



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İDİOPATİK TİPİK ABSANSLI EPİLEPSİ SENDROMLARINDA SOMATOSENSORİYEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ

Dr. Merve Aşıkovalı Topcu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2021





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İDİOPATİK TİPİK ABSANSLI EPİLEPSİ SENDROMLARINDA SOMATOSENSORİYEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLERİN İNCELENMESİ

Dr. Merve Aşıkovalı Topcu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı:

Dr. Reyhan Sürmeli

İSTANBUL – 2021

İçindekiler

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR ii

TABLOLAR LİSTESİ iii

ŞEKİLLER LİSTESİ iv

ÖZET v

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) vi

1 GİRİŞ VE AMAÇ 1

2 GENEL BİLGİLER 3

2.1 Epilepsi Tanımı ve Epidemiyolojisi 3

2.2 Epilepsi Etiyolojisi 4

2.3 Epilepsi Sınıflandırılması 5

2.4 Epilepsi Sendromları 7

2.5 Absanslı Epilepsi sendromları 8

2.6 Absans Nöbetlerinin Patofizyolojisi 9

2.7 Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyeller 13

3 MATERYAL VE METOD 17

3.1 Olguların Seçimi ve Gruplandırılması 17

3.2 Elektrofizyolojik İncelemeler 18

3.3 İstatistiksel Değerlendirme 18

4 BULGULAR 19

5 TARTIŞMA 29

6 KAYNAKLAR 34

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince tıp sanatını icra etmede bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde büyük katkıları olan Prof. Dr. Ayşe Destînâ Yalçın ve Doç. Dr. Nevin Kuloğlu Pazarcı'ya;

Tezimin oluşturulması sırasında destek ve yardımını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Reyhan Sürmeli'ye,

Uzmanlık eğitimimde bana bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı veren kliniğimizin tüm uzman doktorlarına,

Zorlu asistanlık eğitimim süresince zor zamanlarımda yanımda olan, bana her zaman destek olan ve çok keyifli zamanlar paylaştığım değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Feyza Yıldırım Taşğın, Uzm. Dr. Leyla Masimova, Asst. Dr. Emine Yılmaz'a,

Aynı klinikte görev yaptığım asistan arkadaşlarım Dr. Ümit Saylık, Dr. Nedim Aybakan, Dr. Eda Özsezen, Dr. Nisa Avcı, Dr. Esra Kargın'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servis hemşirelerimize, sekreterimize ve tüm personelimize,

EMG laboratuvarında çalıştığım süre zarfında, sabırla ve ilgiyle yardımlarını esirgemeyen elektrofizyoloji teknisyeni Songül Altan'a,

Tezime gönüllü olarak katılarak katkıda bulunmuş tüm hastalara ve gönüllü bireylere,

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgilerini ve desteklerini gördüğüm aileme ve sevgili eşime

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Merve Aşıkovalı Topcu

KISALTMALAR

BOLD	Bold Oxygen Level Dependent
ÇÇAE	Çocukluk Çağı Absans Epilepsi
DMN	Default Mode Network
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromiyografi
Fmrg	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	Gamma-aminobutirik asit
GAERS	The Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg
Hz	Hertz
ILAE	The International Leage Against Epilepsy
İJE	İdiopatik Jeneralize Epilepsi
İTAES	İdiopatik Tipik Absanslı Epilepsi Sendromu
JAE	Juvenil Absans Epilepsi
JME	Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTKN	Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
SUP	Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyel
TA	Tipik Absans
UP	Uyandırılmış Potansiyel
VPA	Valproik Asit

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Demografik özellikler

Tablo 2: İTAES ve kontrol gruplarının sol ve sağ P25 ve N20 latans değerleri

Tablo 3: İTAES ve kontrol gruplarının sol ve sağ median P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri

Tablo 4: İTAES grubunda ilaç kullanımına göre ortalama P25 ve N20 latans değerleri

Tablo 5: İTAES grubunda ilaç kullanımına göre ortalama P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri

Tablo 6: İTAES grubunda nöbet tipine göre ortalama P25 ve N20 latans değerleri

Tablo 7: İTAES grubunda nöbet tipine göre ortalama P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: ILAE 2017 Epilepsilerin Sınıflandırılması

Şekil 2: ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması - Genişletilmiş Versiyon

Şekil 3: Absans Epilepsi Patofizyolojisindeki Teoriler

Şekil 4: Median SUP

Şekil 5: İTAES ve Kontrol Grubunun P25-N35 Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 6: İTAES ve Kontrol Grubunun N20-P25 Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılması

ÖZET

AMAÇ

İlk kez 1705 yılında Poupart tarafından tanımlanan farkındalığın ortadan kalktığı, hareketlerde duraklamanın gözlendiği ve bilinç kaybı ile karakterize olan absans nöbetlerinin patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Biz bu çalışmada, EEG incelemelerinde 3 Hz frekanslı jeneralize diken yavaş dalga aktiviteleri gözlenen İdiopatik Tipik Absanslı Epilepsi Sendromu (İTAES) tanılı hastalarda Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyel (SUP) bulguları ile Merkezi Sinir Sistemi'nin (MSS) etkilenme düzeyinin objektif olarak gösterilmesini amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya İTAES tanılı 20 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların, sağ ve sol median sinir uyarımı ile SUP yanıtları kayıt edildi. Yanıtların amplitüd ve latans değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR

İTAES grubunda iki yanlı P25-N35 ve N20-P25 amplitüd ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ancak İTAES grubunda iki yanlı P25 ve N20 latans değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İTAES grubunda ilaç kullanıma ve nöbet tipine göre amplitüd ve latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ

Bizim çalışmamızdaki bu bulgular, İTAES hastalarında gözlenen amplitüd artışının kortikal aşırı uyarılabilirliğin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, absans, somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

AIM

Absence seizures, first described by Poupart in 1705, are characterized by different degree of impairment of consciousness, interruption of ongoing activity and staring. Their pathophysiology is not fully clarified. In this study we aimed to demonstrate the level of Central Nerve System (CNS) involvement with help of Somatosensoriel Evoked Potentials (SEP) in patients with diagnosis of Idiopathic Epilepsy Syndrome with Typical Absences (ESTA) who had generalized 3 Hz spike-slow wave discharges in their EEG's.

MATERIALS AND METHODS

Twenty patients with ESTA and 20 healthy volunteers were included in this study. Right and left median nerve stimulation and SEP responses were recorded in all participants. The amplitude and latency values of the responses of both groups were compared.

RESULTS

Bilateral P25-N35 and N20-P25 amplitude measurements were found to be significantly higher in ESTA patients compared to the control group. However there was no statistically significant difference in bilateral P25 and N20 latency values in both groups. There was no statistically significant difference of amplitude and latency values in patients using different antiseizure drugs and having different seizure types.

CONCLUSION

Our findings suggest that increase of SEP-amplitude in patients with absences can be interpreted as an indicator of cortical hyperexcitability.

Keywords: epilepsy, absence, somatosensory evoked potential

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi beyindeki nöronal hücrelerin artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan tekrarlayan, kendini sınırlayıcı, anormal elektriksel deşarjların neden olduğu geçici bir beyin disfonksiyonudur (1). Klinik özellikleri beyindeki ilgili spesifik bölgeye, beyinde kapsadığı alana, motor, duysal, algılama ve otonomik fonksiyonlar veya bunların bazı kombinasyonlarındaki değişikliklere bağlıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2010 Küresel Hastalık Yükü araştırması, epilepsiyi, engelliliğe göre ayarlanmış, yaşam yılları açısından dünya çapında en ağır ikinci nörolojik bozukluk olarak sıralamaktadır (2). Tüm dünyada yaklaşık 50 milyon kişi epilepsiden etkilenmiştir (3). Bu çeşitlilik her ne kadar çoğu olguda idiopatik veya kriptojenik olarak sınıflansa da muhtemelen epilepsinin birçok altta yatan nedene ve patofizyolojik mekanizmalara bağlı olabileceğini yansıtır. Epilepsi fenomenlerini anlamak, rasyonel bir inceleme alanı geliştirmek, ne kadar süre ile tedavi edilebileceğine karar vermek ve uygun antiepileptik ilacı seçmek amacı ile epilepsi sendromlarının doğru şekilde sınıflandırılması gerekir. İlk kez 1964 yılında uluslarası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. Uluslararası epilepsi ile savaş derneği " The International Leage Against Epilepsy" (ILAE) tarafından 2017'de revize edilmiş sınıflamayı temel alarak nöbet tiplerinin yeni bir sınıflandırmasını düzenlemiştir. Absans nöbetleri jeneralize başlangıçlı non-motor grupta yer almaktadır.

Tipik Absans (TA) nöbetleri, ani başlayan ve süresi saniyelerle sınırlı, genellikle bir dakikayı aşmayan, kendiliğinden sonlanan, paroksismal bilinç kaybı atakları ve Elektroensefalografi'de (EEG) iki taraflı, senkron, simetrik, 3–4 Hertz (Hz) (>2.5 Hz) diken yavaş dalga deşarjlarının görülmesi ile karakterize jeneralize nöbetlerdir. Başlangıçta iyi huylu bir sendrom olarak kabul edilse de, absans nöbetleri sırasında hafif motor belirtilerin de eşlik etmesi nedeniyle, hem iktal hem de interiktal dönemde bilişsel bozukluklar olabileceği görülmüştür (4, 5). Genellikle çocukluk çağında veya adölesan dönemde başlamasına rağmen, %15 oranında erişkinlik döneminde de görülür.

Uyandırılmış Potansiyel (UP) ise bir dış uyarana karşı MSS'nin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişim olarak tanımlanabilir ve başlıca duyu yollarının fonksiyonlarını değerlendiren elektronörofizyolojik incelemedir.

Biz bu çalışmada kliniğimizde, klinik ve EEG bulguları incelenerek İTAES tanısı ile takip edilen hastalarda SUP incelenmesi ile MSS'nin etkilenim düzeyini araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Epilepsinin ilk bilimsel tanımlamasın 1889 yılında John Huglins Jackson "sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı" olarak yapmıştır. 1929'da Berger'in EEG keşfi ile Jackson'un hipotezi desteklenmiştir ve epilepsi nöbetlerinin gri maddenin artmış deşarjları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Epilepsi kelimesi; kavramak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelen Yunanca bir sözcüktür. "Epi" üstünden, "lipsis" tutmak, tutup sarsmak kelimelerinden türemiştir. Buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan "seizure" kelimesi tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki "to seizure" fiilinden gelişmiştir (6). Epilepsi beyindeki çeşitli nedenlerle ortaya çıkan anormal, aşırı ve eş zamanlı nöronal aktiviteye bağlı olarak belirti veya semptomların geçici olarak ortaya çıkması ve bununla ilişkili nöbetlerle karakterize bir hastalıktır (7). ILAE 2005'te epilepsi nöbetini, beyindeki nöronların aşırı ve eş zamanlı aktivitesine bağlı geçici belirti ve/veya bulgu olarak; epilepsiyi ise bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile birlikte epileptik nöbetlere neden olabilen bir beyin bozukluğu şeklinde tanımlamıştır (8). Epilepsi hastalığı, epilepsi nöbetinin spontan olarak en az 2 kez tekrarlaması (ya da tekrarlama eğiliminde olması) olarak; epilepsi sendromu ise belli bir klinik bozukluğu tanımlayan, klinik ve elektrografik bulgu-semptomlar kompleksi olarak ifade edilebilir. Her sendrom, nöbetlerin başlangıç yaşı, nöbet tipleri, EEG paternleri, prognoz ve etiyoloji açısından kendine özgü özellikler içerir (9).

Epilepsi insidansı ve prevalansı toplumlara göre değişiklik gösteren sınıflandırma, teşhis ve olgu araştırmalarındaki metodların farklılığından dolayı birçok ülkenin çalışmasında değişik sonuçlar saptanabilir. Epilepsinin gelişmiş ülkelerde insidansı 20-70/100.000 arasında değişmektedir. DSÖ protokolü ile yapılan epilepsi prevalans çalışmalarında gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansının 6/1000 ve gelişmekte olan ülkelerde ise bu oranın ortalama 18.5/1000 olduğu bildirilmektedir (10). Türkiye'de epilepsi insidans ve prevalansını belirlemeye yönelik sınırlı sayıda çalışmayı göz önünde bulundurarak ülkemizde epilepsi prevalansının 8-17/1000 arasında olduğu ifade edilmiştir (11).

