

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE SERUM S-100B DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa ÇALIK
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Akın İŞCAN
Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

ŞANLIURFA

2013

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE SERUM S-100B DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa ÇALIK
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Akın İŞCAN
Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 17.04.2012 Tarih ve 12037 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2013

TEŞEKKÜR

Sabır ve desteklerini esirgemeyen eŐime, çocuklarıma, beni yetiŐtiren anne ve babama, Çocuk Nörolojisi Asistanlığım süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm, bilimsel çalışmalar yapmamı teşvik eden, her türlü konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Prof Dr Akın İŞcan hocama, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine, HemŐire Güler Kaysı'ya, sekreter Halil Dađ'a, EEG Laboratuvarı çalışanı Melek Tukta'ya, Çalışmaya olan katkılarından dolayı HRÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mahmut Abuhandan'a, Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm çocuklara ve ailelerine teşekkür ederim.

Dr. Mustafa ÇALIK

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEZ ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
Epilepsi Tanım ve Tarihçe.....	3
Nöbetler/Epileptik Sendromların Sınıflaması.....	5
Epilepsi nedenleri	5
Epilepsi ve Epileptik Sendromların ILAE Sınıflaması	6
Antiepileptik İlaçlar ve Antiepileptik tedavi	10
S-100 Proteinleri	13
Epilepsi ve S-100B.....	19
3. MATERYAL METOD	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR.....	32
9. KAYNAKLAR	33
EKLER.....	49

TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo 1: İlaç tercihleri ve nöbet tipleri	10
Tablo 2: S-100 protein ailesi ve genel etkileri	16
Tablo 3: Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı	22
Tablo 4: Dirençli epilepsi olgularında ortalama nöbet sıklığı, süresi ve antiepileptik ilaç sayısı	23
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum S-100B düzeyleri	23
Tablo 6: Dirençli epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre dağılımı	25
Tablo 7: Jeneralize ve parsiyel epilepsili hastalar ile kontrol grubunda S-100B düzeylerinin karşılaştırılması	25
Tablo 8: Farklı sayıda antiepileptik kullanan hastalardaki S-100B düzeylerinin karşılaştırılması	26
Tablo 9: Kız ve Erkek hastalarda S-100B düzeylerinin karşılaştırılması	26

ŒEKİL LİSTESİ

SAYFA

- Œekil 1:** S-100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum baēlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler 13
- Œekil 2:** S-100 proteini ve hedef protein iliŒkisi 14
- Œekil 3:** Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum S-100B düzeyleri 24

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
CBZ	Karbamazepin
CLB	Clobazam
CLN	Klonazepam
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	Elektroensefalografi
ETH	Etosuksimid
FLB	Felbamat
FB	Fenobarbital
FT	Fenitoin
GBP	Gabapentin
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
LTG	Lamotrijin
LVT	Levetirasetam
MAKS	Maksimum
MED	Median
MİN	Minimum
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
EEG	Elektroensefalogram
OXZ	Okskarbazepin
PEM	Protein Enerji Malnütrisyonu
PG	Pregabalin

SD	Standart sapma
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGB	Tiagabine
TPM	Topiramate
VGB	Vigabatrin
VPA	Valproic Acid
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
Ark	Arkadaşları
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
NF-kB	Nükleer Faktör-kB
RAGE	İleri Reseptör Glikasyon Ürünleri
MRNA	Messenger RNA
AH	Alzheimer Hastalığı
IL-1	İnterlökin -1
IUBG	İntrauterin Büyüme Geriliği
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
TLE	Temporal Lob Epilepsi
NO	Nitrik Oksit
MTLE	Mezial Temporal Skleroz
XTLE	Ekstra Temporal Lob Epilepsi

ÖZET

Dirençli Epilepsili Çocuklarda ve Sağlıklı Kontrollerde Serum S-100B Düzeylerinin Karşılaştırılması

Dr. Mustafa ÇALIK

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Nisan 2010 - Şubat 2012 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında takip edilen iki veya daha fazla antiepileptik kullanmasına rağmen nöbetleri devam eden dirençli epilepsi tanısı almış olgularda serum S-100B düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

Metod: Çalışmaya 19'u kız, 13'ü erkek 32 dirençli epilepsi olgusu ve aynı yaş grubunda kontrol grubu olarak sağlıklı 25 olgu dahil edildi. Hastaların tanısı klinik nöbet semiyolojisi, video EEG monitörizasyonu ve yüksek rezolüsyonlu beyin manyetik rezonans görüntüleme bulgularına göre konuldu. Post travmatik, metabolik ve nörodejeneratif hastalıkların neden olduğu semptomatik dirençli epilepsiler ve non epileptik paroksizmal bozukluklar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grubunda serum S-100B düzeyleri 0.094 ± 0.011 mikrogram/L, aynı yaş kontrol grubunda 0.083 ± 0.014 mikrogram/L bulundu. Hasta ve kontrol grupları S-100B düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Bu çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında serum S-100B seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve bununda dirençli epilepsili hastalarda beyin hasarı varlığını gösterebileceği düşünüldü.

Sonuç: Sonuç olarak, dirençli epilepsi tanısı alan hastalarda artmış serum S-100B düzeylerinin klinik durumun takibinde ve nöronal hasar varlığının değerlendirilmesinde kolay ölçülebilen ve erken prognostik değere sahip bir biyokimyasal belirleyici olabileceğine dikkat çekilmek istendi.

Anahtar Sözcükler: S-100B, Serum Düzeyi, Dirençli Epilepsi, Çocuk

ABSTRACT

Comparison of the Serum S-100B Levels in Healthy Controls and Children with Drug Resistant Epilepsy

Dr. Mustafa ÇALIK

Expertises thesis, Department of Pediatric Neurology

Aim: Serum S-100B levels of 32 cases (19 of which are females, and remaining 13 are males), have been followed up in the Children Neurology Department of the Faculty of Medicine, Harran University in between the dates of April 2010 – February 2012, and diagnosed with refractory epilepsy despite being applied with at least 2 antiepileptics, were studied.

Material – Method: 25 healthy cases with the same mean age were involved in the study as the control group. Diagnoses of the patients were made in accordance with findings from clinical seizure semiology, video EEG monitorization, and from brain magnetic resonance screening. Symptomatic refractory epilepsies caused by post-traumatic, metabolic, and neuro-degenerative diseases, and non-epileptic paroxysmal disorders were excluded from the study.

Results: In the course of our study, serum S-100B levels were found as 0.094 ± 0.011 microgram/L in the patient group, and as 0.083 ± 0.014 microgram/L in the control group. As a result, having the patient and control groups compared in terms of S-100B levels, a statistically significant difference was found in between. Serum S-100B level in the refractory

epilepsy group was higher than that in the control group. It appears that this is supposed to be an indicator of brain damage for the refractory epilepsy patients.

Conclusion: It was intended in this study to draw attention to the possibility of a biochemical indicator, which is serum S-100B, easily measurable and with an early prognostic value in the follow-up of the clinical condition of the patients. Serum S-100B levels, increased in the patients diagnosed with refractory epilepsy and in the assessment of the existence of neuronal damage in the same patient group.

Key Words: S-100B, Serum Level, Refractory Epilepsy, Child

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi en ciddi beyin hastalıklarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütüncce epilepsi; birçok etyolojik nedenin yol açtığı kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayıcı nöbetler şeklinde tanımlanmıştır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesanda 50-100/100000 civarında olmakla birlikte adolesan döneme kadar populasyonun % 4-10 kadarı en az bir nöbet geçirmektedir.

Çocukluk çağında epilepsi gelişen olguların birçoğunun nöbet yatkınlıkları kısa sürelidir ve antiepileptik ilaç tedavisi sonrası kısa süre içinde remisyona girerler. Bununla birlikte, epilepsi gelişmiş hastaların %20-30'unda antiepileptik ilaç tedavisine kısmen yanıt veren dirençli epilepsi söz konusudur. Parsiyel epilepsilerin %30'unda ilk seçenek ilaçlara yanıt alınamazken, idiopatik jeneralize epilepsilerde ilk basamak farmakolojik tedaviye direnç oranı yaklaşık %10-20'dir. Günümüzde, çok sayıda yeni antiepileptik ilacın kullanıma girmesine rağmen ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastaların dağılımında anlamlı düzeyde bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

Birçok çalışmada hayvanlarda sabit nöbet aktivitesi sırasında nöbetin uzamasının ve sık tekrarının nöronal hasar ihtimalini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle çocukların tedavisi vital fonksiyonların desteklenmesi ve mümkün olan en kısa sürede konvülzyonların kontrol edilmesine yönelik olmalıdır.

Son yıllarda, tüm dünyada nörobiyokimyasal ve immünolojik belirleyicilerle ilgili çalışmalar ilgi uyandırmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda bazı proteinlerin nöronal hasarın ve glial zedelenme/aktivasyonun tanısında bir biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. S-100 proteini beyin hasarlarında en çok incelenen beyin kaynaklı periferik biyokimyasal belirleyicilerden birisidir. S-100 proteini omurgalılarda bulunan kalsiyum bağlayıcı proteinlerden olup multijenik bir aile yapısına sahiptir. S-100 proteininin alt birimi olan S-100B proteini ise esas olarak astrosit hücrelerince üretilmektedir. Nöronlar ve glia hücreleri üzerinde parakrin ve otokrin etkileri bulunmaktadır. S-100B proteini nanomolar düzeyde nöron gelişimini uyarıcı etki gösterirken,

mikromolar düzeyde ise proinflamatuvar stokinlerin ekspresyonunu uyarmakta ve apoptozu indüklemektedir. S-100B proteinin, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi artmaktadır. Bu nedenle S-100B protein seviyesinin BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tespiti için iyi bir belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Serebral travma hastalarında, nörodejeneratif, inflamatuvar ve psikiyatrik hastalıklarda hasarlanmış astrositlerden salınan S-100B miktarına bağlı olarak dolaşımda S-100B seviyesi artmaktadır. Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalarda serum S100B proteini seviyesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş, özellikle malign melanom ve kardiyak cerrahiye maruz kalan pediatrik hastaların takibinde değerli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerde temporal veya ekstratemporal lob epilepsilerde, semptomatik ve idiopatik jeneralize epilepsilerde yapılan çalışmalarda artmış S-100B protein seviyeleri bildirilmiş olmakla birlikte, bizim bilgilerimize göre çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde bu konuda yapılmış az sayıda araştırma vardır.

