-5.

- 64) Karande S. Febrile seizures: a review for family physicians. *Indian J Med Sci.* 2007 Mar;61(3):161-72.
- 65) Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia.* 2002 Aug;43(8):920-3.
- 66) Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia.* 2002 Jul;43(7):740-3.
- 67) Inaloo S, Haghbin S, Karimi S. Febrile seizure in thalassemic patients. *Iranian Journal of Child Neurology* 2010 Jun; 4:1.
- 68) Ehsanipour F, Talebi-Taher M, Harandi NV, et al. Serum Zinc Level in Children with Febrile Convulsion and its Comparison with that of Control Group. *Iranian Journal of Pediatrics* 2009; 19(1): 65-68.
- 69) Yayla V, Çakmak G, Apak İ, Ateş U, Erdoğan F. İlkokul çocuklarında geçirilmiş febril konvülziyon prevalansı. *Yeni Symposium* 1997; 35: 11-3.
- 70) Kıvanç A. Erzurum Pasinler eğitim ve araştırma bölgesinde 0-5 yaş grubu çocuklarda konvülziyon sıklığı ile ilgili bir araştırma. *Turgut Özel Tıp Merkezi Dergisi* 2000; 7(3): 244-249
- 71) Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ.* 1993 Jul 24;307(6898):225-8.
- 72) MacDonald BK, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Febrile convulsions in 220 children, neurological sequelae at 12 years follow-up. *Eur Neurol.* 1999;41(4):179-86.
- 73) Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia.* 2001 Jan;42(1):47-53.
- 74) Ayata A. Febril konvülziyonda yeni yaklaşımlar. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004; 11(3): 27-30
- 75) Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009 Sep; 163(9): 799-804.

- 76) Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child*. 1996 Jan; 74(1): 13-8.
- 77) Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol*. 2000 Jul; 23(1): 11-7.
- 78) French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993 Dec;34(6):774-80.
- 79) Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*. 1993 Jun;43(6):1083-7.
- 80) Wolf SM, Forsythe A. Epilepsy and mental retardation following febrile seizures in childhood. *Acta Paediatr Scand*. 1989 Mar;78(2):291-5.
- 81) Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1998 Jun 11;338(24):1723-8.
- 82) Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):55-65.
- 83) Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2003 Jun;16(3):351-7.
- 84) Lipids of Physiologic Significance. Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al (editors). *Harper's Illustrated Biochemistry*, 28th edition, China: The McGraw-Hill Companies, 2009
- 85) Complex Lipid Metabolism. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR (editors). *Lippincott's Illustrated Reviews*, 4th edition, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
- 86) Bartolomei F, Boucraut J, Barrié M, et al. Cryptogenic partial epilepsies with anti-GM1 antibodies: a new form of immune-mediated epilepsy? *Epilepsia*. 1996 Oct;37(10):922-6.
- 87) Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, et al. Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol*. 1995 Apr;37(4):436-42.

- 88) Tural U, Onder E. Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon. Klinik Psikiyatri 2002; Ek 4:30-34
- 89) Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, Rogers SW. Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. Neuron. 1995 Apr;14(4):755-62.
- 90) Dambinova SA, Izykenova GA, Burov SV, Grigorenko EV, Gromov SA. The presence of autoantibodies to N-terminus domain of GluR1 subunit of AMPA receptor in the blood serum of patients with epilepsy. J Neurol Sci. 1997 Nov 6;152(1):93-7.
- 91) Grigorenko E, Glazier S, Bell W, et al. Changes in glutamate receptor subunit composition in hippocampus and cortex in patients with refractory epilepsy. J Neurol Sci. 1997 Dec 9;153(1):35-45.
- 92) Martin DL. Regulatory properties of brain glutamate decarboxylase. Cell Mol Neurobiol. 1987 Sep;7(3):237-53.
- 93) Vianello M, Tavolato B, Giometto B. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. Neurol Sci. 2002 Oct;23(4):145-51.
- 94) Joshi C, Wawrykow T, Patrick J, Prasad A. Do clinical variables predict an abnormal EEG in patients with complex febrile seizures? Seizure. 2005 Sep;14(6):429-34.
- 95) Yücel O, Aka S, Yazicioglu L, Ceran O. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. Pediatr Int. 2004 Aug;46(4):463-7.
- 96) Caksen H, Oner AF, Arslan S, et al. Immunoglobulin subgroups in children with febrile seizures. Pediatr Int. 2001 Feb;43(1):58-60.
- 97) Bouma PA. Determining the prognosis of childhood epilepsies by establishing immune abnormalities. Clin Neurol Neurosurg. 1992;94 Suppl:S54-6.
- 98) Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. Ann Neurol. 1984 Feb;15(2):127-34.