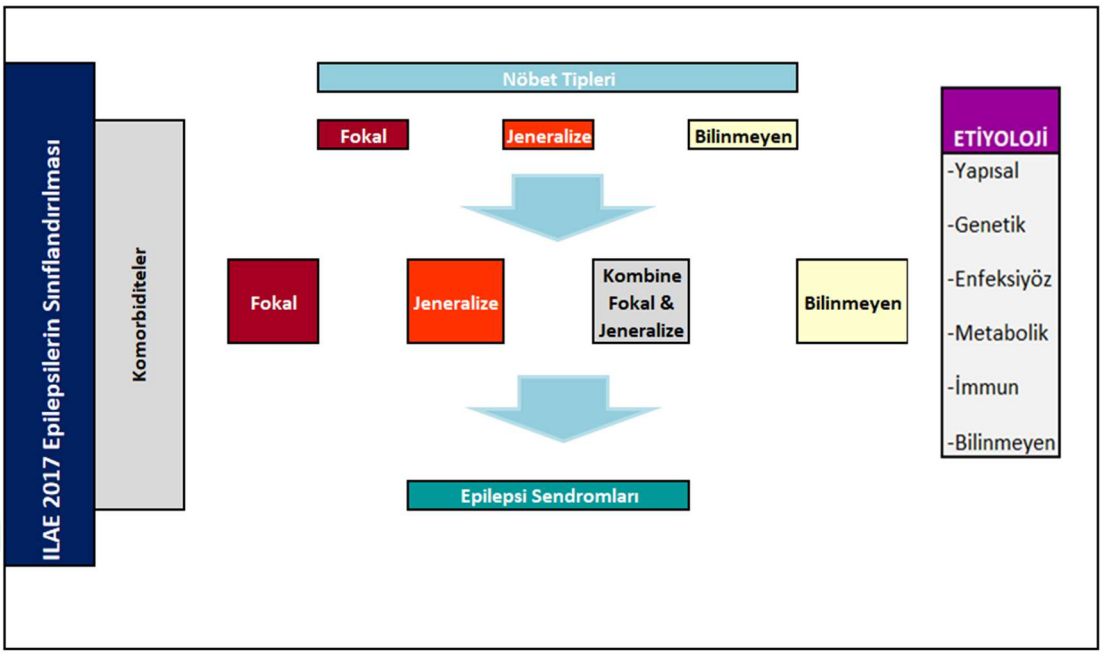
2.2 Epilepsi Etiyolojisi

ILAE tarafından 2017 yılında epilepsi etiyolojik tipleri 'yapısal, genetik, infeksiyöz, metabolik, immün, bilinmeyen' olarak 6 grupta sınıflandırılmıştır. Aynı hasta birden çok etiyolojiye sahip olabilmektedir. Örneğin, tüberosklerozlu bir hasta hem yapısal hem de genetik bir etiyolojiye sahiptir; yapısal etiyoloji epilepsi cerrahisi için kritik iken genetik etiyoloji, genetik danışma ve mTOR inhibitörleri gibi yeni tedavilerin dikkate alınması için önemlidir. Yapısal bir etiyoloji, görüntüleme bulguları ile birlikte elektro-klinik değerlendirmenin, hastanın nöbetlerinin olası nedeninin görüntüleme anormalliği olduğuna dair makul bir sonuca yol açtığı yapısal nörogörüntülemede görülebilen anormallikleri ifade eder. Yapısal lezyonun belirlenmesi, spesifik epilepsi protokolleri kullanılarak uygun Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmaları gerektirir (12). Yapısal bir anormalliğin altında yatan neden genetik, edinilmiş veya her ikisi de olabilir. Örneğin, polimikrogiri, GPR56 gibi genlerdeki mutasyonlara sekonder olabilir veya rahim içi sitomegalovirüs enfeksiyonuna sekonder olarak edinilmiş olabilir (13). Genetik epilepsi kavramı, doğrudan nöbetlerin temel semptomu olduğu bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyondan kaynaklanmasını ifade eder. Genetik kavramı kalıtsal ile eş anlamlı değildir. Birçok epilepside artan sayıda denovo mutasyon tanımlanmaktadır. Enfeksiyöz etiyoloji kavramı, doğrudan nöbetlerin temel semptomu olduğu bilinen bir enfeksiyondan kaynaklanmasıdır. Menenjit veya ensefalit gibi akut enfeksiyon durumunda meydana gelen nöbetleri kapsayabildiği gibi, postenfeksiyöz veya konjenital enfeksiyöz durumlarında gelişebilen beyin hasarı sonrasında ortaya çıkan nöbetler için de kullanılır. Metabolik epilepsi kavramı, hastalığın temel semptomunun nöbet olduğu ve bu nöbetin bilinen veya varsayılan bir metabolik bozukluktan kaynaklanmasıdır. Metabolik epilepsilerin büyük çoğunluğunun genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir. İmmün epilepsi kavramı, otoimmün aracılı merkezi sinir sistemi inflamasyonunun kanıtlarının olması durumunda tanımlanabilir. Antikor testlerine erişimin daha fazla olmasıyla immün epilepsi teşhisi günümüzde gittikçe artmaktadır.

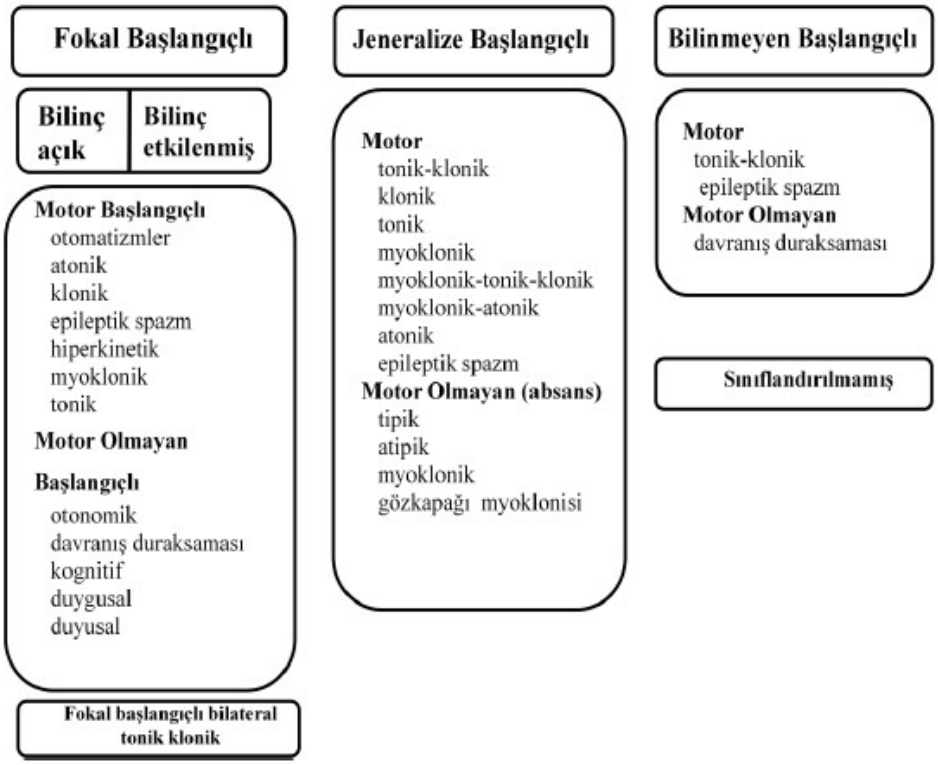
2.3 Epilepsi Sınıflandırılması

ILAE 1985 ve 1989 yıllarında elde edilen yeni bilgiler ışığında 'Epilepsi ve Epileptik Sendromlarının Sınıflandırlması'nı oluşturmuştur (14). ILAE'nin 1989 yılındaki sınıflaması epilepsinin temel belirtisi olan nöbetler dışında nöbet tipi, etiyolojisi, anatomisi, başlangıcı, kolaylaştırıcı etkenler, günlük ritmi ve prognozu gibi unsurları da içermektedir (15). Bu sınıflamalara göre; idiopatik epilepsi; genetik olduğu öngörülen, yapısal bir beyin lezyonu veya nörolojik bulgu ve belirti olmaksızın ortaya çıkan epilepsilere denir. Semptomatik epilepsi; epileptik nöbetlere bir ya da daha çok yapısal beyin lezyonunun yol açtığı bir sendromdur. Kriptojenik epilepsi; semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilerdir (9).

Epilepsi terminolojisi ve sınıflandırması, sırasıyla 2001, 2006, 2010 ve 2017 yıllarında en son bilgi birikimleri doğrultusunda güncellenmiş sınıflama önerileri ile 1989 sınıflandırmasının yerini alarak önemli bir değişikliğe uğramıştır (Şekil 1 ve Şekil 2) (9, 16). Bu güncelleme, antinöbet tedavilerin araştırılması ve geliştirilmesini uygulanabilir kılarken bilimsel ilerlemeyi ve klinisyenler için uygun bir klinik iletişim oluşturmayı amaçlamıştır. Sınıflandırma artık etiyolojik faktörlerle birlikte (ör. yapısal, genetik, enfektif, metabolik, immun ve bilinmeyen) ele alınan üç adımlı bir sistem üzerinden işlemektedir. İlk adım nöbet tipini tanımlamaktır (fokal, jeneralize ve bilinmeyen). Daha sonra ikinci adım epilepsi tipini teşhis etmektir (fokal, jeneralize, kombine jeneralize ve fokal, bilinmeyen) ve son adım nöbet tipi, görüntüleme ve EEG özellikleri ile tanımlanmış epilepsi sendromlarından birinin konulup konulmayacağıdır. Bununla birlikte bir epilepsi sendromu birden fazla nöbet türünü içerebilir.



Şekil 1: ILAE 2017 Epilepsilerin Sınıflandırılması



Şekil 2: ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması - Genişletilmiş Versiyon

ILAE 1981 ve 2017 sınıflaması arasındaki farklar:

1- Parsiyel terimi yerine ‘’fokal ‘’ terimi kullanılmıştır.
2- Nöbet tipleri fokal, jeneralize, bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır.
3- Bilinç durumu (farkındalık), fokal nöbet sınıflamasında kullanılmıştır.
4- Diskognitif, basit parsiyel, kompleks parsiyel, psişik ve sekonder jeneralize terimleri kullanımdan kalkmıştır.
5- Yeni fokal nöbet tipleri; otomatizmalar, otonom, davranış duraksaması, duygusal, hiperkinetik, duyusal ve fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik olarak belirlenmiştir. Atonik, klonik, epileptik spazmlar, miyoklonik ve tonik nöbetler fokal veya jeneralize olabilir.
6- Yeni jeneralize nöbet tipleri; gözkapağı miyoklonili absans, miyoklonik absans, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik ve epileptik spazmı içermektedir.

2.4 Epilepsi Sendromları

Jeneralize epileptik sendromların etiyolojisi ve şiddeti değişkendir. Çoğunda genetik bir temelin olduğu düşünülmektedir. Belli bir sendromda genellikle tek bir nöbet tipi baskındır, ancak birkaç değişik nöbet tipi görülebilir.

ILAE sınıflamasına göre İdiopatik Jeneralize Epilepsiler (İJE) başlığı altında incelenen sendromların başlıcaları şunlardır;

1) Selim ailesel yenidoğan konvülzüyonları
2) Selim yenidoğan konvülzüyonları
3) Çocukluk çağı selim miyoklonik epilepsi
4) Çocukluk çağı absans epilepsisi
5) Juvenil absans epilepsisi
6) Juvenil miyoklonik epilepsi
7) Uyanırken gelen JK nöbetleri
8) Miyoklonik absanslı epilepsi
9) Febril nöbet artı jeneralize epilepsi
10) Diğer jeneralize idiopatik epilepsiler
11) Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

İdiopatik jeneralize epilepsilerin içinde en sık görülenler; Çocukluk Çağı Absans Epilepsi (ÇÇAE), Jüvenil Absans Epilepsi (JAE) ve Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (JME) sendromlarıdır (17, 18). İJE'nin EEG bulguları normal bir zemin aktivitesi üzerinde beliren jeneralize diken yavaş dalga deşarjları ile karakterizedir.