Bu araştırmaların çoğunda S-100B proteininin beyin hasarının erken tespitinde kolay ölçülebilen ve erken prognostik değere sahip bir biyokimyasal belirleyici olduğuna dikkat çekilmiştir.

Bu çalışmada dirençli epilepsi tanısı alan çocuklarda serum S-100B düzeylerinin beyin hasarının ve değerlendirilmesinde iyi bir biyokimyasal belirleyici olup olmadığını tespiti amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

Epilepsi; çocuk nörolojisinin en önemli kronik hastalıklarından biri olup genel prevalansı % 0.5-1 olarak kabul edilmektedir (1-4). Epilepsi terimi Yunanca tutmak yakalamak manasına gelen *επιλαμβανειν-epilambanein* kelimesinden gelmektedir. Bu kelimenin iki anlamı olduğu kabul edilir. Birincisi, hastalığın şeytanların yakalaması sonucunda saldırı, atak, hamle şeklinde oluşan bir kavram olduğu inancıdır. Bu kavram, özellikle hastaların bilinçlerinin kaybolduğu vücutlarının sarsıldığı ve sanki başka biri tarafından kontrol ediliyormuşçasına hareket ettiği epileptik nöbetler için kullanılmıştır. İkinci anlamı olan yakalanmak ise aniden oluşan hastaya nöbet ve sonrası olaylardan kaçma şansı vermeden yakalayan hastalık olarak yorumlanmaktadır. Epilepsinin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Hipokrat yirmi beş asır önce bu hastalığın organik bir nedeni olduğuna işaret etmiş, fakat yaklaşık bir asır öncesine kadar insanların bu hastalığa karşı tutumlarında büyük bir değişiklik görülmemiştir. Epilepsi tıp terminolojisine ilk kez İbn-i Sina tarafından sokulmuş ve ‘‘Epileptik nöbet beyinden kaynaklanır, duyuların kaybı ve düşme olur’’ şeklinde tariflemiştir.

Eski çağlarda ise Tanrı tarafından gönderilen tehlikesi büyük bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Mukaddes bir hastalık olup kötü ruhlarla bağlantılı olma şeklinde tariflenmiştir. Tedavide, bağış, kurban kesme, dua, dini ayinler, türbe ziyareti, kutsal obje kullanma (zincir, kolye, şapka), fitoterapi (kedi otu, ayı gülü, beyaz şeytan otu, kınakına, güzel avrat otu) kullanılmıştır. Akşemsettin (1390-1459) epilepsi için özel ilaç hazırlamış ve müzik tedavisi (Rast makamı) uygulamıştır. İbn-i Şerif epilepsiyi ‘‘Epilepsi gözlerin tutulması, organların kenetlenmesi’’ şeklinde tarifleyerek, tedavide afyon kullanmıştır. Şerafettin Sabuncuoğlu (1385-1470) epilepsi de ilk kez cerrahi teknikler tanımlamıştır. Paracelsus (1493-1541) epilepsiyi ‘‘Epilepsi mistik bir hastalık değil, organik bir hastalıktır, hayvanların da epilepsisi olabilir, hastalık ortadan kalkmaz, ancak semptomlar önlenebilir’’ şeklinde tariflemiştir (4-9).

Epilepsi terimi ilk defa 1874 yılında Jackson tarafından ‘ epilepsi gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan ani, aşırı hızlı ve lokal boşalmalarının adıdır.’ şeklinde tarif edilmiştir (10). Klinik ayrımlarını yapmak güç olsa da bu tanım modern epileptik fenomenleri anlamının temeli olarak kalmıştır. 1920 yılında elektroensefalogram (EEG) kullanımı ile epileptik nöbetler anlaşılmaya başlanmıştır (11). Gibbs ve ark. (12) EEG ile epilepsi tiplerini Grandmal, psikomotor, petitmal diye gruplandırmışlardır. Penfield and Jasper (13) : Anatomik başlangıç ve cerrahi gereksinimi ifade etmişlerdir.

Lennox; elektroklinik sınıflama (14,15) yaparak epileptik nöbetleri

Petitmal triadı (saf petitmal, myoklonik, atonik)

Konvulsif triad (jeneralize, fokal, jaksonien)

Temporal lob triadı (otomatik, subjektif, tonik fokal, otonomik) olarak tanımlamıştır.

Gastaut (16,17): Fokal veya jeneralize ayırımı, EEG bulguları, yaş, etyoloji ve anatomik bölgeye göre sınıflama yapmıştır. Epileptik nöbet ile epileptik sendrom arasındaki farkı vurgulamıştır.

Epilepsi en ciddi beyin hastalıklarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütüncce epilepsi; birçok etyolojik nedenin yol açtığı kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayıcı nöbetler şeklinde tanımlanmıştır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesanda 50-100/100000 civarında olmakla birlikte adolesan döneme kadar populasyonun % 4-10 kadarı en az bir nöbet geçirmektedir. Tüm dünyada en az 50 milyon insanı etkilemektedir. Bunların % 80'i gelişmekte olan ülkelerdedir ve bu ülkelerde insanların %80-90' ı ya yetersiz tedavi görmekte ya da hiç tedavi görmemektedir. Lord Byron, Dostoevsky, Napoleon, Julius Sezar, Vincent van Gogh, Alfred Nobel, Tchaikovsky gibi ünlülerin de muzdarip olduğu epilepsi tarih boyunca insanları etkilemiştir (1-9).

Nöbet ve epilepsi farklı durumlar olup iki terim birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Epilepsi teriminin tam karşılığı “nöbet” değildir ancak “nöbet hastalığı” olabilir. Nöbetler bulgudur, oysa epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler nöronların anormal istemsiz, ritmik deşarjlarından kaynaklanan zaman sınırlı paroksizmal belirtileridir. Konvülsiyonlar, nöbet

esnasında oluşan kas kontraksiyonlarını ifade eder. Tüm nöbetler konvülsif olmadığı gibi tüm konvülsiyonlarda nöbet değildir. Konvülsiyonlar sürekli (tonik) veya kesintili (klonik) istemsiz kas kontraksiyonları ile giden ataklardır. Presipite edici faktörlerin varlığında oluşan ve rekürrens göstermeyen nöbetler konvülsiyon olarak kabul edilir. Epilepsi konvülsiyonların belli bir paroksizm içinde tekrarlanması olayıdır. Epileptik nöbetler; az ya da çok yaygın bir grup serebral nöronun anormal veya aşırı aktivitesi sonucu ortaya çıkan geçici klinik olaylardır. Uygun koşullarda normal insan beyninin epileptik nöbet yaratabilme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi dışından kaynaklanan birçok değişiklik (özellikle çocuklarda) epileptik nöbetleri uyarabilir.

NÖBETLER/EPİLEPTİK SENDROMLARIN SINIFLAMASI

Bir hastalığa ait ortak bir sınıflamanın kabul edilmesi o hastalığa ait altta yatan nedenlerin araştırılabilmesi, uygun tedavi ve takibin yapılabilmesi için gerekli ve önemli bir adımdır.

Epileptik sendromlar; nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşı, aile hikâyesi, fizik inceleme, iktal, interiktal EEG ve görüntüleme tetkikleri gibi pek çok faktörle tanımlanır. Her epileptik sendromun kendine özel bir hikâye, prognoz ve tedavisi vardır. Epileptik sendromların terminolojisi ve tanımı sağlık personeli arasında hastalığı tanımda iletişimi kolaylaştırır; prognoz ve tedavide yol gösterici olabilir. Sendromik sınıflamada; nöbet tipi, nöbetlerin başlangıç yaşı, aile hikayesi, fizik inceleme, iktal ve interiktal EEG, görüntüleme çalışmaları (etyolojik faktörler) rol oynamaktadır (18-25).

Epilepsi nedenleri

Hipoksik iskemik ensefalopati, beyin içine kanama ve infarkt, travma, ensefalit, menenjit, abse, intrauterin enfeksiyonlar, postnatal enfeksiyonlar, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi, selenyum eksikliği, glikojen depo hastalıkları, metabolik hastalıklar, piridoksin eksikliği, Polimikrogri, heterotopiler, lisensefali, holoprosensefali, hidransefali, kortikal displaziler, annenin kullandığı ilaçların ani kesilmesine bağlı yenidoğanlarda görülen yoksunluk sendromu, idyopatik benign neonatal nöbetler, tubero sklerozis, incontinentia pigmenti,

nörofibromatozis, intrakraniyal tümörler, porfiri, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, toksinler, ilaç tedavisinin kesilmesi epilepsiye neden olabilir (18-30).

İlk insan EEG sinin 1934' te kaydından bu yana nöbet ve epilepsi sendromlarının sınıflaması için pek çok çalışma yapılmıştır. Nöbetler geleneksel olarak grand mal veya petit mal nöbetler olarak sınıflandırılmış fakat bu terminolojinin bütün nöbetleri kapsamadığı görülmüştür. Standardizasyon ILAE tarafından 1981' de yapılmış, 1989' da gözden geçirilmiştir (31-32). Son bir kaç yıldır yeni bir sınıflama üzerinde çalışılmaktadır.

Nöbetler parsiyel ve generalize olarak iki ana grupta incelenir. Nöbet anındaki bulgular esas alınarak sınıflama yapılır. Bu nedenle sınıflama test sonuçlarından çok klinisyenin gözlemlerine dayanılarak yapılır. Sınıflama için bazı vakalarda interiktal EEG bulgularına ihtiyaç duyulur. Generalize nöbetler tüm korteksin tutulması nedeniyle nöbet başlangıcında tam şuur kaybı ile görülmektedir. Parsiyel nöbetlerde başlangıç sınırlı beyin bölgesinden olduğu için şuur korunabilir. Bu nedenle şuurun nöbet başlangıcında kaybolup kaybolmamasına göre ilk ayırım yapılabilir. Parsiyel nöbetler daha sonra generalize olabilir (33-35).