- 99) Nuhoglu Ç, Aka S, Türkmen A, Karatoprak N, Özgüner A. Febril konvülsiyon ve epileptik konvülsiyonlarda aile öyküsü. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2002 Mart;13:153-155.
- 100) Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*. 1991 Nov 30;303(6814):1373-6.
- 101) Aykutlu E, Baykan B, Gürses C, Gokyigit A, Saruhan-Direskeneli G. No association of anti-GM1 and anti-GAD antibodies with juvenile myoclonic epilepsy: a pilot study. *Seizure*. 2005 Jul;14(5):362-6.
- 102) Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve*. 1999 Aug;22(8):1071-4.
- 103) Jung WR, Kim HG, Shin MK, Park DI, Kim KL. The effect of ganglioside GQ1b on the NMDA receptor signaling pathway in H19-7 cells and rat hippocampus. *Neuroscience*. 2010 Jan 13;165(1):159-67. Epub 2009 Oct 9.
- 104) Kato K, Iwamori M, Hirabayashi Y. Increase of GQ1b in the hippocampus of mice following kindled-seizures. *Neurosci Lett*. 2008 Aug 29;441(3):286-90. Epub 2008 Jun 26.
- 105) de Freitas RM, do Nascimento KG, Ferreira PM, Jordán J. Neurochemical changes on oxidative stress in rat hippocampus during acute phase of pilocarpine-induced seizures. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Jan;94(3):341-5. Epub 2009 Oct 1.
- 106) Izumi T, Ogawa T, Koizumi H, Fukuyama Y. Low levels of CSF gangliotetraose-series gangliosides in West syndrome: implication of brain maturation disturbance. *Pediatr Neurol*. 1993 Jul-Aug;9(4):293-6.
- 107) Blanke ML, VanDongen AMJ. Activation Mechanisms of the NMDA Receptor. Van Dongen AM (editor). *SourceBiology of the NMDA Receptor*. CRC Press; 2009. Chapter 13. *Frontiers in Neuroscience*.
- 108) Solimena M, De Camilli P. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff-Man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus. *Trends Neurosci*. 1991 Oct;14(10):452-7.

- 109) Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2553-63. Epub 2008 Aug 7.
- 110) Batstra MR, Petersen JS, Bruining GJ, et al. Low prevalence of GAD and IA2 antibodies in schoolchildren from a village in the southwestern section of the Netherlands. *Hum Immunol*. 2001 Oct;62(10):1106-10.
- 111) Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol*. 2009 Jun 25;211(1-2):120-3. Epub 2009 May 9.
- 112) Verrotti A, Greco R, Altobelli E, et al. Anticardiolipin, glutamic acid decarboxylase, and antinuclear antibodies in epileptic patients. *Clin Exp Med*. 2003 May;3(1):32-6.
- 113) Verrot D, San-Marco M, Dravet C, et al. Prevalence and signification of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med*. 1997 Jul;103(1):33-7.
- 114) Cimaz R, Romeo A, Scarano A, et al. Prevalence of anti-cardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2002 Jan;43(1):52-9.