2.5 Absanslı Epilepsi Sendromları

Absans tipi nöbetler ilk kez 1705 yılında Poupart tarafından tanımlanmıştır. 1989 yılında ILAE'nin aynı komisyonu, idiopatik epilepsileri başlangıç yaşına göre gruplandırmış ve TA nöbetleri ile seyreden epilepsilerin heterojen olduğunu kabul etmiştir (14). Epilepsi hastalığına sahip çocuklardaki nöbetlerin yaklaşık %10'ununu TA nöbetleri oluşturur (19).

Absans nöbetleri dört farklı klinik alt grupta incelenir: tipik ve atipik absans ve ILAE 2017 de eklenen göz kapağı miyoklonusu ve miyoklonik absans nöbetler. EEG'deki tipik absanslar, 3 ila 30 saniye uzunluğunda 3 Hz jeneralize diken yavaş dalga kompleksleri olarak görünür. EEG'deki atipik absanslar, nöbetlerin başlangıç ve sonlanması tipik absanslar kadar ani değildir. Ayrıca daha uzun süreli ve daha düşük amplitüd ile daha yavaş jeneralize diken yavaş dalga komplekslerini (1.5-2.5 Hz) içerirler. Genellikle atipik absans epilepside EEG incelemesinde zemin aktivitesi yavaştır ve nöbetler tedaviye dirençlidir (20).

ÇÇAE sendromu, 4 ile 10'lu yaşları arasında görülür ve en sık olarak 5-7 yaşları arasındadır (21, 22). En yaygın pediatrik epilepsi sendromu olarak kabul edilen ÇÇAE'de çocukların %10-17'sine tanı konulmaktadır (23). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır. ÇÇAE'de %15-44 oranında pozitif aile öyküsü vardır (24). Hastalarda nöbetler günde birkaç kez olabileceği gibi günde yüzlerce kez olabilen değişken sayıda gözlenebilir. Nöbetler hastada aniden başlayan tüm mental aktivitenin durması, cevapsız kalması ve kısa süre sonra hastanın kaldığı yerden devam etmesi şeklinde gerçekleşir. Oral otomatizmalar uzun süren nöbetlerde veya hiperventilasyon ile ortaya çıkabilir. Nöbet süresi ortalama 10 saniyedir. Uyarıcı ajan, uyanıklık durumu, uyku deprivasyonu, kullanılan ilaçlar ve kişisel faktörler nöbet sürelerini etkilemektedir (21).

Absans nöbetlerin yanı sıra hastaların %40'ında ilerleyen dönemlerde Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler (JTKN) görülebilmektedir (25). ÇÇAE'li çocukların nörolojik muayenesi normaldir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde remisyon gözlenmektedir (26). Nöbetlerin dört

yaş altında veya 10 yaşın üstünde başlaması, atipik EEG bulgularının varlığı, tipik absans nöbetlerine miyoklonik atımların eşlik etmesi, göz kapağı veya perioral miyokoniler, absans nöbetine eşlik eden JTKN gözlenmesi ve fotosensitivite varlığı kötü prognoz lehine değerlendirilmektedir (27).

JAE için ise başlangıç yaşı yaklaşık 12 yıldır. Erişkin epilepsili hastaların %2-3'ünü, idiopatik jeneralize epilepsilerin ise %8-10'unu oluştururlar. JAE'li hastalar için, JTKN absanslara sıklıkla eşlik edebilir ve vakaların yaklaşık %80'inde JTKN bildirilmiştir (28). Kadınlar ve erkekler aynı sıklıkta etkilenmektedir. JAE'de görülen absans nöbetleri fenomenolojik olarak ÇÇAE nöbetlerinden farklı değildir fakat klinik olarak daha az sıklıkta görülürler ve şuurdaki bozulma daha az ciddi düzeyde olmaktadır. Karakteristik olarak dalma nöbetleri daha az sıklıkta meydana gelir, ancak ÇÇAE'den daha uzun sürme eğilimindedir. Otomatizmalar sıktır ve hafif göz kapağı miyoklonileri ile birliktedir ve sıklıkla absans nöbetleri sırasında görülürler. Uyku deprivasyonu, yorgunluk, alkol, heyecanlanma tek başına ya da birlikte JTKN'ler için presipitan faktörlerdir. JAE'li hastalar normal nörolojik muayene ve normal zekaya sahiptirler. Yaşla birlikte absans nöbet sıklığı azalma eğilimindedir. JAE hastaların birinci derece akrabalarının %27-35'inde epilepsi hikayesi vardır (29). JAE erişkin yaşta da devam edebilir, tam remisyon şansı ÇÇAE'de olduğu gibi yüksek değildir (30).

2.6 Absans Nöbetlerinin Patofizyolojisi

Epilepsi oluşumundan sorumlu hücresel mekanizmalar günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Epilepsi türlerine göre farklı mekanizmalar sorumlu tutulmakla birlikte artmış nöronal uyarılabilirlik ve eş zamanlı deşarjlar ortak özelliklerdendir. Hastalık kaynağı tam olarak belirlenemeyen idiopatik grup içinde olan absans epilepsinin ortaya çıkışındaki kaynağın talamusun ventrobazal ve retiküler çekirdeklerinin ve korteksin somatosensoryal bölgesi olduğu kabul görmektedir.

Absans epilepsinin genetik modellerinde patofizyolojiyi açıklamak adına birçok çalışmalar yapılmıştır ve çeşitli teoriler ileri sürülmüştür (Şekil 3). Tüm teoriler, absans nöbetleri üreten birincil mekanizma olarak retiküler sistemin rolünü öne çıkarmaktadır (5, 31).

Sentrensefalik teori, 1954'de Penfield ve Jasper tarafından önerilmiştir (32). Bu teori beyin sapı ve diensefalondan tüm kortekse yayılan olası bir diffuz nöral sistemin olduğunu

öngörmektedir. Talamusu iktal aktivitelerin başlangıcı için birincil itici güç olarak kabul eder. Bu kavram 1991 yılında Buzsaki tarafından "talamik saat" teorisi ile revize edilmiş ve retiküler talamik çekirdek kilit yapı olarak belirtilmiştir (33). EEG'de ritmik epileptik deşarjlar, korteksi etkileyen bu intratalamik ağdaki anormal ritmik osilasyonlar sonucu oluşur. Diken dalga deşarjlarını üreten ve deşarjların yaygın senkronizasyonunu yöneten nöronal ağ mekanizmalarını aydınlatmak için Meeren deneysel absans epilepsi modellerinde (''the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg''-GAERS ve ''the Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats''- WAG/Rij) çeşitli deneyler gerçekleştirmiştir (34). İlk olarak, talamusun ve retiküler talamik çekirdeğin deşarjların oluşumu için bir ön koşul olduğu hipotezi test edilmiştir. Retiküler talamik çekirdeğin ve spesifik talamik relay çekirdeklerinin tahrip edildiği büyük talamik lezyon durumlarında, diken dalga deşarjlarının tamamen baskılandığı görülmüştür. Bu durum, diken dalga deşarjlarının oluşması için genel olarak talamusun ve özellikle retiküler talamik çekirdeğin gerekli olduğunu göstermektedir. İkincisi, Meeren diken dalga deşarjlarının oluşumunda korteksin rolünü araştırmıştır (34). Kortikal yayılan depresyon, tüm korteksi geçici olarak devre dışı bırakmak için kullanılmış olup deaktivasyon prosedürünün etkileri, WAG/Rij sıçanlarında kortikal ve talamik EEG'lerin aynı anda kaydedilmesiyle araştırılmıştır. Kortikal depresyonun yayıldığı en üst noktada, kortikal inaktivasyon tamamlandığında, hem kortekste hem de talamusta diken dalga deşarjları ortadan kalkmış olup uzun bir iyileşme döneminden sonra ise diken dalga deşarjları yeniden ortaya çıktığı görülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda, işlevsel olarak sağlam bir korteksin diken dalga oluşumu için bir ön koşul olduğu görülmüştür (35).

Kortikoretiküler teori 1968'de Gloor tarafından önerilen mekanizmadır. Talamustan iletilen girdiler ile yaygın aşırı uyarılabilir bir korteks arasındaki projeksiyonların, diken dalga deşarjlarının oluşması için gerekli olduğunu ileri sürer (36). Gerçekte, kortikoretiküler teori, absans nöbetlerinin korteksin aşırı uyarılmasından ve talamustan gelen uyaranlarla etkileşiminden kaynaklandığını göstermektedir.

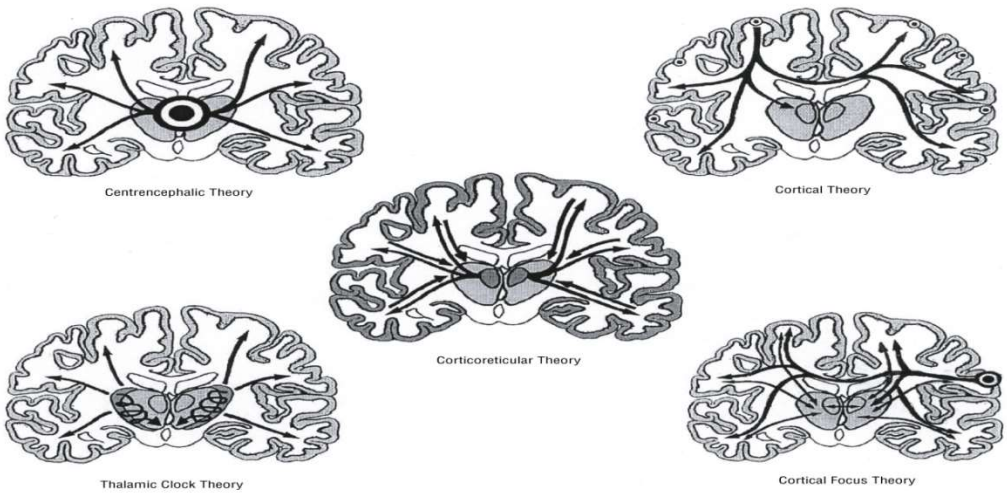
Talamusta üretilen ritmik iğ osilasyonları, korteks aşırı uyarılabilir olduğunda diken dalga deşarjlarına dönüşür ve jeneralize deşarjların oluşumunda hem talamus hem de korteks ana rolü üstlenmektedir (37). Bu deşarjların iki taraflı senkron şekilde ortaya çıkışı korpus kallosum tarafından gerçekleştirilir. Kortikoretiküler teorinin mekanizmaları üzerine birçok tartışma olmasına rağmen yaygın bir şekilde kabul görmüş bir teoridir.

Kortikal teori, Bancaud, Luders ve ark., Niedermeyer tarafından korteksin öncü rol oynadığını belirten teoridir (38, 40). Bu teoriye göre; diken dalga deşarjları, kortekste fokal olarak başlar ve hızla yayılarak jeneralize olur. Derinlik elektrodlarıyla yapılan kayıtlar diken dalga deşarjlarının mesiofrontal korteksten kaynaklandığını telkin etmektedir (41). Bu araştırmacılara göre primer jeneralize epilepsi, kortikal anomalilerin sonucu olabilmektedir. Bir dizi hayvan çalışması da özellikle sensori-motor alanda fokal kortikal bölgelerin jeneralize diken dalga deşarjlarının başlangıcında rol oynayabileceğini göstermiştir.

Son zamanlarda absans epilepsi ve onun altında yatan beyin mekanizmaları ile ilgili diğer bir teori kortikal odak teorisidir (42). Bu yaklaşım kortikal ve talamik teorileri birleştirir (37). Bu teori, çoğunlukla hayvan modellerinden elde edilen güncel sonuçlara dayanır ve absans nöbet gelişiminde kortikal bir odağın varlığını ve diken dalga deşarjlarının oluşumu için işlevsel olarak bozulmamış bir talamokortikal ağ gerekliliğini öne sürer. Korteks veya talamus tek başına jeneralize diken dalga deşarjlarının sürekliliğini sağlayamamaktadır. Nöbetin ilk aşamasında, korteks talamusu harekete geçirir, ardından korteks ve talamus birbirini uyararak ritmik deşarjlar jeneralize olur ve süreklilik kazanır (42, 43).