Epilepsi ve Epileptik Sendromların ILAE Sınıflaması

1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler
2. Generalize epilepsiler
3. Fokal veya jeneralize olup olmadığı belirlenemeyen epilepsiler.
4. Özel durumlar
- I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler

1.1. İdiyopatik Epilepsiler:

- Sentro-temporal dikenli benign çocukluk epilepsisi
- Oksipital paroksizmleri olan çocukluk epilepsisi.
- Primer okuma epilepsisi.

1.2. Semptomatik Epilepsiler:

Kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinü (Kojewnikow Sendr, Rasmussen Ensefaliti)

Temporal, frontal, parietal ve oksipital lob epilepsileri.

Özel biçimlerde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik Epilepsiler:

Temporal, frontal, parietal ve oksipital lob epilepsileri.

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdiopatik Epilepsiler

Benign familyal/non familyal yenidoğan konvulsiyonları

Benign infantil myoklonik epilepsi.

Çocukluk absans epilepsisi/juvenil absans epilepsisi

Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)

Uyanıklıkta generalize tonik-klonik nöbetli epilepsi

Diğer idyopatik jeneralize epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik

West sendromu (infantil spazm)

Lennox-Gastaut sendromu

Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler

Myoklonik absansla karakterize epilepsiler

2.3 Semptomatik

2.3.1 Nonspesifik etyoloji

Erken myoklonik ensefalopati

İnfant döneminde süpresyon-burst ile giden erken epileptik ensefalopati

2.3.2 Spesifik etyoloji

Nonketotik hiperglisinemi

Fenilketonüri, pridoksin bağımlılığı veya eksikliği

Geç infantil seroid lipofuksinozis

Progresif myoklonik epilepsi

Erişkin seroid lipofuksinozis

3. Fokal veya generalize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar.

3.1. Hem generalize hem fokal nöbetler

Yenidoğan nöbetleri

Ciddi bebeklik myoklonik epilepsisi

Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalgalar gösteren epilepsi

Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Fokal veya generalize görünüşün belirgin olmadığı durumlar

4. Özel sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler

*Febril konvulsiyonlar

*İzole nöbetler veya izole status epileptikus

*Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler (alkol, ilaç, gebelik, non-ketotik hiperglisemi vb.)

İdyopatik epilepsiler:

Epilepside tanıda epilepsi türlerinin belirlenmesi esastır. Altta yatan gösterilebilen bir nedenin olmadığı muhtemelen kalıtsal yatkınlığın rolü olduğu düşünülen epilepsi ve epileptik sendromlardır. Moleküler biyoloji ve genetikteki son gelişmeler çoğu idyopatik epilepsinin genetik geçişli nörotransmisyon anormalliğine bağlı olduğunu göstermiştir. Tüm epilepsi vakalarının % 60' ında bir neden bulunamaz, nöbetler genellikle 15 yaşından önce başlar.

Semptomatik epilepsiler:

Semptomatik epilepsi bilinen bir yapısal neden veya bilinen bir hastalık sonucu oluşur. Yapısal nedenler; malformasyon, tümör, travma olabilir ve görüntüleme yöntemleri ile neden gösterilebilir. Yapısal anomali dışında perinatal anoksi, metabolik anormallikler ve kromozom defektleri de semptomatik epilepsiye neden olabilir.

Kriptojenik Epilepsiler:

Kriptojenik epilepside yapısal bir kaynaktan şüphelenilir ancak gösterilebilir bir hastalık ve neden yoktur. Bazı vakalarda mental retardasyon, silik hemiparezi gibi nörolojik bulguların varlığı nedeniyle yapısal beyin hastalığı düşünülür. Yüksek rezolüsyonlu MRG inceleme ile pek çok kriptojenik epilepsi nedeni saptanmakta ve bu vakalar semptomatik gruba kaymaktadır (25,27,29).

Günümüze kadar epileptik aktivitenin oluşmasını önleyecek ilaçların geliştirilememiş olmasına rağmen tedavide nöronların uyarılma gücünü azaltan veya epileptik aktivitenin yayılımını etkileyen anikonvulsanlardan yararlanılmaktadır (36-44). Kullanımdaki ilaçlar nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tiplerinin sayısı dikkate alınarak major ve minor antikonvulsanlar olmak üzere iki grupta toplanabilirler.

Major ilaçlar: Fenobarbital (FB), fenitoin (FT), karbamazepin(CBZ), valproat (VPA),

Minor ilaçlar: Diazepam, klonazepam (CLN), lorazepam, clobazam (CLB), etosuksimid (ETH)

Yeni ilaçlar: Vigabatrin (VGB), gabapentin (GBP), lamotrijin (LTG), felbamat (FLB), zonizamid, topiramet (TPM), okskarbazepin (OXZ), levetirasetam (LVT), pregabalin (PG), tiagabine (TGB)

Diğer ilaçlar: Adrenokortikotropik hormon (ACTH), asetazolamid, B6 vitamini, intravenöz immunglobulin, pridoksal fosfat

Etki mekanizmasına göre antiepileptiklerin sınıflandırılması

Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke edenler: CBZ, FT, LTG

Kalsiyum akımını değiştirenler: ETH

GABA metabolizmasını değiştirenler: FB, GBP, TGB, VGB

Birden çok mekanizma ile etkili olanlar: VPA, TPM, FLB

Tablo 1: İlaç tercihleri ve nöbet tipleri

Nöbet şekli	İlk sıra ilaçlar	İkinci tercihler
Fokal±sekonder	CBZ, VPA, OXC, FB	BZD, LTG, TPM, LVT,
Jeneralizasyon		VGB
Jeneralize tonik, klonik	tonik- VPA, CBZ, FB, OXC	LTG, TPM, LVT
Kompleks parsiyel	CBZ,OXC, LTG, LVT	TPM, TGB
Myoklonik	VPA, LTG, TPM, LVT	BZD, FB, LVT, ETH, Asetozolamid
Absans	VPA, ETH	LTG, CLN
JTK+absans	VPA+LTG	
Juvenil absans	VPA, LTG	CLN
Epileptik spazm	ACTH, VGB, VPA	CLN, Pridoksin, TPM, ketojenik diyet
Lennox-Gastaut	VPA, TPM, LTG	FLB, ketojenik diyet
Juvenil myoklonik	♂ VPA, LTG	TPM
	♀LTG, TPM	VPA
	LVT	

Antikonvülzan tedavisinde bazı ilkelerin benimsenmesi başarı oranını yükseltir. Bunlar, ilaç seçiminin nöbet tipine göre yapılması, tedaviye tek ilaç ile başlanması, ilaç prepratlarının seçiminde hastanın yaşı, mental durumu ve ailenin sosyoekonomik düzeyinin dikkate alınması, antikonvülsanların farmokinetikleri elverdiği ölçüde seyrek aralıklarla verilmesi, kan düzeyinin sağlanması, hesaplanan doza yavaş ulaştırılması, nöbetler kontrol altına alınıncaya veya yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz artırılmadan bir ilaçtan vazgeçilmemesi, nöbetleri kontrol altına alınmış hastalarda nedensiz ilaç değişimi yapılmaması, plazma düzeylerinin gerekmedikçe belirlenmemesidir, Hastaların en az 6 ayda bir kontrol edilmesi gereklidir.

Monoterapi ile ilaca ait yan etkiler daha az görülür. İlaç etkileşim sorunu ile karşılaşılmaz. Bilişsel işlevler daha az etkilenir ve daha ucuz tedavi olanağı sağlanır. İlaç sayısı arttıkça hastaların ilaçları düzenli kullanma olanağı azalır, yan etkiler artar. Monoterapi ile çocuk vakaların %75'inden fazlasında uzun süreli remisyon sağlanabilir. Antikonvulsanlar tek tek verildiğinde nöbetlerin kontrol altına alınmadığı durumlarda veya hastanın farklı antikonvulsanlara yanıt veren farklı tipte nöbetlerinin bulunduğu durumlarda politerapi uygulanabilir. Sinerjistik kombinasyonu yakalamak güçtür. İlaç kombinasyonlarının yararlı olması için etkinliğinin toksisiteden fazla, etkileşimlerinin en az, etki biçimleri ile toksitelerinin farklı ve alınmalarının kolay olması aranılan özelliklerdir. Ancak dirençli epilepsilerde bu bilgiler gözardı edilerek hastaların klinik durumları ve ilaç kan düzeyleri yakından izlenerek değişik kombinasyonlar denenebilir. Tek ilaç etkili değilse ikinci ilacı eklemek yerine etkili olabilecek bir başka ilacı denemek gerekir. İkinci ilaç etkili olunca ilk ilaç azaltılarak kesilir. İlk ilaç 6-8 haftada azaltılarak kesilmeli ve ilaç kesimine de ikinci başlanan ilacın etkili düzeye çıkması ile başlanmalıdır (42-44).

Epilepsi hastalarının yaklaşık olarak üçte biri pek çok antiepileptik ilaçla tek başına veya kombine olarak tedavi edilsede ilaca dirençli olabilmektedir. Bu durum son 10 yılda çıkan ilaçlarla da değişmemiştir. Bir ilaca yanıt vermeyen hastanın farklı etki mekanizmasına sahip başka bir ilaçlada nöbet geçirme şansı en az %20 olmaktadır. Epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde

antiepileptik ilaçlar yeterli nöbet kontrolü sağlamamaktadır. Antiepileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarında sıklıkla kullanılan antiepileptik ilaçlar sayı ve dozunun yüksek olması ve tekrarlayan nöbetler nedeniyle ilaç toksitesi artmakta, kognitif ve psikososyal disfonksiyon gelişebilmektedir. Dirençli epilepsi hastalarında cerrahi, ketojenik diyet, vagal sinir stimülasyonu gibi tedavi seçenekleride uygulanabilmektedir (44-47).

Dirençli epilepsi hastanın nöbet tipine uygun ilaçları yeterli süre ve dozda kullanmasına rağmen nöbetlerin sürmesi olarak tanımlanır. Bu tanım için kullanılması gereken antiepileptik sayısı, nöbet sıklığı ve hastalık süresi üzerine görüş birliği sağlanamamıştır. İlk antiepileptik ilaca yanıt vermeyen hastaların sadece %11'inde daha sonraki tedavilerle nöbetsizlik sağlanabilmesi ve antiepileptik ilaçlara direnç gelişiminde genetik faktörlerin rolünün gösterilmesi epilepsinin başlangıcından itibaren dirençli olduğunu düşündürmektedir. Sık nöbetlerin ilerleyici nöronal disfonksiyon veya kayıp nedeni olabileceğinin gösterilmesi ise alternatif tedavilerden yararlanacak hastaların erken evrede belirlenmesi gerekmektedir.

Epilepsili hastalarda dirençli epilepsi gelişme ile ilişkili olabilecek faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda erkek cinsiyet, nöbetlerin erken yaşta başlaması; nöbet başlangıcının bir yaşından önce olması, hastalık süresinin uzun olması, tedavi öncesi ve tedavi sırasında nöbet sayı ve sıklığının yüksek olması, nöbet tipi, tedavi süresince veya hastalık süresi boyunca statusta kalması, EEG'de zemin aktivitesi bozukluğu veya fokal /jeneralize aktivite bozukluğu, zeka geriliği ve motor kayıp olması, nöroradyolojik bulgu olması, dirençli epilepsi gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Febril konvülsiyon veya ailede epilepsili birey bulunması dirençli epilepsi gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (48-51).

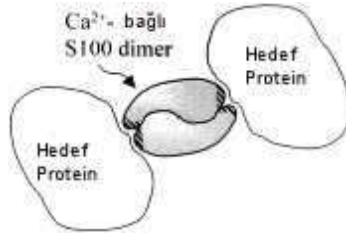
S-100 PROTEİNLERİ

S-100 protein ailesi son 30 yıldır birçok araştırmaya konu edilmiştir. Bu ailenin bulunan ilk üyesi S-100B ve S-100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Bu protein ailesi, Amonyum sülfatta %100 çözümleri sebebiyle S-100 olarak adlandırılmıştır. İlk olarak sığır beyininden saflaştırılmıştır ve beyine spesifik olarak açıklanmıştır (52). Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S-100B ve S-100A1'in EF- el tipi olan kalsiyum bağlayıcı proteinler olduğu gösterilmiştir. Bu yapıda olan diğer çok bilinen proteinler Troponin C, Kalmodulin ve Parvalbumin'dir (53). S-100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır (Sekil 1) (54).



Şekil 1. S-100 proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve tersiyer yapıda katlanacak olan heliksler.

Genel olarak S-100 protein üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir S-100 proteini insanlarda 13 Gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13). Bu kodlanan diziler 1. kromozom üzerinde yer alır (54, 55, 56). S-100B proteini ise 21. kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden Down sendromunda S-100B protein ekspresyonu artar (57). Her bir S-100 monomerinin Ca bağlama bölgesi hedef protein için bağlama bölgesi barındırır ve S-100 dimerleri hedef proteinlerini bağlayabilir. S-100 proteinlerindeki bu işlevsel çapraz bağlar iki benzer veya birbirine benzemeyen hedef proteinleri bağlayabilirler (Sekil 2).



Şekil 2. S-100 proteini ve hedef protein ilişkisi

S–100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri

Matür dokuda, S-100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S-100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkili değildir. Spesifik bir hücre tipi spesifik bir S-100 tipine ihtiyaç duyar (58). Genelde S-100 proteinleri, protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe ederler (59–61). Protein fosforilasyonunda S-100 proteinlerinin inhibitör etkileri tam olarak açıklanamamıştır. S-100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (62). S-100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz) enerji metabolizmasında rol alırlar (63). Neonatal glial hücrelerde, potasyum klorür ve kafeine cevap olarak, S-100B üzerinden hücre içinde kısa süren kalsiyum artışı görülür. Bu da S-100B'nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasında önemini gösterir. Ayrıca S-100B yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde problemler vardır (64). S-100 proteinleri mikrotubuller, intrasellüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler (65,66). S-100 proteinleri, tümör supresör gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (62). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (67).

S–100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri

S-100B proteini primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (68). Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , İnsan Endotelial Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna

benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (69). S-100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S-100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki oluşturur. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. S-100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır. S-100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır (70). Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır. Total beyin proteinlerinin %0,2'sini oluşturur. S-100B proteinleri beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. S-100B protein seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (71,72).

Nanomolar konsantrasyondaki S-100B proteini nöron gelişimini (73,74), gelişim süresince nöronların yaşamını sürdürmesini stimüle eder (75,76). Hasar sonrası (77), yeni doğmuş sıçanlarda motor nöron dejenerasyonu önler (78). İnvivo şartlarda S-100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (79). S-100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev alır (80). Bütün bu bulgular S-100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını göstermektedir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemli olabilir (81). Ekstraselüler S-100B'nin bu aktivitesi NF-kB (Nükleer Faktör-kB)'nin nükleer translokasyonuna ve antiapoptotik faktör olan Bcl-2'nin salınımının, up regülasyonuna bağlıdır (82,83). Bu da S-100B'nin RAGE (ileri reseptör glikasyon ürünleri)'ye bağlıdır. RAGE, immunglobulin ailesinin bir multiligant reseptörüdür (84,85). Bu veriler, S-100 protein ailesinin, beyin gelişim ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (Tablo 2) (86).

Tablo 2: S-100 Protein ailesi ve genel etkileri

S-100 Proteini	Etki
S-100B	Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal Apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonunun stimülasyonu
S-100A1	Nöron için yaşam uzatıcı etki
S-100A2	Eozinofiller için kemotaktik etki
S-100A7	T lenfositler için kemotaktik etki
S-100A8	Antimikrobiyal etkiler, makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu, Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun arttırılması, Lökositler için güçlü kemotaktik ajan
S-100A10	Koagülasyonda ekstrinsik yolun inhibisyonu
S-100A12	Endotelial ve inflamatuvar hücreler için proinflamatuvar etki

S-100B'nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. Astrositlerde yapılan invitro çalışmalarda ise otokrin etkiler göstermektedir (87). Ekstraselüler S-100B'nin mikromolar konsantrasyonları tam tersine yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya Alzheimer'li hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarda S-100B'nin artmış düzeyleri gözlenmektedir (88-90). S-100B'nin kromozom

21q22.3'de bulunması, Down sendromunda S-100B'nin yüksek düzeylerde bulunması ve β amiloidin S-100B'nin mRNA'sını ve S-100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi, S-100B'nin Alzheimer ve Down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (91).

S-100B, invitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu indükleyerek yapar (92,93). Son çalışmalar ışığında, S-100B'nin mikromolar konsantrasyonları RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açar buda sitokrom-C salınımını gerçekleştirip caspas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirir (83). Bir başka çalışmada ise S-100B, L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini artırarak ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) up-regüle ederek apoptozu indükler (94).

S-100B'nin mikromolar konsantrasyonları mikroglia hücre kültürlerinde NO sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve İFN-gama ile beraber çalışır. Buda bize, S-100B'nin mikroglialarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterir (95). S-100B'nin hedef hücrelerdeki etkileri için RAGE'nin gerekliliği bilinmektedir. Nanomolar değerlerde ve beyin hasarının en erken safhasında S-100B trofik etkiliyen, S-100B konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (96).

BOS da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (97). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (72, 98, 99). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Amniyon mayii ve idrarda da ölçülmüştür (100).

Amniyon mayiinde ölçümü özellikle riskli gebelikler için kullanılabilir ve böylece olası riskler açısından gerekli önlemler alınabilir (101). Aynı amaç için son trimesterde kord kanında

ölçümü kullanılabilir. S-100B protein düzeyi İUBG'de ve sonradan intraventricüler hemoraji geliştiği saptanan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. İntraventricüler hemoraji için spesifitesi %99,3, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla daha doğum olayı gerçekleşmeden anne serumunda ölçümü ile klinik ve radyolojik bulgular yokken intraventricüler kanamayı gösteren güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (98). Buna yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlaması açısından da çok önemlidir.

S-100B protein düzeyi İUBG olan yenidoğanların idrar örneklerinde çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu nedenle S-100B proteinin yenidoğan döneminde klinik açıdan bulgu vermeyen ancak ileriki yaşam süreçlerinde nörolojik sekel açısından riskli olan bebekleri göstermesi bakımından da güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (102). Fenilketonüride yüksek düzeyde saptanmış olması farklı metabolitlerin beyin dokusuna olan toksik etkilerini araştırmak için de kullanılabileceği görüşünü destekler (103).

Alzheimer Hastalığı (AH) tanısı alan hastalardan alınan beyin dokusu artmış S-100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (104). Buna ilaveten, AH'de IL-1 aşırı eksprese eden mikroglia kadar aşırı S-100B eksprese eden astrositler ile nörofibriler yumaklar arasında ilişki bulunmuştur (105).

Down Sendromu AH için bir risk faktörüdür. Down Sendrom'lu hastalar S-100B'yi kodlayan genin yer aldığı kromozom olan 21.kromozomdan 3 kopya bulundurmaktadır (21q22.3); bu da hayat boyunca S-100B'nin fazla üretilmesi demektir. Gestasyonun 17. haftası ile 68 yaşına kadar farklı yaşlardaki Down Sendrom'lu hastalarda S-100B pozitif astrosit sayısında 1,7 kat bir artış vardır (106). Bir aylık ile 18 ay arasındaki Down Sendrom'lu hastaların serebellumunda S-100B mRNA düzeyinde 10 kat artış gösterilmiştir (107). Down Sendrom'lu hastaların beyinde S-100B ekspresyonu ile serebral kortikal beta amiloid depositleri arasında belirgin bir karşılıklı ilişki vardır. S-100B aşırı eksprese eden aktive astrosit sayısı ile beta amiloid plakların sayısal yoğunluğu arasında

belirgin bir ilişki gösterilmiştir (108). Aynı zamanda amiloid, astrosit kültürlerinde hem S-100B mRNA hem de S-100B proteini sentezinin uyarıldığı gösterilmiştir (109).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir (110). Major depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde S-100B düzeyleri artarken non-melankolik depresif kişilerde normal serum S-100B düzeyleri gösterilmiştir (111). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS’unda S-100B miktarları artmıştır (112).