Jasper ve Droogleever-Fortuyn kedilerde talamusun orta hat ve intralaminar çekirdeklerinin saniyede 3 Hz frekansında elektriksel uyarılmasıyla kortikal EEG'de iki taraflı eş zamanlı diken dalga deşarjlarının üretildiğini göstermiştir. Bu bulgunun, insan epilepsisindeki karşılığı, 1953'te Denis Williams'ın, absans nöbetli bir çocuğun talamusundan derin elektrot kayıtlarını kullanarak iki taraflı eş zamanlı 3 Hz frekansında diken dalga deşarjlarını kaydetmesi ile gösterilmiştir (44).

Talamusun temel görevi, periferden gelen ve kortekse ulaşan bilgi akışını yeniden düzenlemek ve kontrol etmektir. Jeneralize diken dalga deşarjlarının, kortikal piramidal hücreler ve talamusun retiküler ve relay nükleuslarından oluşan talamokortikal devredeki osilasyonlar (anormal salımınlı titreşimler) tarafından oluştuğu düşünülmektedir. Bu döngüde piramidal hücrelerle talamik relay nükleuslar arasında resiprokal glutamaterjik bağlantı vardır (45, 46). Bu devrelerin inhibisyonu, talamusun retiküler çekirdekleri tarafından Gamma-Amino-Butirik Asid (GABA) salgılanarak gerçekleşir (47). Talamokortikal ve retiküler nöronlar arasındaki döngü düşük eşikli T-tipi Ca-kanalları ile gerçekleşir. T-tipi Ca-kanallarının değişmesi, GABA-B reseptör sayısının artması ve GABA-A reseptör bileşimindeki değişiklikler absans nöbetlerinin oluşumundan sorumlu olabilir. Retiküler talamik çekirdekler inhibitör GABAerjik nöronlar içerir, korteks ile direk bağlantıları yoktur, diğer talamik retiküler ve relay çekirdeklere projekte olur. GABA-B reseptörleri, talamusta anormal salınımlı ritmik ateşlemenin başlaması için gerekli olan düşük eşikli kalsiyum kanallarını harekete geçiren hiperpolarizasyona yol açar. Bu nedenle GABA-B agonistleri absans nöbetlerini kötüleştirir. Retiküler nöronlar çok sayıda GABA-A reseptörü içerirler, bu hücrelerin başlıca görevi pacemaker (düzenleyici) olarak talamakortikal osilasyonları senkronize etmektir. Retiküler nüvedeki GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu bu hücrelerin düzenleme kapasitelerini azaltarak absans nöbetlerinin oluşmasını da indirger. GABA-A agonistleri (örneğin benzodiazepinler) absans nöbetlerini baskılar. Böylece, absans nöbetlerinin oluşması, inhibitor aktivitenin (başlıca GABA-B) öne geçmesi sonucu olmaktadır. Bunun tersine, jeneralize veya fokal konvulsif nöbetler eksitatör aktivitenin baskın hale gelmesiyle oluşur (49). T-tip kalsiyum kanallarını ve GABA reseptörlerini kodlayan genlerin, absanslı epilepsilerin etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Uyanıklık durumu, talamokortikal nöronların tonik ateşlemesiyle olur. Tersine, bu nöronların ateşleme şekli dalgalı, ritmik, patlama ateşlemesi moduna geçince talamustaki uyarıcı postsinaptik potansiyeller için eşik yükselir, kortekse sinyal iletimi durur ve bilinç değişir (baskılanır). Hayvan ve insan çalışmaları, absans nöbetlerin nedeninin aşırı talamokortikal ritimler olduğunu kuvvetle akla getirmiştir (50, 51).



Şekil 3: Absans Epilepsi Patofizyolojisindeki Teoriler

2.7 Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyeller

Özel duysal uyaranlara karşı duyu yolları ve merkezleri boyunca gelişen özel kayıt sistemleri yardımıyla kayıtlanabilen nöroelektrik aktiviteye 'Uyandırılmış Potansiyeller' (UP) denir. Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyeller'lerin (SUP) modern tarihi 1947'de George Dawson tarafından kas veya kas gruplarının beklenmedik zamanda istemsiz kas seğirmelerini içeren miyoklonuslu kişilerin somatosensoriyel kortikal cevaplarının kaydedilmesi ile başlamıştır (52, 53). UP'ler sensoriyel bir stimulusa karşı sinir sisteminin oluşturduğu elektriksel sinyallerden oluşan bir cevaptır. Klinikte birçok UP çalışmasında duysal, görsel ve somatosensoriyel stimuluslar kullanılmıştır.

SUP periferik sinirden başlayıp arka kordon-medial lemnisküs sistemi ile talamus ve parietal kortekse kadar olan somatosensoriyel yol boyunca nöral yapıların kesintisiz aktivasyonuyla oluşan dalga serilerini içerir. SUP oluşumu mekanik stimülasyonla olabildiği gibi, klinik çalışmalarda daha güçlü ve daha geniş cevaplar verdiği için elektriksel stimülasyonlar kullanılmaktadır (54).

Pratik uygulamada tipik stimülasyon bölgeleri olarak bilekte median sinir, dizde peroneal sinir ve/veya ayak bileğinde posterior tibial sinir kullanılır. Kayıt elektrodları kafatasına, omurga ve stimülasyon alanının proksimaline kadar periferal sinirlere yerleştirilir.

UP incelemelerinde uyarana karşı oluşan sinir sistemi sinyalleri yakın alan ve uzak alan potansiyelleri şeklinde kaydedilir. Kayıt elektrodu sinyal jeneratörüne yakın olarak yerleştirildiğinde yakın alan potansiyelleri kaydedilir. Uzak alan potansiyelleri kayıt ve referans elektrodlarının ikisinin birden elektriksel potansiyel kaynağından uzak olarak yerleştirilmesi halinde kaydedilir. Bu şekilde sinir sisteminin farklı düzeylerinden kaynaklanan potansiyeller tek bir elektrod çifti ile elde edilen aynı kayıt montajında birbirinden ayrı defleksiyonlar olarak gözlenebilir. Farklı kayıtlama montajlarında bu potansiyellerin konfigürasyon ve polariteleri değişim gösterebilmekle birlikte latansları değişmez. UP incelemelerinde kaydedilen dalgalar genellikle elde edilen potansiyelin defleksiyon yönünü gösteren bir harfin (pozitif=P ve negatif=N) yanına, o dalganın ortaya çıkış sırasını veya normal kişilerdeki ortalama latansını gösteren bir sayının eklenmesi ile isimlendirilir; N1, P1, N2 veya N75, P100 gibi (53, 55).

SUP'lar nörolojik hastalıkların klinik tanısında, komatöz hastaların prognozlarının belirlenmesinde ve operasyon sırasında somatosensoriyel geçiş yollarındaki bölgelerin risk altında bulunduğu durumlarda intraoperatif monitörizasyonda kullanılır (56, 57). Anormal SUP bulguları periferik sinir, pleksus, spinal kök, spinal kord, beyin sapı, talamokortikal projeksiyonlar veya primer somatosensoriyel yollar seviyesinde bir bozukluktan kaynaklanabilir. Nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve ulaşılabilirlik, SUP'larin klinik pratikte uygulanma sıklığını azaltmakla birlikte görüntüleme yöntemleri sinir sistemini tutan lezyonlar hakkında daha çok anatomik bilgi sağlamakta; UP'ler ise sinir sisteminde iletimin fizyolojik özelliklerini belirlemektedir. Bu durumda UP'ler lezyonlarla ilgili ek bilgi sağlanmasına ayrıca görüntülenemeyen lezyonların neden olduğu MSS hasarı hakkında da ek bilgi sahibi olunmasına yardımcı olabilir (58). Bununla birlikte UP'ler bir hastalık için özgün anormallikler ortaya koymaz; daha çok somatosensoriyel yol üzerindeki iletim bozukluğunu yansıtır (59).

SUP elde edilirken motor veya duyusal sinirlere ardı sıra elektrik uyarısı olarak verilir. Her verilen uyarı karşılığında uyarılan sinirin vücuttaki gidiş yolu üzerinden ve uyaranın sonlandığı beyin bölgesine uyan saçlı deriden yanıtlar kayıt edilir. Bu yanıtların

tekrarlanan uyarılarla ortalaması alınır. Çeşitli işaretlemeler yapılarak yanıtların latansı, genlikleri ve şekilleri değerlendirilir. Uyarılan sinir yolu üzerinde herhangi bir sorun varsa beklenen yanıtın latansı uzayabilir, genliği düşebilir, şekli bozulabilir ve hatta tamamen kaybolabilir. Bunun yanında dalgalarının latansları vücut boyu, ekstremite sıcaklığı, sinir iletim hızları ve hasta yaşı gibi faktörlerden etkilenmektedir (60, 61).

İncelemede kaydedilen potansiyellerden sorumlu olan yapılar; periferik sinir sisteminde kalın miyelinli lifler, santral sinir sisteminde ise arka kordon-medial lemniskus sistemidir. Periferik sinirleri uyarabilecek herhangi bir stimulus türü verilebilirse de, uygulama kolaylığı ve ölçülebilir özellikleri nedeniyle Elektromiyografi (EMG) incelemesinde kullanılan türden elektriksel uyaranlar tercih edilir. Kaydedilmesi ve yorumlanması daha kolay olduğundan karma sinirlerin uyarılması ile gerçekleştirilen SUP incelemeleri standart hale gelmiştir (58).

Median sinir SUP incelemesinde kayıt için sinir bilekten uyarılır. Katot, palmar çizginin proksimaline yerleştirilir. Anot ise katoda 3 cm. uzaklıkta palmaris longus kasının tendonları arasına yerleştirilir (55). Bir SUP impulsu arka kordondan ilerlerken kuneat nükleusta sinaps yapar, medulla oblangatada çaprazlaşır (lemniskal çaprazlaşma), internal arkuat lifler ile medial lemniskusa geçer, medial lemniskustan talamusun ventral postero-lateral nukleusuna geçer, buradan da somatosensoriyel kortekse geçer. Saçlı deride C3 veya C4'ten kayıt yapılır. Klinik uygulamalarda belirgin kas seğirmesi oluşturmaya yetecek yoğunlukla stimulus verilir; SUP'lar yüzey elektrodları ile kaydedilen kabataslak verilerde tipik olarak görülmezler. SUP'ları kayıt elektrodları ile belirlenen diğer elektriksel sinyallerden ayırmak için sinyal ortalamaları alınır (averajlanır); böylece dışarıdan uygulanan sinyale göre zamansal açıdan rastgele nitelik taşıyan EEG dalgaları silinirken, uyaranla zamansal ilişki içinde olan UP'ler kayıt trasesi üzerinde belirginleşir. Dalga oluşumunu gürültü, artefakt olumsuz etkilerken sedasyon olumlu etkileyebilir.

SUP'ların pik latansları, komponent amplitüd ve dalga formları gibi farklı özellikleri ölçülebilir. Ortalama normal verilerin 2,5 veya 3 katından fazla standart deviasyon gösteren latanslar anormal kabul edilir (58).

SUP incelemelerinde kaydedilen başlıca potansiyellerin kaynakları şöyle özetlenebilir (Şekil 4):

Median SUP;

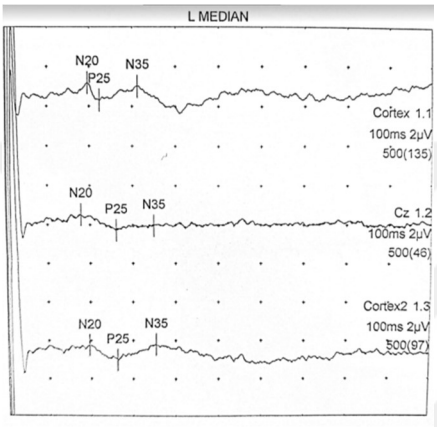
N9: Brakial pleksus

N11: Spinal köklerin medulla spinalise giriş bölgesi

N13: Arka boynuz postsinaptik potansiyeli

N14/P14: Medial lemniskus

N19/P25: Primer somatosensoriyel korteks.