Epilepsi ve S-100B

Günümüzde birçok çalışmada hayvanlarda ve insanlarda sabit nöbet aktivitesi sırasında nöbetin uzamasının ve sık tekrarının nöronal hasar ihtimalini artırdığı gösterilmiştir. Yakın zamanda epilepsi hastalarında serebral iskeminin ve nöronal hasarın tespiti için nöron spesifik enolaz ve S-100B gibi değişik biomarkerler üzerinde bir çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir kısım araştırmacılar dirençli TLE hatalarında S-100B değerlerini normal olarak bildirirken, bazıları artmış olarak rapor etmişlerdir (113,114).

Diğer yandan farklı bir çalışmada, non komplike tonik klonik nöbetlerde BOS’ da NSE ve S100 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak ölçülmüştür (115).

Bizim bilgilerimize göre, çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde nöronal hasarın değerlendirilmesinde S-100B düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma yoktur. Bu çalışmada, serum S-100B protein düzeyinin dirençli epilepsi tanısı alan çocuklarda beyin hasarının ve klinik durumun değerlendirilmesinde iyi bir biyokimyasal belirleyici olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Nisan 2010-Şubat 2012 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında takip edilen iki veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanmasına rağmen konvulsiyonları devam eden dirençli epilepsi tanısı almış toplam 32 olgu alındı. Aynı yaş grubunda kontrol grubu olarak sağlıklı 25 olgu çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçimi

Dirençli epilepsi tanısı için iki veya daha fazla antiepileptik ilaç almasına rağmen nöbetleri devam eden olgular seçildi. Hastaların tanısı klinik nöbet semiyolojisi, video EEG monitörizasyonu ve yüksek rezolüsyonlu beyin manyetik rezonans görüntüleme bulgularına göre konuldu. Hastalar aldıkları ilaç sayısı, ilaç kullanım süresi, nöbet sıklığı ve serum S-100B düzeyleri açısından kaydedildi ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirildi ve kan numunelerinin alınması için kendilerinden ve ailelerden izin alındı.

Dışlama kriterleri

Post travmatik, metabolik ve nörodejeneratif hastalıkların neden olduğu semptomatik epilepsiler, kortikal displaziler ve non epileptik paroksizmal bozukluklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya sadece idiyopatik epilepsiler alındı.

Kan örnekleri

Tüm dirençli epilepsili hastalardan interiktal dönemde ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklardan otomatik kan sayımı cihazı (Celldyn 3500) ile tam kan sayımları, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. Araştırma için seçilen vakalardan alınan kan örnekleri biyokimyasal analizler için 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı, üstteki serum örnekleri ependorflu tüplere konularak -20 derecede saklandı.

S-100B protein düzeyi ölçümü

S-100B protein düzeylerinin ölçümünde S-100B protein kitleri (Roche, Almanya) kullanıldı. Bu kitin ölçüm aralığı 0,005–0,105 µg/L arasındaydı. Analizler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Laboratuvarı'nda otoanalizatör cihazında (E-170, Roche, Almanya) ECLIA (elektrokemiluminisans) yöntemi ile yapıldı.

İstatiksel değerlendirme

Çalışma gruplarından elde edilen örneklerde ölçülen parametreler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı yardımıyla değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu kolmogorv-smirov normallik analiz testiyle yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin sonuçları ortalama (\bar{X}) ± standart sapma (SD) olarak verildi. Gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılmasında student t testi ve Ki kare testi, Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayılabilen verilerin sıklığı ise % olarak tanımlandı. Elde edilen sonuçlardan $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 13'ü erkek, 19'u kız toplam 32 hasta alındı. Kontrol grubu 11'i erkek, 14'ü kız olmak üzere toplam 25 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubunda yaş ortalaması 10.1 ± 4.3 yıl, kontrol grubunda ise 9.9 ± 3.6 yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($P > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=25)	P
Yaş (yıl)*	10.1 \pm 4.3	9.9 \pm 3.6	$P > 0.05$
Cinsiyet**	E: 13, K: 19	E: 11, K: 14	$P > 0.05$

* student t testi ** X² testinin exact yönteminden elde edilen değer

Çalışma gruplarında 16 olgu 2, 11 olgu 3 ve 5 olgu 4 antiepileptik kullanmaktaydı. Kullanılan antiepileptik ilaçlar CBZ, VPA, TPM, LTG, OXZ, LVT, CLN, CLB, FB, FE idi. Hastalar ilaç kullanım süreleri açısından incelendiğinde ortalama süre 5.01 ± 1.9 yıl, nöbet sıklığı açısından incelendiğinde ise ortalama sıklık 11.5 ± 5.9 ay olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Dirençli epilepsi olgularında ortalama nöbet sıklığı, süresi ve antiepileptik ilaç sayısı.

	(min-max)
	Ort±SD
Antiepileptik İlaç Sayısı (n)*	2.5 ± 0.7
İlaç Kullanım Süresi (yıl)*	5.01 ± 1.9
Nöbet Sıklığı (Ay)*	11.5 ± 5.9

* X² testi kullanılmıştır.

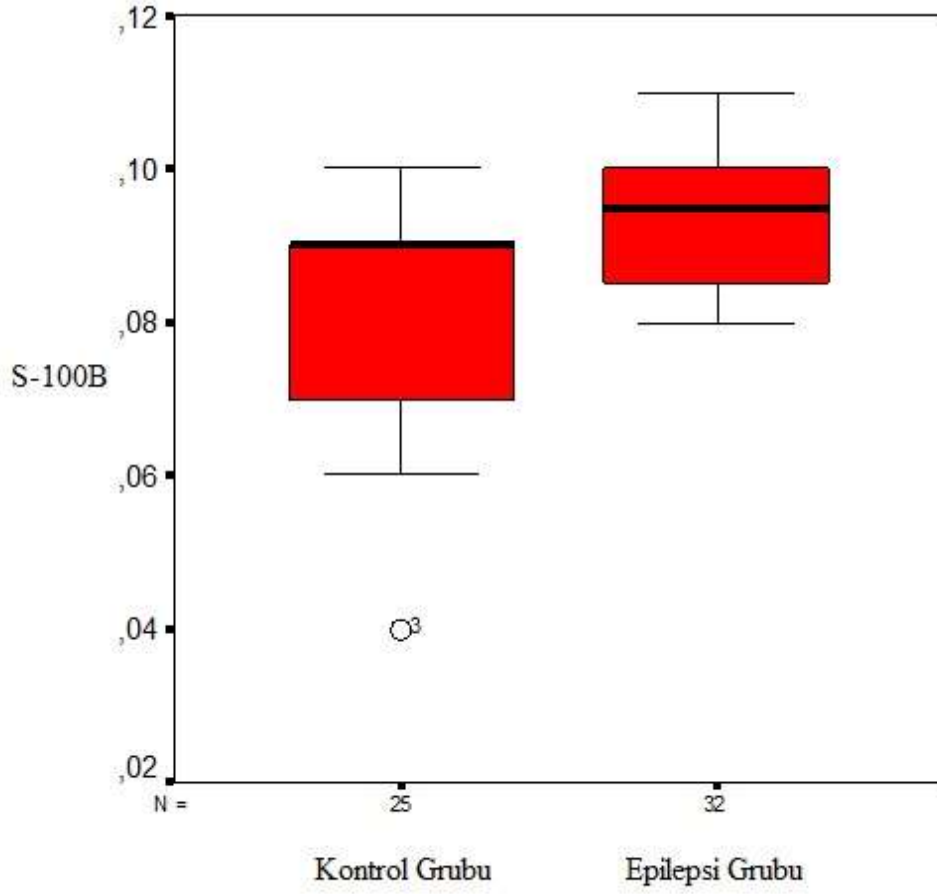
Hasta grubunda ortalama S-100B düzeyi 0.094 ± 0.011 µg/L, kontrol grubunda ise 0.083 ± 0.014 µg/L idi (Tablo 5). Hasta ve kontrol grupları arasında S-100B düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($P=0.004$) (Şekil-3).

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum S-100B düzeyleri

	Hasta Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=25)	P
S-100B (µg/L) *	0.094 ± 0.010	0.083 ± 0.014	$P=0.004$

* Student t testi kullanılmıştır.

Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum S-100B düzeyleri



Dirençli epilepsi hasta grubunda 19 olguda jeneralize epilepsi, 13 olguda ise parsiyel epilepsi varlığı tespit edildi. Jeneralize epilepsi kliniğine sahip olan olguların çoğunluğunu çocukluk çağı absans epilepsisinin oluşturduğu, bunu idiyopatik jeneralize tonik klonik epilepsi, juvenil absans epilepsi ve juvenil miyoklonik epilepsili olguların izlediği gözlemlendi. Parsiyel epilepsi olgularında ise, 15 olgu ile en sık olarak temporal lob epilepsi varlığı gözlenirken, 3 olgu ile bunu ekstra temporal lob epilepsisinin izlediği tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6: Dirençli epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre dağılımı

Epilepsi	Sayı (n=32)
Jeneralize Epilepsi	17
İdiyopatik Jeneralize tonik klonik epilepsi	3
Çocukluk çağı absans epilepsi	8
Juvenil absans epilepsi	4
Juvenil miyoklonik epilepsi	2
Parsiyel epilepsi	15
Temporal lob epilepsi	12
Ekstra temporal lob epilepsi	3

Jeneralize epilepsili hasta grubunda ortalama S-100B düzeyi $0.077 \pm 0.013 \mu\text{g/L}$, parsiyel epilepsili hasta grubunda ise $0.095 \pm 0.010 \mu\text{g/L}$ idi. Jeneralize epilepsi ve parsiyel epilepsi hasta grupları arasında S-100B düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($P < 0.001$) (Tablo 7).

Tablo 7: Jeneralize ve parsiyel epilepsili hastalar ile kontrol grubunda S-100B düzeylerinin karşılaştırılması

	Parsiyel Epilepsi^a (n=15)	Jeneralize Epilepsi^b (n=17)	Kontrol^c (n=25)
S-100B ($\mu\text{g/L}$) *	0.095 ± 0.010	0.077 ± 0.013	0.083 ± 0.014

(a) $p < 0.001$ parsiyel epilepsi ve jeneralize epilepsi grubu karşılaştırıldığında, (b) $p > 0.05$ jeneralize epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, (c) $p = 0.002$ parsiyel epilepsi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında

Ayrıca, farklı sayıda antiepileptik ilaç kullanan hastalar arasında da S-100B düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Farklı sayıda antiepileptik kullanan hastalardaki S-100B düzeylerinin karşılaştırılması

	2 antiepileptik^a (n=16)	3 antiepileptik^b (n=11)	4 antiepileptik^c (n=5)
S-100B ($\mu\text{g/L}$) *	0.086 \pm 0.013	0.089 \pm 0.018	0.086 \pm 0.015

(a) $p>0.05$ iki antiepileptik alan ve üç antiepileptik alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında, (b) $p>0.05$ iki antiepileptik alan ve dört antiepileptik alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında, (c) $p>0.05$ üç antiepileptik alan ve dört antiepileptik alan epilepsi grubu karşılaştırıldığında,

Hasta grubunda erkek ve kız cinsiyet arasında S-100B düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 9: Kız ve Erkek hastalarda S-100B düzeylerinin karşılaştırılması

	Kız Hasta (n=32)	Erkek Hasta (n=25)	P
S-100B ($\mu\text{g/L}$) *	0.089 \pm 0.013	0.083 \pm 0.015	P>0.05

* student t testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Epilepsi en ciddi beyin hastalıklarından birisidir. Tüm dünyada en az 50 milyon insanı etkilemektedir. Bunların % 80'i gelişmekte olan ülkelerdedir ve bu ülkelerde insanların %80-90' ı ya yetersiz tedavi görmekte ya da hiç tedavi görmemektedir (1-6).

Epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda konvulsiyonlar uygun medikal tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Çalışmalar epilepsili hastalarının %20-30'unun medikal tedavilerin tüm formlarına dirençli olduğunu göstermiştir. Direnç kriterleri üzerine herhangi bir ortak karar verilmemiştir. Buna rağmen uygun antiepileptik ilacın yeterli ve uygun zaman diliminde kullanılmasına rağmen konvulsiyonların tekrarlanması şeklinde tanımlanmıştır. Son olarak kabul gören tarif, en az iki antiepileptik ilacın uygun dozda ve aralıkta en az 6 ay kullanılmasına rağmen ayda bir ya da daha fazla konvulsiyon olması şeklinde açıklanmıştır (44-51).

Günümüzde, birçok çalışmada hayvanlarda ve insanlarda sabit nöbet aktivitesi sırasında nöbetin uzamasının ve sık tekrarının nöronal hasar ihtimalini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastaların tedavisi vital fonksiyonların desteklenmesi ve mümkün olan en kısa sürede konvülzyonların kontrol edilmesine yönelik olmalıdır.

Son yıllarda nörobiyokimyasal ve immünolojik belirleyicilerle ilgili çalışmalar ilgi uyandırmaktadır. Bu çalışmalarda bazı proteinlerin nöronal hasarın ve glial zedelenme/aktivasyonun tanısında bir biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. S-100B protein beyin hasarlarında en çok incelenen beyin kaynaklı periferik biyokimyasal belirleyicilerden biridir (116,117). Her ne kadar beyin patolojilerinin çoğunda BOS ve /ve ya kanda miktarı artsa da bu protein astrosit hasarının/reaksiyonunun ve nöronal hasarın belirleyicisi olarak görülmektedirler (118). Serum S-100B düzeyleri, özellikle astroglial hücrelerin sitozolik bir komponenti ve kalsiyum bağlayıcı bir protein olarak çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Travmatik beyin hasarı, iskemik nörolojik hastalıklar, Alzheimer

hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ve şizofreni, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda S-100B düzeylerinde değişiklikler bildirilmiştir (98, 104, 111).

Green ve ark. (119) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Alzheimer hastalarının BOS'unda S-100B konsantrasyonunda artış saptamışlardır. Buna karşın, Mecocci ve ark. (120) yaptıkları çalışmaların da Alzheimer hastaları ve kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri arasında bir fark bulmamışlardır. Wiesmann ve ark. (121) akut psikotik şizofrenik hastalarda serum S100B konsantrasyonunun arttığını rapor etmişler, aksine Gattaz ve ark. (122) kronik şizofreni hastalarında azalmış S100B düzeylerini bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda artmış S-100B düzeyleri dejeneratif mekanizmanın ya da dejeneratif sürece cevaben gelişen rejeneratif aktivitenin bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

Benzer bir şekilde Rocha ve ark. (123) şiddetli travmatik beyin hasarlı hastalardaki ortalama S100B düzeylerinin, hafif travmatik beyin hasarlı hastalardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Atici ve arkadaşları (124) basit febril konvülzyonlu hastalarda nöbet sonrası S-100-B düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Yakın zamanda, Mikkonen ve arkadaşları (125) febril konvülzyonlu çocukların BOS ve serum S-100B düzeylerini inceledikleri çalışmalarında benzer sonuç elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

Epilepsi hastalarında da serebral iskeminin ve nöronal hasarın tespiti için nöron spesifik enolaz ve S-100B gibi değişik biomarkerler üzerinde bir çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Griffin ve arkadaşları (126) epilepsi hastalarında S-100B düzeylerini yüksek bulmuşlar ve S-100B proteininin epilepsi patofizyolojisinde önemli olabileceğini rapor etmişlerdir.

Steinhoff ve arkadaşları (115) çalışmalarında temporal lob epilepsili hastalarda yüksek BOS S-100B seviyelerinin varlığını göstermişlerdir. Lu ve arkadaşları (113) yaptıkları çalışmalarında MTLLE'li hastaların kontrollerle karşılaştırıldığında artmış serum S-100B

protein düzeylerine sahip olduklarını bildirerek bu sonucu desteklemişlerdir. Lu ve arkadaşları (113) çalışmalarında artmış S-100B protein düzeyinin epilepsinin şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişler ve hipokampal sklerozu olan MTLE olgularının, hipokampal sklerozu olmayan MTLE olgularından daha yüksek oranda serum S-100B düzeyine sahip olduklarını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmalarla uyumlu olarak, Palmio ve arkadaşları (127) TLE hasta grubu ve extratemporal lob epilepsi (XTLE) hasta grubunda serum S-100B düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır. Bu çalışmada, epileptik nöbet sonrasında TLE grubunda serum S-100B düzeyi önemli derecede artmış bulunurken, XTLE grubunda S-100B düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Portela ve arkadaşları (128) parsiyel epilepsili hastalarda serum S-100B protein düzeylerinin normal olduğunu rapor etmişlerdir. Leutmezer ve arkadaşları da (129) temporal lob epilepsi tanısı ile takip edilen 10 hastada epileptik nöbet sonrasında 0. dakika, 30. dakika, 3, 6, 12 ve 24. saatler de serum S-100 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, farklı zamanlarda ölçülen serum S-100 düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır.

Büttner ve arkadaşlarının (130) ilk tonik klonik nöbet sonrası hastaların nöron spesifik enolaz (NSE) ve S-100 düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında NSE düzeylerini kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulmuşlardır. Buna rağmen, S-100 değerlerinde bir farklılık gözlemlenmemişlerdir.

Dirençli epilepsi tanısı alan hastalarda nöronal hasar varlığının değerlendirilmesinde periferik bir belirleyici olarak S100B proteininin değerinin olup olmadığını tespit etmeyi amaçlayan çalışmamızda, farklı sayıda anti-epileptik ilaç kullanan epileptik hastalar arasında serum S-100B düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi ($P>0.05$) (Tablo 8).

Çalışmamızda, epilepsi hastalarında erkek ve kız cinsiyetler arasında istatistiksel olarak S-100B düzeyleri bakımından bir farklılık gözlenmedi ($P>0.05$) (Tablo 9).

Mevcut çalışmamızda, epilepsi hastaları ile kontrol grubunda serum S100B düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi (Tablo 5) (Şekil 3). Ayrıca, dirençli epilepsi hasta grubumuzun bir bölümünü oluşturan parsiyel epilepsili hastaların serum S-100B düzeyleri ile jeneralize epilepsili hastaların ve kontrol grubunun serum S-100B düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulundu (Tablo 7). Çalışmamızda gözlemlediğimiz bu sonuç, hasta grubundaki serum S-100B düzeyi artışının büyük oranda temporal lob epilepsi hastalarından kaynaklandığını göstermiştir.

Dirençli nöbetlere sahip bir hasta grubunda yapılan bu çalışmanın sonuçları febril nöbetlerde daha önceden yapılmış çalışma sonuçlarını desteklememiştir. Çocukluk yaş grubunda febril nöbetlerin prognozunun iyi olması ve sıklıkla santral sinir sistemi hasarı oluşturmaması bunda etken olabilir. Erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda ise, ilk tonik klonik nöbet sonrası bakılan S-100B düzeyleri normal olarak bulunmuş, bununla birlikte temporal lob nöbetlerinde ise farklı sonuçlar bildirilmiştir (115,129,130). Kliniğimizde daha önce yapılan farklı bir çalışmamızda ise, temporal lob epilepsili çocuklarda hastaların serum S-100B düzeylerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu tarafımızdan tespit edilmişti (131).