Şekil 4: Median SUP

SUP'lar somatosensoriyel yolda gelişen bir lezyonu tanımak ve lokalize etmek için kullanılır. SUP'taki anormal bulgular lezyonun natürünü belirlemez. Anormal SUP bulguları nörolojik muayeneye katkı sağlayabileceği gibi normal SUP bulguları organik bir lezyon varlığını dışlamamaktadır. Periferik sinirlerin proksimal kesimlerini tutan lezyonlarda SUP, EMG incelemesinin sağladığı bilgilere geniş bir anatomik yolu taradığı için katkı sağlayabilir. MSS lezyonları içinde en çok SUP anormalliğine neden olan durum omurilikteki patolojilerdir.

3 MATERYAL VE METOD

3.1 Olguların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmaya, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, epilepsi polikliniğinde İTAES tanılarıyla izlenmekte olan 20 epilepsi hastası ve herhangi bir nedenle hastaneye başvuran, yaş ve cinsiyet olarak benzer, bilinen nörolojik hastalığı olmayan 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilen tez projesine B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/48 karar numarası ile etik açıdan izin alındı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

Hasta grubu (sayı: 20)

1. EEG incelemesinde 3 Hz frekanslı jeneralize diken yavaş dalga aktiviteleri gözlenen ve tipik absans nöbeti olan İTAES tanılı hastalar
2. Kranyal MRG'nin normal olması
3. Nörolojik muayenesinin normal olması

Kontrol grubu (Sağlıklı gönüllü, sayı:20)

1. Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olması
2. Bilinen herhangi bir hastalığı olmaması

3.2 Elektrofizyolojik İncelemeler

SUP kayıtlama işlemi Nöroloji Anabilim Dalı elektronörofizyoloji laboratuvarında, işlem sırasında optimum koşullar sağlandıktan sonra Medelec Synergy EMG cihazı ve Medelec Synergy Programı ile yapıldı. Standart yöntemler kullanıldı. SUP incelemelerinde, 100-1000 ms'lik monofazik kareelektrik dalgalar minimal kontraksiyon sağlayacak şekilde, 2 Hz frekansında uygulandı, 3-2000 Hz'lik frekans filtreleri kullanılarak median sinir uyarımı ile skalp potansiyeli (P25-N35) Cz-Fz elektrod pozisyonunda elde edildi. 100 ms analiz zamanında 2 Hz frekanslı 500 uyarım averajlandı. Sağ median, sol median yanıtların latans ve amplitüt ölçümleri yapıldı.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 22.0 paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 22 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL). Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldı. Kategorik değişkenlerin normal dağılımlarını incelemek için varyans analiz yöntemeleri kullanıldı (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Non kategorik değişkenlerin istatistiksel analizi için Ki kare (veya Fisher's Exact Test) kullanıldı. Kategorik değişkenlerden normal dağılım göstermeyen ikili grupların incelenmesinde Mann-Whitney U Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve daha fazla grupların incelenmesinde Kruskal- Wallis Test kullanıldı. Test sonrasında istatistiksel anlamlılık saptanması durumunda istatistiksel farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığının incelenmesi için Mann-Whitney U Test kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak alınmıştır.

4 BULGULAR

SUP kayıtlamaları için çalışmaya toplam 20 İTAES hastası (14 kadın, 6 erkek) ve kontrol gurubu olarak 20 sağlıklı katılımcı (13 kadın, 7 erkek) alındı. İTAES ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo-1'de gösterilmektedir. İTAES grubundaki olguların 4'ü ÇAE, 16'sı JAE grubunda idi.

Tablo 1: Demografik özellikler

	İTAES (n:20)	**Kontrol (n:20)**	**p-değeri**
Cinsiyet (K/E)	14/6	13/7	[a] 0.50
Yaş (yıl)	27,20 ± 12,06	28,00 ± 5,98	[b] 0.23

[a] Fisher's Exact Test, [b] Mann-Whitney U Test, p<0.05
İTAES:İdiopatik Tipik Absanslı Epilepsi Sendromu

Çalışmaya alınan tüm olgulara SUP kayıtlamalarında sol ve sağ P25 ve N20 latans ölçümleri yapıldı (Tablo 2). Elde edilen veriler istatistiksel olarak incelendi.

Sol P25 latans ortalaması İTAES grubunda 24,57 (± 3,34) ms bulunurken, kontrol grubunda 24,54 (± 3,32) ms idi. İTAES ve kontrol grubunda sol P25 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.97).

Sol N20 latans ortalaması İTAES grubunda 18,84 (± 1,91) ms bulunurken, kontrol grubunda 19,24 (± 2,27) ms idi. İTAES ve kontrol grubunda sol N20 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.86).

Sağ P25 latans ortalaması İTAES grubunda 22,91 (± 2,42) ms bulunurken, kontrol grubunda 24,28 (± 3,78) ms idi. İTAES ve kontrol grubunda sağ P25 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.23).

Sağ N20 latansı ortalaması İTAES grubunda 18,23 (± 1,48) ms bulunurken, kontrol grubunda 18,57 (± 2,61) ms idi. İTAES ve kontrol grubunda sağ N20 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.86).

İTAES ve kontrol gruplarının sağ ve sol P25 ve N20 latans değerleri Tablo-2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: İTAES ve kontrol gruplarının sol ve sağ P25 ve N20 latans değerleri
(Ort: Ortalama, STD. S: Standart Sapma)

	Olgu sayısı		**İTAES**	**Kontrol**	***p-Değeri***
			20	**20**	
Sol	**P25 (ms)**	*Ort. ± Std. S*	24,57 ± 3,34	24,54 ± 3,32	
		Ortanca	23,05	24,45	0,97
		(Aralık)	(21 - 32,6)	(20,1 - 31,4)	
	N20 (ms)	*Ort. ± Std. S*	18,84 ± 1,91	19,24 ± 2,27	
		Ortanca	18,85	18,67	*0,86*
		(Aralık)	(15,1 - 21,9)	(16,85 - 25,75)	
Sağ	**P25 (ms)**	*Ort. ± Std. S*	22,91 ± 2,42	24,28 ± 3,78	
		Ortanca	22,7	23,45	0,23
		(Aralık)	(18,5 - 28,5)	(17,2 - 31,85)	
	N20 (ms)	*Ort. ± Std. S*	18,23 ± 1,48	18,57 ± 2,61	
		Ortanca	18,25	17,8	*0,86*
		(Aralık)	(13,6 - 20,3)	(13 - 24,75)	

Mann-Whitney U Test, p<0,05
İTAES: İdiopatik Tipik Absanslı Epilepsi Sendromu

Çalışmaya alınan İTAES hasta grubunda ve kontrol grubunda SUP kayıtlamalarında sol ve sağ P25-N35 ve N20-P25 amplitüd ölçümleri yapılarak istatistiksel olarak incelendi.

Sol P25-N35 ortalama amplitüd değeri İTAES grubunda 1,74 (± 1,16) μV, kontrol grubunda 0,82 (± 0,79) μV olarak saptandı. İTAES ve kontrol grupları arasında sol P25-N35 ortalama amplitüd değerleri kıyaslandığında, İTAES hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p= 0.009).

Sol N20-P25 ortalama amplitüd değerleri İTAES grubunda 1,84 (± 1,3) μV, kontrol grubunda 1,07 (± 0,73) μV olarak saptandı. İTAES ve kontrol grubunda sol N20-P25 ortalama amplitütleri kıyaslandığında, İTAES grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p= 0.05).

Sağ P25-N35 ortalama amplitüdü İTAES grubunda 1,4 (± 1,21) μV, kontrol grubunda 0,72 (± 0,68) μV olarak saptandı. İki grup arasında sağ P25-N35 ortalama amplitüd değerleri karşılaştırıldığında, İTAES grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p= 0.04) (Şekil 5).

Sağ N20-P25 ortalama amplitüd değeri İTAES grubunda 2,45 (± 1,36) μV, kontrol grubunda 1,1 (± 0,94) μV olarak bulundu. İTAES grubunda sağ N20-P25 ortalama amplitüd değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p= 0.001) (Şekil 6).

İTAES ve kontrol gruplarının sağ ve sol P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri Tablo-3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: İTAES ve kontrol gruplarının sol ve sağ P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri
(Ort: Ortalama, STD. S: Standart Sapma)

	Olgu sayısı		**İTAES**	**Kontrol**	***p-Değeri***
			20	20	
Sol	**P25-N35 (µV)**	*Ort. ± Std. S*	1,74 ± 1,16	0,82 ± 0,79	0,009
		Ortanca	1,4	0,64	
		(Aralık)	(0,01 - 3,6)	(0,04 – 3,10)	
	N20-P25 (µV)	*Ort. ± Std. S*	1,84 ± 1,3	1,07 ± 0,73	0,05
		Ortanca	1,6	0,95	
		(Aralık)	(0,25 - 5,6)	(0,17 – 2,5)	
Sağ	**P25-N35 (µV)**	*Ort. ± Std. S*	1,4 ± 1,21	0,72 ± 0,68	0,04
		Ortanca	0,95	0,42	
		(Aralık)	(0,21 - 4,5)	(0,01 - 2,8)	
	N20-P25 (µV)	*Ort. ± Std. S*	2,45 ± 1,36	1,1 ± 0,94	0,001
		Ortanca	2,25	0,64	
		(Aralık)	(0,15 - 4,4)	(0,18 - 3,4)	

Mann-Whitney U Test, p<0,05
İTAES: İdiopatik Tipik Absanslı Epilepsi Sendromu

İTAES hastalarında ilaç kullanım durumuna göre SUP kayıtlamalarında sol ve sağ P25 ve N20 latans ölçümleri yapıldı. Ortalama değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İlaç kullanımına göre P25 latans ortalamaları sırası ile, valproik asit kullanan hasta grubunda 23,85 (± 2,34) ms, levetirasetam kullanan hasta grubunda 22,49 (± 2,28) ms, lamotrijin kullanan hasta grubunda 25,58 (± 2,23) ms olarak saptandı.

İlaç kullanmayan hasta grubunda P25 latans ortalaması 25,58 (± 0,46) ms bulundu.

İTAES olgularında ilaç kullanımına göre P25 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.09).

İlaç kullanımına göre N20 latans ortalamaları sırası ile valproik asit kullanan hasta grubunda 19,11 (± 1,34) ms, levetirasetam kullanan hasta grubunda 17,87 (± 1,67) ms, lamotrijin kullanan hasta grubunda 18,53 (± 2,2) ms bulundu.

İlaç kullanmayan hasta grubunda N20 latans ortalaması 19,18 (± 0,11) ms bulundu.

Hasta grubunda ilaç kullanımına göre N20 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.40).

İTAES grubunda ilaç kullanımına göre ortalama P25 ve N20 latans değerleri Tablo-4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: İTAES grubunda ilaç kullanımına göre ortalama P25 ve N20 latans değerleri
(Ort: Ortalama, STD. S: Standart Sapma)

	Olgu sayısı	**Valproik Asit**	**Levetirasetam**	**Lamotrijin**	**İlaçsız**	***p-Değeri***
		7	8	3	2	
P25 (ms)	*Ort. ± Std. S*	23,85 ± 2,34	22,49 ± 2,28	25,58 ± 2,23	25,58 ± 0,46	
	Ortanca	23,00	21,90	24,50	25,58	0,09
	(Aralık)	(21,5 - 27,5)	(19,75 - 27,5)	(24,1 - 28,15)	(25,25 - 25,9)	
N20 (ms)	*Ort. ± St. S*	19,11 ± 1,34	17,87 ± 1,67	18,53 ± 2,2	19,18 ± 0,11	
	Ortanca	18,85	18,05	18,15	19,18	0,40
	(Aralık)	(17,55 - 21)	(14,35 - 20,25)	(16,55 - 20,9)	(19,1 - 19,25)	

Kruskal- Wallis Test, p<0,05

İTAES hastalarında ilaç kullanım durumuna göre SUP kayıtlamalarında sol ve sağ P25-N35 ve N20-P25 amplitüd ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İlaç kullanımına göre P25-N35 amplitüd ortalması sırası ile, valproik asit kullanan hasta grubunda 1,59 (± 0,89) µV, levetirasetam kullanan hasta grubunda 1,47 (± 0,79) µV, lamotrijin kullanan hasta grubunda 1,81 (± 1,57) µV bulundu.

İlaç kullanmayan hasta grubunda ise P25-N35 amplitüd ortalaması 1,52 (± 0,97) µV bulundu.

İTAES olgularında ilaç kullanımına göre P25-N35 amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 1,0).

İlaç kullanımına göre N20-P25 amplitüd ortalaması sırası ile, valproik asit kullanan hasta grubunda 2,08 (± 1,3) µV, levetirasetam kullanan hasta grubunda 1,93 (± 0,91) µV, lamotrijin kullanan hasta grubunda 2,74 (± 1,62) µV bulundu.

İlaç kullanmayan hasta grubunda N20-P25 amplitüd ortalaması 2,38 (± 0,39) µV saptandı.

İTAES olgularında ilaç kullanımına göre N20-P25 amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,74).

Hasta grubunda ilaç kullanımına göre ortalama P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri Tablo-5'te gösterilmektedir.

Tablo 5: İTAES grubunda ilaç kullanımına göre ortalama P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri *(Ort: Ortalama, STD. S: Standart Sapma)*

Olgu sayısı		**Valproik Asit**	**Levetirasetam**	**Lamotrijin**	**İlaçsız**	***p-Değeri***
		7	8	3	2	
P25-N35 (µV)	*Ort. ± Std. S*	1,59 ± 0,89	1,47 ± 0,79	1,81 ± 1,57	1,52 ± 0,97	
	Ortanca	1,36	1,33	1,65	1,52	1,00
	(Aralık)	(0,79 - 3,05)	(0,18 - 2,45)	(0,33 - 3,45)	(0,84 - 2,2)	
N20-P25 (µV)	*Ort. ± Std. S*	2,08 ± 1,3	1,93 ± 0,91	2,74 ± 1,62	2,38 ± 0,39	
	Ortanca	1,95	2,25	3,55	2,38	0,74
	(Aralık)	(0,57 - 4,6)	(0,63 - 2,85)	(0,87 - 3,8)	(2,1 - 2,65)	

Kruskal- Wallis Test, p<0,05

Çalışmaya alınan İTAES hastalarında nöbet tipine göre SUP kayıtlamalarında P25- N20 latans ölçümleri yapıldı.

P25 latans ortalaması sadece absans nöbeti olanlarda 24,02 (± 2,34) ms bulunurken, absans ve JTK nöbeti olanlarda 23,21 (± 2,59) ms idi. Absans epilepsi grubunda nöbet tipine göre median P25 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,54).

N20 latans ortalaması sadece absans nöbeti olanlarda 18,91 (± 1,26) ms bulunurken, absans ve JTK nöbeti olanlarda 17,84 (± 1,94) ms idi. Absans epilepsi grubunda nöbet tipine göre N20 ortalama latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,35).

İTAES grubunda nöbet tipine göre ortalama P25 ve N20 latans değerleri Tablo-6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: İTAES grubunda nöbet tipine gore ortalama P25 ve N20 latans değerleri
(Ort: Ortalama, STD. S: Standart Sapma)

	Olgu sayısı	**Absans**	**Absans + JTK**	***p-Değeri***
		13	7	
P25 (ms)	*Ort. ± Std. S*	24,02 ± 2,34	23,21 ± 2,59	
	Ortanca	23,45	22,45	0,54
	(Aralık)	(21,4 - 28,15)	(19,75 - 27,5)	
N20 (ms)	*Ort. ± Std. S*	18,91 ± 1,26	17,84 ± 1,94	
	Ortanca	18,60	18,20	0,35
	(Aralık)	(17,45 - 21)	(14,35 - 20,25)	

Mann-Whitney U Test, p<0,05

Çalışmaya alınan İTAES hastalarında nöbet tipine göre SUP kayıtlamalarında P25-N35 ve N20-P25 amplitüd ölçümleri yapıldı.

P25-N35 amplitüd ortalaması sadece absans nöbeti olanlarda median 1,64 (± 1) µV bulunurken, absans ve JTK nöbeti olanlarda 1,44 (± 0,71) µV idi. İTAES grubunda nöbet tipine göre P25-N35 amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,88).

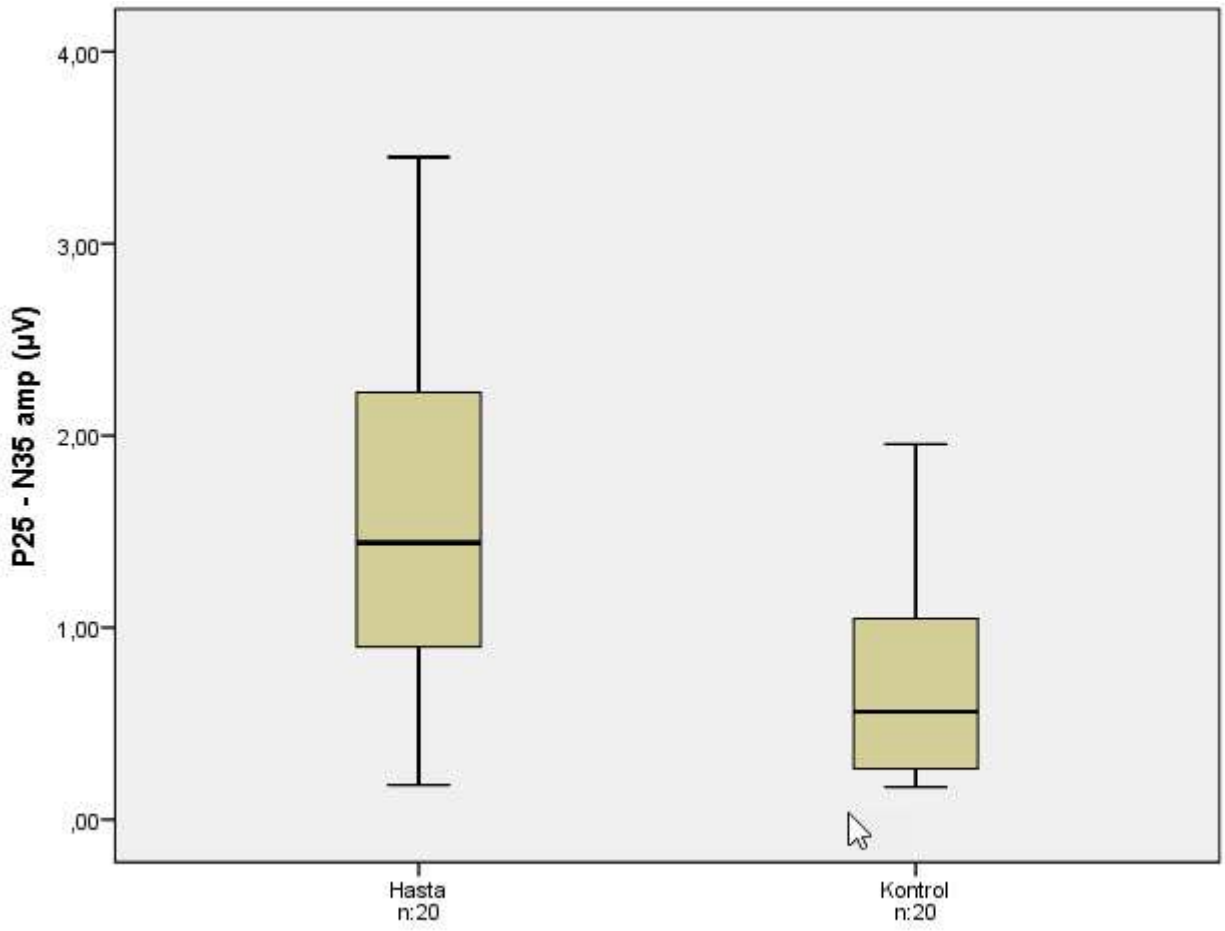
N20-P35 amplitüd ortalaması sadece absans nöbeti olanlarda 2,3 (± 1,1) µV bulunurken, absans ve JTK nöbeti olanlarda 1,86 (± 1,12) µV idi. İTAES grubunda nöbet tipine göre N20-P35 amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,54).

İTAES grubunda nöbet tipine göre ortalama P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri Tablo-7'de gösterilmektedir.

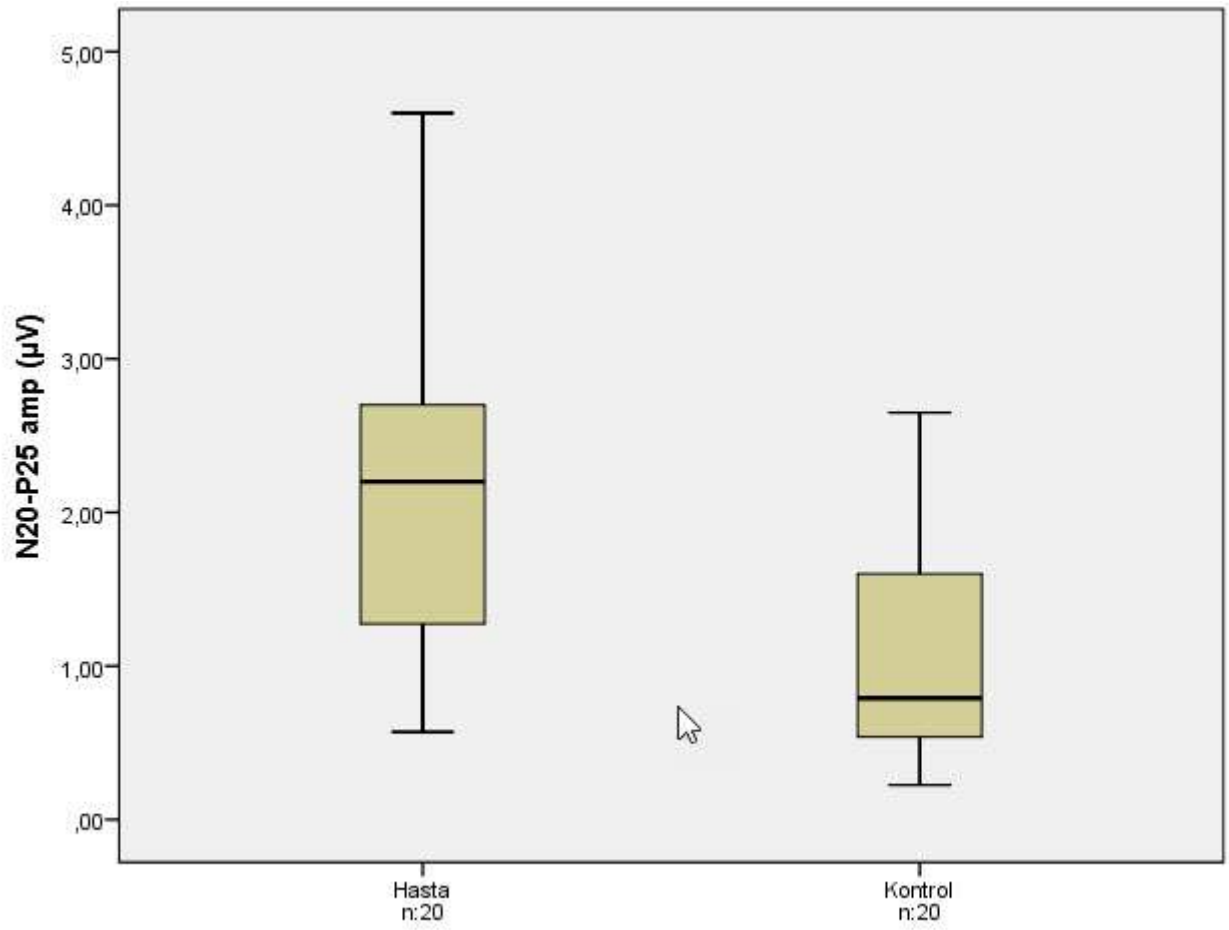
Tablo 7: İTAES grubunda nöbet tipine göre ortalama P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri
(Ort: Ortalama, STD. S: Standart Sapma)

	Olgu sayısı		**Absans**	**Absans + JTK**	***p-Değeri***
			13	7	
	P25-N35 (µV)	*Ort. ± Std. S*	1,64 ± 1	1,44 ± 0,71	
		Ortanca	1,13	1,53	0,88
		(Aralık)	(0,33 - 3,45)	(0,18 - 2,2)	
	N20-P25 (µV)	*Ort. ± Std. S*	2,3 ± 1,1	1,86 ± 1,12	
		Ortanca	2,25	1,45	0,54
		(Aralık)	(0,57 - 4,6)	(0,63 - 3,55)	

Mann-Whitney U Test, p<0,05



Şekil 5: İTAES ve Kontrol Grubunun P25-N35 Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 6: İTAES ve Kontrol Grubunun N20-P25 Amplitüd Değerlerinin Karşılaştırılması

5 TARTIŞMA

SUP, periferik duysal sinir liflerinden somatosensoryel kortekse kadar duyu yollarının fonksiyonunu değerlendirmek, lezyonların anatomik lokalizasyonunu belirlemek, akson kaybı veya demiyelinizasyona bağlı bozulan iletimin tanınmasını sağlamak amacıyla kullanılan non-invaziv, ucuz ve ağrısız bir yöntemdir. SUP bulguları hastalığa spesifik olmasa da bazı hastalıklarda görülen afferent iletim bozukluklarını ortaya koyabilirler (54). SUP incelemesinde bir anomaliyi en çok gösteren bulgu, lezyon düzeyinden ve bunun rostralinden kaynaklanan potansiyellerin kaybolması veya latanslarının uzamasıdır (60). Ayrıca sağ ve sol taraf uyarımı ile elde edilen dalgalar arasında anlamlı latans farkı bulunması tek taraflı lezyonlar için değerli bir SUP bulgusudur (61).