S-100B proteininin serum yarılanma süresi kısadır ve yaklaşık olarak 25-113 dakikadır. Bu proteinin serumda yüksek oranda mevcut olması kan beyin bariyerinin bozulduğunu göstermektedir. S-100B proteininin artmış serum seviyesi hücre metabolizmasının aktivasyonuna ve nöronal hasara bağlıdır (132).

Çalışmamızda, hastaların serum örnekleri epileptik nöbetten yaklaşık 60 dakika sonra alındı. Mevcut çalışmada, dirençli parsiyel epilepsili hasta grubunda daha yüksek S-100B düzeyleri saptanmış olması, muhtemelen bu hastalarda artmış nöbet aktivitesine neden olan reaktif

astrozitozisle ilişkili olabilir (133,134). Bizim çalışmamız, özellikle artmış nöbet aktivitesi ile seyreden dirençli parsiyel epilepsi hastaları ile yüksek serum S-100B düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar dirençli epilepsili ocuk hastalarda interiktal serum S100B düzeylerinin beyin hasarının değerlendirilmesinde bir periferel belirleyici olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.
2. Epilepsi hastalarında erkek ve kız cinsiyetler arasında istatistiksel olarak S-100B düzeyleri bakımından bir farklılık gözlenmedi.
3. Farklı sayıda antiepileptik ilaç kullanan epileptik hastalar arasında S-100B düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi.
4. Serum S-100B protein düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
5. Parsiyel epilepsiler ve jeneralize epilepsiler arasında S-100B düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulundu.
6. Dirençli epilepsi hasta grubunda artmış serum S-100B protein seviyesinin gözlenmesinin nöronal hasarı gösteren bir bulgu olabileceği düşünüldü.
7. Çalışmamızda, dirençli epilepsi tanısı alan hastalarda serum S-100B protein düzeylerinin beyin hasar varlığının değerlendirilmesinde kolay ölçülebilen ve erken prognostik değere sahip bir biyokimyasal belirleyici olabileceğine dikkat çekilmek istendi.

7.KAYNAKLAR

1. Durá TT, Yoldi ME, Gallinas VF. Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. *An Pediatr* 2007;67:37-43.
2. Engel J JR. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia; F.A. davis Company, 1989;536.
3. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol*. 2001;24:276-82.
4. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997 ;38:1275-82.
5. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN: Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise “Al-Qanun fial-Tibb” (The Canons of Medicine). *Neurosurgery* 2003; 52:1449–53.
6. Basagaoglu I, Karaca S, Salihoglu Z. Anesthesia techniques in the fifteenth century by Serafeddin Sabuncuoglu. *Anesth Analg*. 2006;102:28-29.
7. Asadi-Pooya AA, Ghaffari A. Do patients with epilepsy believe they need specific dietary restrictions? *Epilepsy Behav* 2004;5:945-8.
8. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum 'on the sacred disease'. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad*. 1998;28:111-8.
9. Cerić I, Mehić-Basara N. Ibn Sina--psychology and psychological disorders. *Med Arh* 1997;51:21-3.
10. Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St. Andrews Med Crad Assoc* 1870; 3:1-45.
11. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.1st report. *Arch Psychiat. Nervenkr*. 1929;87:527-70.

12. Gibbs FA, Lennox WC, Cibbs EL. The electro-encephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 1936; 36:1225-35.
13. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.* Boston, Mass: Little, Brown, 1954;320-8.
14. Lennox WG. In Lennox WG, Lennox MS, eds *Epilepsy and related disorders.* Vol 1 Boston: Little, Brown and Company. 532-74.
15. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 1950; 5: 626-44.
16. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;11: 102-13.
17. Gastaut H, Broughton R. *Epileptic seizures.* Charles C Thomas Publisher. Springfield IL 1972;128-35
18. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol.* 2007;62:112-120.
19. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia.* 2007;48:1652-63.
20. Rodriguez AJ. Pediatric sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7:342-47.
21. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:533-43.
22. DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:208-21.
23. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:409-18.

24. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:15-20.
25. Hirsch E. Childhood epilepsy syndromes with both focal and generalized seizures. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2005;181:52-6.
26. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3:421-30.
27. Wright NB. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. *Br J Radiol*. 2001;74:575-89.
28. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*. 2000;57:1689-92.
29. Schwartzkroin PA, Walsh CA. Cortical malformations and epilepsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6:268-80.
30. Thiele EA, Gonzalez-Heydrich J, Riviello JJ Jr. Epilepsy in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8:671-94.
31. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
32. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
33. Hirsch E. Childhood epilepsy syndromes with both focal and generalized seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005;181:52-6.
34. Mattson RH. Overview: Idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 2:2-6.
35. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, Takahashi I, Aso K, Maehara M. Benign infantile epilepsy with complex partial seizures. *J Clin Neurophysiol*. 1990;7:409-16.

36. Roger J, Rogawski P, Rogawski M. New antiepileptic drugs. From serendipity to rational discovery. *Epilepsia* 1992;33:1-6.
37. Browne TR. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology* 1998;51(suppl4):2-7.
38. Cramer JA, Fisher R, Ben-Mencehem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999;40:598-601.
39. O'Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001;19:289-391.
40. Dulac O. Use of antiepileptic drugs in children. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams. 2008;315-24.
41. Pellock JM, Montouris GD, Ramsay RE. New developments in the treatment of epilepsy. *CNS Spectr*. 2000;5(4 Suppl 2):1-8.
42. Wilfong AA. Monotherapy in children and infants. *Neurology*. 2007;69:17-22.
43. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9:353-362.
44. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.
45. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, Mai R, Nobili L, Sartori I, Tassi L, Citterio A, Colombo N, Bramerio M, Galli C, Castana L, Cardinale F. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*. 2008;49:65-72.
46. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:13-7.

47. Kim DY, Rho JM. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:113-20.
48. Fang PC, Chen YJ, Lee IC. Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2008;112-23.
49. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996 ;71:899-916.
50. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*. 2001;56:1445-52.
51. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 3:14-27.
52. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system, *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1965; 19: 739– 44.
53. Kretsinger RH, Tolbert D, Nakayama S, Pearson W. The EF-hand, homologs and analogs, in: *Novel Calcium Binding Proteins*. Springer-Verlag. 1991; pp: 17 –37.
54. Donato R. S100 proteins. *Cell Calcium*. 1986; 7: 123–45.
55. Lee SC, Kim IG, Marekov LN, Okeefe EJ, Parry D, Steinert PM. The structure of human trichoyaline. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filament-associated (crosslinking) protein, *J. Biol. Chem*. 1993; 268: 12164–76.
56. Presland RB, Bassuk JA, Kimball JR, Dale BA, Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *J. Invest. Dermatol*. 1995; 104: 218–23.
57. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, McLeod W, Perrot LJ, White III CL, Araoz C. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci*. 1989; 86: 7611–615.

58. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1450: 191 – 231.
59. Pozdnyakov N, Margulis, A. Sitaramayya. Identification of effector binding sites of S100B studies with guanylate cyclase and p80, a retinal phosphoprotein. *Biochemistry*. 1998; 37: 10701–8.
60. Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S100B inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca²⁺-dependent manner. *Protein Sci*. 1998; 7: 794–8.
61. Albert KA, Wu WCS, Nairn AC, Greengard P. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci*. 1984; 81: 3622–5.
62. Scotto C, Deloulme DJ, Rousseau D, Chambaz E, Baudier J. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol*. 1998; 18: 4272– 81.
63. Zimmer DB, Van Eldik LJ. Identification of a molecular target for the calciummodulated protein S100: fructose- 1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem*. 1986; 261: 11424–8.
64. Xiong Z, O’Hanlon D, Becker DL, Roder J, MacDonald JF, Marks A. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp Cell Res*. 2000; 257: 281–9.
65. Donato R. Calcium-sensitivity of brain microtubule proteins in the presence of S100 proteins. *Cell Calcium* 1985; 6: 343–61.

66. Sorci G, Agneletti AL, Donato R. Effects of S100A1 and S100B on microtubule stability. An in vitro study using triton-cytoskeletons from astrocyte and myoblast cell lines. *Neuroscience*. 2000; 99: 773–83.
67. Rustandi RR, Baldisseri DM, Weber DM. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B. *Nat Struct Biol*. 2000; 7: 570–4.
68. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001; 33: 131–42.
69. Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cells. *Biol Chem*. 1992; 267: 9689–94.
70. Gazzolo D, Bruschetini M, Lituania M, Serra G, Santini P, Michetti F. Levels of S100B protein are higher in mature human milk than in colostrum and milk- formulae milks. *Clin Nutr*. 2004; 23: 23–6.
71. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschetini M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, Gazzolo D. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics*. 2006; 118: e747–54.
72. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschetini M, Kornacka M, Lituania M, Majewska U, Serra G, Michetti F. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic- ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants. *Crit Care Med*. 2004; 32: 131–6.
73. Kligman D, Marshak DR. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 7136–9.

74. Winningham-Major F, Staecker JL, Barger SW, Coats S, Van Eldik LJ. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol.* 1989; 109: 3036–71.
75. Van Eldik LJ, Christie-Pope B, Bolin LM, Shooter EM, Whetsell EM. Neurotrophic activity of S100 in cultured dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain Res.* 1991; 542: 280–5.
76. Ueda S, Leonardi UTK, Bell J, Azmitia AC. Serotonergic sprouting into transplanted C-6 gliomas is blocked by S100 antisense gene. *Mol Brain Res.* 1995; 29: 365–8.
77. Barger SW, Van Eldik LJ, Mattson MP. S100 protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res.* 1995; 677: 167–70.
78. Iwasaki Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci.* 1997; 151: 7–12.
79. Haglid KG, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielsen N. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain Res.* 1997; 753: 196–201.
80. O'Dowd BS, Zhao WQ, Ng KT, Ribinson SR. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol. Learning Memory* 1997; 67: 197–206.
81. Ciccarelli R, Di Iorio P, V. Bruno, G. Battaglia, I.D'Alimonte, M. D'Onofrio, F. Nicoletti, F. Caciagli. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropicglutamate

- receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999; 27: 275–81.
82. Alexanian AR, Bamburg JR. Neuronal survival activity of S100B is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF- κ B, *FASEB J*. 1999; 13: 1611–20.
83. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem*. 2000; 275: 96–105.
84. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992; 267: 14998–04.
85. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, Avila C, Kambham A, A.Bierhaus, P. Nawroth, M.F. Neurath, T. Slattery, D. Beach, J. McClary, M. Nagashima, J.Morser, D. Stern, A.M. Schmidt. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999; 97: 889–901.
86. Novitskaya V, Grigorian M, Kriajevska M, Tarabykina S, Bronstein I, Berezin V, Bock E, Lukanidin E. Oligomeric forms of the metastasis related Mts1 (S100A4) protein, stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. *J Biol Chem*. 2000; 275: 41278–86.
87. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 3554–8.

88. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, McLeod W, Perrot LJ, Araoz C. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 7611–5.
89. Griffin SWT, Yeralan O, Sheng JG, Boop JA, Mrak RA, Rovnaghi CR, Burnett BA, Feokistova A, Van Eldik LJ. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100B in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem*. 1995; 65: 228–33.
90. Sheng JG, Mrak RE, Griffin SWT. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 microglia and S100 astrocytes with neurofibrillary tangle stage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56: 285–90.
91. Pen LA, Brecher CW, Marshak DR. Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 118–26.
92. Barger SW, Liu L, Mrak RE, Griffin WST. S100b induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J Neurochem*. 2000; 74: 143–50.
93. Mariggio MA, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fano G. The brain protein S100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience*. 1994; 60: 29–35.
94. Fulle S, Pietrangelo T, Mariggio MA, Lorenzon P, Racanicchi L, Mozrzymas J, Guarnieri S, Zucconi-Grassi G, Fano G. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca²⁺ binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp Physiol*. 2000; 85: 243–53.
95. Adami C, Sorci G, Blasi G, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001; 33: 131–42.

96. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J BioChem Cell Biol.* 2001; 33: 637–68.
97. Wainwright MS, Craft JM, Griffin WS, Marks A, Pineda J, Padgett KR, Van Eldik LJ. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2004; 56: 61-7.
98. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Lituania M, Marras M, Bruschetti M, Bruschetti P, Frulio R, Michetti F, Petraglia F, Florio P. High maternal blood S100B concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and intraventricular hemorrhage. *Clin Chem.* 2006; 52: 819-26.
99. Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxicischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502-6.
100. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem.* 2002; 48: 2097-104.
101. Tskitishvili E, Komoto Y, Tema-Asano K, Hayashi S, Kinugasa Y, Tsubouchi H, Song M, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y. S100B protein expression in the amnion and amniotic fluid in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 755-61.
102. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, Gazzolo D. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics.* 2006; 118: e747-54.

103. Schulpis KH, Kariyannis C, Papassotiriou I. Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004; 37: 76-9.
104. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White III L, Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 7611-5.
105. Sheng JG, Mrazek RE, Griffin WS. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 α + microglia and S100 β + astrocytes with neurofibrillary tangle stages. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56: 285-90.
106. Griffin WST, Sheng JG, McKenzie JE, Royston MC, Gentleman SM, Brumback RA, Cork LC, Del Bigio MR, Roberts GW, Mrazek RE. Life-long overexpression of S100 β in Down's syndrome: implications for Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 1998; 19: 401-5.
107. Marks A, O'Hanlon D, Lei M, Percy ME, Becker LE. Accumulation of S100B mRNA and protein in cerebellum during infancy in Down syndrome and control subjects. *Mol Brain Res.* 1996; 36: 343-8.
108. Royston MC, McKenzie JE, Gentleman SM, Sheng JG, Mann DMA, Griffin WST, Mrazek RE. Overexpression of S100B in Down's syndrome: correlation with patients age and with β -amyloid deposition. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999; 25: 387-93.
109. Pena, LA, Brecher CW, Marshak DR. Beta amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100B in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res.* 1995; 34: 118-26.

110. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1508–11.
111. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001; 66: 89–93.
112. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Keller C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001; 44: 88–90.
113. Lu C, Li J, Sun W, Feng L, Li L, Liu A, et al. Elevated plasma S100B concentration is associated with mesial temporal lobe epilepsy in Han Chinese: a case-control study. *Neurosci Lett* 2010;484:139-42.
114. Portela LV, Tort AB, Walz R, Bianchin M, trevisol-bittencourt PC, Wille PR, et al. Interictal serum S100B levels in chronic neurocysticercosis and idiopathic epilepsy. *Acta Neurol scand* 2003;108:424-7.
115. Steinhoff B, TUMANI H, Otto M, Mursch K, Wiltfang J, Herrendorf G, et al. Cisternal S-100 protein and neuron-specific enolase are elevated and site-specific markers in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy res* 1999;36:75-82.
116. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, et al. (2003) Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 97: 2806–13.

117. Marchi N, Rasmussen PA, Kapural M, Fazio V, Cavaglia M, et al. (2003) Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci* 21: 109–21.
118. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in Brain Damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 614–32.
119. Green AJE, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor M.N. Increased S100B in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett.* 1997; 235: 5–8.
120. Mecocci P, Parnetti L, Romano G, Scarelli A, Chionne F, Cecchetti R, Polidori MC, Palumbo B, Cherubini A, Senin U. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neuroimmunol.* 1995; 57: 165–70.
121. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1999; 45: 1508–11.
122. Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Goncalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophr Res.* 2000; 43: 91–5.
123. Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR, André C, Grivicich I, Zanoni C, Fossá A, Gehrke JT, Pereira Jotz G, Kaufmann M, Simon D, Regner A. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 1234–42.

124. Atici Y, Alehan F, Sezer T, Tuygun N, Haberal A, Yazici AC, Karacan CD. Serum S100B levels in children with simple febrile seizures. *Seizure* 2012;21(3):175-7.
125. Mikkonen K, Pekkala N, Pokka T, Romner B, Uhari M, Rantala H. S100B proteins in febrile seizures. *Seizure* 2012;21(2):144-6.
126. Griffin WS, Yeralan O, Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Rovnaghi CR, Burnett BA, Feoktistova A, Van Eldik LJ. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100 beta in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem* 1995;65(1):228-33.
127. Palmio J, Keränen T, Alapirtti T, Hulkkonen J, Mäkinen R, Holm P, Suhonen J, Peltola J. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. *Epilepsy Res.* 2008;81(2-3):155-60.
128. Portela LV, Tort AB, Walz R, Bianchin M, trevisol-bittencourt PC, Wille PR, et al. Interictal serum S100B levels in chronic neurocysticercosis and idiopathic epilepsy. *Acta Neurol scand* 2003;108:424-7.
129. Leutmezer F, Wagner O, Baumgartner C. Serum S-100 protein is not a suitable seizure marker in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1172-74
130. Büttner T, Lack B, Jäger M, Wünsche W, Kuhn W, Müller T, Przuntek H, Postert T. Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures. *J Neurol* 1999;246(6):459-61.
131. Calik M, Abuhandan M, Sonmezler A, Kandemir H, Oz I, Taskin A, Selek S, Iscan A. Elevated serum S-100B levels in children with temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2012 Nov 9. pii: S1059-1311(12)00287-7. doi: 10.1016/j.seizure.2012.10.012. [Epub ahead of print]

132. Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, Marchese N, Lituania M, Mangraviti S, et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age-and sexrelated changes. *Clinical Chemistry* 2003;49:967–70.
133. Briellmann RS, Kalnins RM, Berkovic SF, Jackson GD. Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy: t2-weighted signal change reflects dentate gliosis. *Neurology* 2006;67:134-6.
134. Choi J, Nordli DR, Alden TD, DiPatri A, Laux L, Kelley K, et al. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *J. Neuroinflamm* 2009;6:38-9.

EK-1: Kontrol Grubu

Grup	Yaş	cinsiyet	S-100B Düzeyi
2	12	K	0.041
2	12	E	0.046
2	4	E	0.058
2	13	E	0.053
2	6	E	0.065
2	7	K	0.062
2	11	E	0.066
2	4	E	0.069
2	10	K	0.063
2	15	K	0.061
2	3	K	0.070
2	4	K	0.079
2	5	E	0.073
2	9	E	0.076
2	4	E	0.078
2	5	E	0.071
2	6	K	0.072
2	11	E	0.077
2	16	K	0.079
2	8	E	0.081
2	6	E	0.087
2	7	K	0.089
2	12	E	0.083
2	5	K	0.092
2	6	K	0.097

EK-2: Hasta Grubu

Grup	Yaş	Cinsiyet	S-100B Düzeyi	Nöbet Sıklığı/Ay	Süre/Yıl	İlaç Sayısı
1	9	E	0.089	6	6	3
1	7	E	0.083	10	8	2
1	3	K	0.081	20	3	2
1	5	E	0.085	8	5	2
1	6	E	0.086	6	5	3
1	16	E	0.082	25	3	2
1	6	K	0.109	10	3	2
1	5	K	0.100	20	4	2
1	5	K	0.102	5	5	2
1	6	E	0.106	6	3	2
1	6	E	0.109	8	4	2
1	3	E	0.101	10	5	3
1	7	K	0.100	10	7	3
1	12	E	0.105	20	4	2
1	9	E	0.109	15	5	2
1	7	E	0.102	20	7	2
1	4	K	0.118	6	2	2
1	6	E	0.114	8	4	2
1	8	E	0.096	10	5	3
1	10	E	0.111	20	5	3
1	15	K	0.110	8	8	4
1	6	KE	0.116	10	5	2
1	5	K	0.083	5	5	2
1	6	K	0.097	10	3	3
1	5	K	0.099	6	4	2
1	8	K	0.103	20	4	3
1	9	E	0.098	8	9	3
1	14	E	0.081	10	4	2
4	15	E	0.095	15	7	2
4	11	E	0.091	20	7	4
4	3	K	0.090	6	4	4
4	12	K	0.099	8	10	2