Dev-SUP tanımı için halen geçerli ve genel kabul görmüş ölçütler mevcut değildir. Literatürde N20-P25 veya N25-P35 dalgasının amplitüdünün ortalama iki standart sapma veya üç standart sapma üzeri 'Dev-SUP' olarak kabul edilmektedir (62). Dev-SUP'un muhtemel patogenezi olarak inhibitör kortikal internöronlarda veya subkortikal yapıların inhibitör mekanizmalarında bir bozukluk olabileceği düşünülmüştür. Bu bulguların prognozla ilişkili olmadığı da belirtilmektedir. ÇÇAE ve JAE'li hastalarda görülen dev-SUP bulgularının ise bazı beyin sapı yapılarındaki hiperaktiviteye bağlı olabileceği düşünülmüştür (63).

Nöbet oluşumunda talamokortikal döngünün sorumlu mekanizma olduğu düşünülmektedir. Talamokortikal döngü, epileptiform aktivitenin jeneralize diken dalga deşarjlarına dönüşmesine yardımcı olur (27). Talamus, anormal salınımlı (osilasyon), ritmik ateşlenme paterni gösterir ve korteksle yaygın karşılıklı bağlantılara sahiptir. Jeneralize diken dalga deşarjlarının, başlıca neokortikal piramidal hücreler, talamusun retiküler ve relay çekirdeklerini kapsayan bu talamokortikal döngüde anormal salınımlı ritimler tarafından üretildiği düşünülmektedir.

Absans nöbetlerinin ortaya çıkmasında talamokortikal yolun etkisini fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve EEG çalışmaları ile absans epilepsili hastalarda talamus, frontal ve parietal korteksler gibi kortikal alanlarda aktivasyon paternlerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (5, 31, 64, 65). fMRG çalışmaları, TA nöbetlerinde etkilenen yapıların oluşturduğu ortak bir fonksiyonel ağ tanımlamıştır (66). Bu fonksiyonel ağ, talamus, orta hat yapıları, lateral parietal korteks (‘‘Default mode network’’-DMN), kaudat çekirdekler, ponsun retiküler yapılarından oluşur. Talamus, istirahat durumuna göre kan oksijen seviyesine bağlı - BOLD (‘’bold oxygen level dependent’’) sinyal artışı gösterir, en belirgin kortikal değişiklik ise DMN’de BOLD sinyal azalmasıdır. Absans nöbetlerinde en erken BOLD sinyal değişikliği, nöbet başlangıcından önce DMN’de görülür. Talamik BOLD sinyalindeki artışın ise absans nöbetleri veya diken dalga deşarjları ile epileptiform olayın başlangıcında yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada absans, miyokloni ve JTKN’leri olan 14 olgu, 18 sağlıklı gönüllünün konnektometri çalışmaları karşılaştırılmış ve bilateral singulum, forniks ve superior longitudinal fasikül traktlarındaki bağlantılarda azalma, bilateral talamokortikal radyasyonda ise artış tespit edilmiş. Sonuç olarak bu bulgu kortiko-kortikal bağlantılarda azalma, talamo-kortikal bağlantılarda artma olarak yorumlanmıştır. Daha önce yapılmış olan çok sayıda çalışmada, JME hastalarında frontal lobla bağlantılı talamo-kortikal ağda artan, kortiko-kortikal ağlarda azalan bir anormallik saptandığı ve ayrıca kallosal anormalliklerle birlikte motor ağlarda da anormallikler tanımlandığı gösterilmiş (67).

Absans nöbetleri olan hastalarda rutin yüksek çözünürlüklü MRG değerlendirmesi normaldir ve yapısal beyin anormalliği saptanmaması beklenmektedir. Ancak son yıllarda bazı nöropatolojik çalışmalarda ve bazı görüntüleme metodları ile rutin klinik nörogörüntüleme yöntemleriyle saptanamayan bozukluklar gösterilmiştir. Kranyal MRG ve otopsi çalışmaları, ÇAE ve JAE’li bazı hastalarda mikrodisgenezi ve diğer serebral yapısal değişiklikler saptamışlardır (68, 69).

Absans nöbetleri oluşumunda yer alan yapıları keşfetmeyi sağlayan bir dizi görüntüleme tekniği kullanılmıştır. fMRG ile insan beyninde absans nöbetlerinin fonksiyonel sonuçlarını ortaya koyan bir araç haline gelmiştir, bunun yanında kan akışı ve metabolik değişiklikleri gösteren diğer bir takım teknikler de kullanılmıştır (70, 71). Orta serebral arterin doppler ultrasonografisi, absans nöbetlerinin bir sonucu olarak kan akışında bir azalma olduğunu göstermiştir (70, 72). Tek foton emisyon tomografisinde iktal faz sırasında frontal ve parieto-oksipital alanlarda serebral kan akımında azalmalar ve postiktal fazda metabolik talepte bir artış olmaksızın jeneralize kan akımında artış saptanmıştır (73). Florlu glikoz ile pozitron emisyon tomografisinin kullanılması, metabolik aktivitedeki değişiklikler hakkında çok daha uzun bir zaman ölçeğini kapsayacak şekilde bilgi sağlar. Absans nöbeti olan çocuklarda, nöbetler sırasında başlangıca kıyasla serebral glukoz metabolizmasında yaygın bir artış vardır (74); ancak aynı bulgu jeneralize diken dalga sırasında İJE sendromlu erişkinlerde gözlenmemiştir (75, 76).

Yukarıda anlatıldığı gibi absans epilepsi sendromlarında yapılan birçok görüntüleme yöntemlerinde absans mekanizmasındaki yolaklarda patoloji saptanmıştır. Biz çalışmamızda daha az invaziv ve daha ulaşılabilir bir yöntem olan SUP ile bu yolakta olabilecek patolojiyi saptamaya çalıştık.

UP ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında Ataklı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 37 JME hastası ve bunların asemptomatik yakın akrabaları olan 48 kişi ile EEG ve SUP bulguları incelenmiştir. SUP incelemesi ile N20 latansı ve kortikal SUP cevabı olan N20-P25 amplitütleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda JME hasta grubu ile asemptomatik ve kontrol grupları arasında N20 latansında belirgin bir farklılık bulunmamış; N20-P25 amplitütlerinde ise JME grubu ile asemptomatik grupta kontrol grubuna göre yükseklik saptanmıştır. JME'li hastaların 8 tanesinde, asemptomatik akrabaların da 10 tanesinde dev-SUP belirlenmiş, kontrol grubunda bir patoloji gözlenmemiştir. Hasta grubunda akraba olan 16 ailede en azından bir kişide EEG ve/veya SUP anormalliği belirlenmiş olup geri kalan 11 ailede herhangi kayda değer patolojik bir veri bulunmamıştır. Yakın akrabalarda daha fazla anormallik olduğu görülmüştür. JME grubu hastaların %21.6'sında dev-SUP belirlenmiştir. Hastaların çekim döneminde Valproik Asit (VPA) kullandığı, ancak bu ilacın SUP üzerine bir etkisi olmadığı

bildirilmiştir (77, 78). Asemptomatik akraba grubunda da %20.8 oranında hasta grubuna yakın oranda dev-SUP tespit edilmiştir (79).

Salas-Puig ve ark. 1992 yılında yaptığı çalışmada 35 JME, 26 İJE ve 24 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. JME grubunda P25-N33 amplitüdlerinde artış saptanmıştır. JME'li grupta ayrıca 5 hastada P25-N33 amplitüd cevapları 3 standart sapma üzeri olup dev-SUP olarak değerlendirilmiştir (62).

Gürses ve ark. konversiyon bozukluğunda, çevresel serebral kan akımı bozukluklarının UP'ler üzerine olan etkisini araştırmışlar, N20 ve P25 latansı normal bulunurken P25-N33 amplitüd değerlerinde yükselme tespit etmişlerdir (80).

Erdem ve ark. JME'de, VPA'nın SUP'lar üzerine etkisini araştırmışlardır. VPA kullanan 23 hasta, tedavi almayan 8 hasta ve 20 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları araştırmada; VPA alan JME'lilerde N20, P24, ve N34 latansları kontrol grubuna göre iki taraflı anlamlı uzun bulunmuştur. Tedavi gören ve görmeyen hastalarda P24 ve N34 latansları iki taraflı, N20-P24 interpik latansı sağ tarafta sağlıklı kontrol grubuna göre uzun saptanmıştır. Tedavisiz JME'lilerde iki yanlı N20-P24 amplitüdleri, P24-N34 amplitüdü sağ tarafta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve bu amplitüd artışının anormal sinaptik transmisyonla alakalı olabileceğini ve VPA'nın bu durumu etkilemediğini ifade etmişlerdir (77). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada SUP kayıtlamaları için 14 kadın, 6 erkek olmak üzere toplam 20 İTAES hastası; 13 kadın, 7 erkek olmak üzere toplam 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Yaş ortalaması absans epilepsi grupta 27.2 yıl olup kontrol grubumuzun yaş ortalaması ise 28 yıl idi. SUP bulgularında absans epilepsi grubunda sağ ve sol median P25-N35 ve N20-P25 amplitüd değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu, ancak VPA, lamotrijin, levetirasetam ve ilaç almayan hastalar arasında herhangi bir amplitüd veya latans farkı saptanmadı.

Sendrowski K ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada çocuk yaş grubunda olan İJE sendromlu 20 hasta ve gerilim tipi baş ağrısı bulunan 24 hasta dahil edilmiştir. İJE grubundaki hastaların 9'u karbemezapin, 11'i VPA tedavisi kullandığı bildirilmiştir. N9, N13, N20, P25 latansları arasında epileptik ve epileptik olmayan baş ağrısı olan çocuklar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (78).

SUP değerlendirilmesindeki amplitüd artışının beyin sapı uyarılmasına bağlı yapıların hiperaktivasyonunun ve kortikal hiperekstabilitenin bir belirteci olduğu düşünülebilir. Bu nedenle, mevcut verilerimiz bu hiperaktivasyonun, bazı absans epilepsi sendromlarının alt tiplerinin daha iyi bir sonuca sahip olma eğiliminde olduğunu açıklayacak mekanizmalardan en az biri olabileceğini göstermektedir. Uzun yıllardır araştırılmasına rağmen absans epilepsi sendromlarının patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. SUP bulguları gibi periferik ve MSS'ni tutan patolojik süreçlere ilişkin bilgiler elde edebildiğimiz objektif testlerin, dikkatle incelenmesi ve bunun patofizyoloji ile ilgili daha fazla araştırma için iyi bir başlangıç noktası teşkil ettiğini ve gelecekteki çalışmalara da ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

6 KAYNAKLAR

1. Hirsch E, Panayıotopoulus P.C. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P editors. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (4th edition) John Libbey. 2005;p.315-335.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2197-2223.
3. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. ILAE Commission on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. Epilepsia. 2001 Jan;42(1):136-49.
4. Tenney J.R, Glauser T.A. The current state of absence epilepsy: can we have your attention? Epilepsy Curr. 2013;13:135-140.
5. Unterberger I, Trinka E, Kaplan P.W, Walser G, Luef G, Bauer G. Generalized nonmotor (absence) seizures-what do absence, generalized, and nonmotor mean? Epilepsia. 2018;59:523-529.
6. Elçioğlu Ö, Aktin E. Epilepsinin tarihçesi, hipokrattan günümüze epilepsi. Düşünen Adam Dergisi. 1965;6(2):57-65.
7. Gilroy J. Epilepsy, Basic Neurology. New York: McGraw Hill. 2000;p.85-122.
8. Fisher R.S, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4),470-472.
9. Engel J. A Proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42(6),796–803.
10. Bittencourt P.R, Adamolekum B, Bharucha N, Carpio A, Cossío O.H, Danesi M.A, Dumas M, Meinardi H, Ordinario A, Senanayake N, Shakir R, Sotelo J. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. Epilepsia. 1996;37(11),1127.
11. Topbaş M, Özgün Ş, Sönmez M.F, Aksoy A, Çan G, Yavuzyılmaz A, Çan E. Epilepsy prevalence in the 0-17 age group in Trabzon, Turkey. Iran Journal of Pediatric. 2012;22(3), 344-350.
12. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Epilepsia. 2009;50:2147–2153.
13. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. Lancet Neurol. 2014;13:710–726.
14. Commission on Classification and Therminology of the Internal League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30:389-398.
15. Akpınar Ç, Ataklı D, Velioğlu S. İlk nöbete yaklaşım. Epilepsi Rehberi Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu. 2007;s.15-22.
16. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE

classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):512-521.

17. Duncan J.S. İdiopathic generalised epilepsies with typical absences. J. Neurol. 1997;244,403-411.
18. Janz D. The idiopathic generalised epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. Epilepsia. 1997;38,4-11.
19. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. Paediatr Drugs. 2001;3(5):379.
20. Stefan H, Snead III, OC, Eeg-Olofsson O. Typical and atypical absence seizures, myoclonic absences and eyelid myoclonia. in: PT Engel J. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA. 2008;573-584.
21. Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C. Current Advances in Childhood Absence Epilepsy. Pediatric Neurology. 2014;50:205-12.
22. Camfield P, Camfield C. Epileptic Syndromes in Childhood: Clinical Features, Outcomes, and Treatment. Epilepsia. 2002;43(3):27–32.
23. Loiseau P, Duché B, Pédespan J.-M, Absence Epilepsies. Epilepsia. 1995;36:1182-1186.
24. Ma X, Yang Z, Liu X, Sun H. Childhood absence epilepsy: Elctroclinical features and diagnostic criteria. Brain Dev. 2011;33(2):114-119.
25. Dieterich E, Baier W.K, Doose H, Tuxhorn I. Long-term follow-up of childhood epilepsy with absences at onset. Neuropediatrics. 1985;16:149-154.
26. Bouma P.A, Westendorp R.G, van Dijk J.G, Peters A.C, Brouwer OF. The outcome of absence epilepsy: a meta-analysis. Neurology. 1996;47:802-808.
27. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Bartolo R, Bazzotti S et al. Childhood Absence Epilepsy: Evolution and Prognostic Factors. Epilepsia. 2005;46(11):1796-801.
28. Wolf P, Inoue Y, Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults. J Neurol. 1984;231:225-229.
29. Samanta D, Erin W. Generalized Epilepsy Syndromes of Adolescence. J Pediatr Epilepsy. 2015;4(3):096-101.
30. Bernard L, Maria M, MBA. Generalized seizures. In: Current Management in Child Neurology, Third Edition. United States of America: BC Decker Inc. 2005;p.112-127.
31. Carney P.W, Jackson G.D, Insights into the mechanisms of absence seizure generation provided by EEG with functional MRI. Front Neurol. 2014;5:162.
32. Penfield WG, Jasper HH. Centrencephalıc seizures. In: Epilepsy and functional anatomy of the human brain. 1st ed. Boston: Little Brown & Co. 1954;p.538.
33. Buzsaki G. The thalamic clock: emergent network properties. Neuroscience. 1991;41(2-3):351–64.
34. Meeren HKM. Cortico-thalamic Mechanisms Underlying Generalized Spike-Wave Discharges of Absence Epilepsy: A Lesional and Signal Analytical Approach in the WAG/Rij Rat [thesis]. Nijmegen, the Netherlands: University of Nijmegen. 2002;p.168.

35. Hanneke Meeren, Gilles van Luijtelaar, Fernando Lopes da Silva et al. Evolving Concepts on the Pathophysiology of Absence Seizures. Arch Neurol. 2005;62(3):371-376.
36. Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. Epilepsia. 1968;9(3):249–63.
37. Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. J Neurosc. 2002;22(4):1480–95.
38. Bancaud J. Physiopathogenesis of generalized epilepsies of organic nature (steeoencephalographic study). In: Gastaut H, Jasper HH, Bancaud J, Waltregny A, editors. The Physiopathogenesis of the Epilepsies. 3rd ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher. 1969;p.158–85.
39. Luders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH. Generalized epilepsies: a review. Cleve Clin Q. 1984;51(2):205–26.
40. Niedermeyer E. The Generalized Epilepsies: A Clinical Electroencephalographical Study. Springfield, Ill: Charles C Thomas Publisher. 1972;p.205-229.
41. Niedermeyer E. Primary (idiopathic) generalized epilepsy and underlying mechanisms. Clin Electroencephalogr. 1996;21-271.
42. Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. Arch Neurol. 2005;62:371-376.
43. Pinault D, O'Brien TJ. Cellular and network mechanisms of genetically-determined absence seizures. Thalamus Relat Syst. 2005;3:181–203.
44. Jasper MJ, Valbuena D, Martin JC, Simon C. "Increased adhesiveness in cultured endometrial-derived cells is related to the absence of moesin expression." Biol Reprod. 63.5. 2000;1370-1376.
45. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. Trends Neurosci. 2005;28:317–24.
46. Blumenfeld H. The thalamus and seizures. Arch Neurol. 2002;59:135–7.
47. Snead OC. Basic mechanisms of generalized absence seizures. Ann Neurol. 1995;37(2):146–57.
48. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. Epilepsia. 2005;46(9):21–33.
49. Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. Trends Pharmacol Sci. 2003;24(10):542–9.
50. Masterton RA, Patrick WC, Graeme DJ. Cortical and thalamic resting-state functional connectivity is altered in childhood absence epilepsy. Epilepsyr Res. 2012;99(3):327-334.
51. Gorji A, Mittag J, Shahabi P. Seizure-related activity of intralaminar thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy. Neurobiol Dis. 2011;43(1):266-274.
52. Dawson GD. Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1947;10:141-162.
53. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2005;76:16-22.

54. Chiappa KH, Principles of evoked potentials. In: Evoked potentials in clinical medicine (3rd editions) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997;338-475.
55. Emerson RG, Seyal M, Pedley TA. Somatosensory evoked potentials following median nerve stimulation. Brain. 1984;107:169-182.
56. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resusitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;67(2):203-210.
57. Kelleher MO, Tan G, Sarjeant R, Fehlings MG. Predictive value of intraoperative neurophysiological monitoring during cervical spine surgery: a prospective analysis of 1055 consecutive patients. Journal of Neurosurgery Spine. 2008;8(3):215-221.
58. Alan D, Legatt MD. Somatosensory Evoked Potentials. General Principles Sep.18,2009; emedicine.medscape.com/article/1139906.
59. Binnie CD, Osselton JW. EMG, Nerve Conduction, and Evoked Potentials. Clinical Neurophysiology. 1995;192-263.
60. Carter JL, Stenens JC. Somatosensory evoked potantials. In: Daube JR, Rubin DI, editors. Clinical neurophysiology (3rd ed). Oxford: Oxford University Press. 2009;p.257–69.
61. Kimura J. Somatosensory and motor evoked potentials and monitoring procedures. In: Kimura J, editor. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. 4th ed. Oxford: Oxford University Press. 2013;p.477–510.
62. Salas-Puig J, Tuñon A, Diaz M, Lahoz CH. Somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia. 1992;33(3):527–30.
63. Restuccia D, Valeriani M, Marca G, Giant subcortical high-frequency SEP's in idiopathic generalized epilepsy: a protective mechanizm against seizures? Clinical Neurophysiology. 2007;60-68.
64. Killory B.D, Bai X, Negishi M, Vega C, Spann M.N, Vestal M. et al. Impaired attention and network connectivity in childhood absence epilepsy. Neuroimage. 2011;56:2209-2217.
65. Moeller F, Siebner H.R, Wolff S, Muhle H, Granert O, Jansen O. et al. Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy. Epilepsia. 2008;49:1510-1519.
66. Kınay D. Tipik absans nöbetleri ve ilişkili Epilepsi Sendromları. Epilepsi. 2018;24(3):87-9.
67. Sinha N. Wng Y. Dauwels J. Kaiser M. Thesen T. Forsyth R and Taylor P.N. Computer modelling of connectivity change suggest epileptogenesis mechanisms in idiopathic generalized epilepsy. NeuroImage Clin. 2019;101655:1-5.
68. Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. Brain. 1998;121(Pt 9):1661–7.
69. Meencke HJ, Janz D. The significance of microdysgenesia in primary generalized epilepsy: an answer to the considerations of Lyon and Gastaut. Epilepsia. 1985;26(4):368–71.

70. Nehlig A, Vergnes M, Waydelich R, Hirsch E, Charbonne R, Marescaux C, et al. Absence seizures induce a decrease in cerebral blood flow: human and animal data. J Cereb Blood Flow Metab. 1996;16:147–55.
71. Roche-Labarbe N, Zaaimi B, Berquin P, Nehlig A, Grebe R, Wallois F. NIRS-measured oxy- and deoxyhemoglobin changes associated with EEG spike-and-wave discharges in children. Epilepsia. 2008;49:1871–80.
72. Bode H. Intracranial blood flow velocities during seizures and generalized epileptic discharges. Eur J Pediatr. 1992;151:706–9.
73. Nehlig A, Valenti MP, Thiriaux A, Hirsch E, Marescaux C, Namer IJ. Ictal and interictal perfusion variations measured by SISCOM analysis in typical childhood absence seizures. Epileptic Disord. 2004;6:247–53.
74. Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME. Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizures. Science. 1982;218:64–6.
75. Theodore WH, Brooks R, Margolin R, Patronas N, Sato S, Porter RJ, et al. Positron emission tomography in generalized seizures. Neurology. 1985,35:684–90.
76. Ochs RF, Gloor P, Tyler JL, Wolfson T, Worsley K, Andermann F, et al. Effect of generalized spike-and-wave discharge on glucose metabolism measured by positron emission tomography. Ann Neurol. 1987;21:458–64.
77. Erdem H, Yiğit A, Mutluer N. Effect of Sodium Valproate on Somatosensory Evoked Potentials in Juvenile Myoclonic Epilepsy. Medical Science. 2001;106(3):197.
78. Sendrowski K, Sobaniec W, Boćkowski L, Kułak W, Smigielska-Kuzia J. Somatosensory evoked potentials in epileptic children treated with carbamazepine or valproate in monotherapy - a preliminary study. Adv Med Science. 2010;31:1-4.
79. Atakli D, Soysal A, Atay T, Altintas H, Arpaci B, Baybas S. Somatosensory evoked potentials and EEG findings in siblings of juvenile myoclonic epilepsy patients. Türk Psikiyatri Dergisi. 2008;19(1):101-107.
80. Gürses N, Temuçin Ç.M, Ergün E.L, Ertuğrul A, Özer S, Demir B. Konversiyon Bozukluğunda Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller ve Beyin Kan Akımı Değişiklikleri. Türk Psikiyatri Dergisi. 2008;19(1):101-107.