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

GÖZ KAPAMAYA DUYARLI İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ HASTALARINDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMA EĞRİSİ İNCELEMESİ

DR. LEYLA MASİMOVA

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2020

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

GÖZ KAPAMAYA DUYARLI İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ HASTALARINDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ VE TOPARLANMA EĞRİSİ İNCELEMESİ

DR. LEYLA MASİMOVA

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI:

DR.REYHAN SÜRMELİ

İSTANBUL – 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimizde büyük katkıları olan başta Sayın Prof. Dr.Ayşe Destina Yalçın, olmak üzere tüm Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği Doktorlarına,

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

Tezimin istatistik çalışmalarını yaparak büyük yardımı olan Sayın Doç. Dr. Mehmet Sürmeli'ye,

Zorlu asistanlık eğitimim süresince varlıklarından memnuniyet duyduğum, bana her zaman destek olan çok değerli arkadaşlarım, Asist. Dr Merve Aşıkovalı, Dr. Ümit Saylık, Dr. Nedim Aybakan, Dr. Emine Yılmaz, Dr. Eda Tekeli'ye,

Sevgili servis hemşirelerimize, klinik sekreterimiz sevgili Yasemin Erşen'e, tüm personelimize

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

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

Bu süreçte bana hep moral aşılayan sevgili annem, eşim ve canım oğluma

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Leyla Masimova

ÖZET

AMAÇ

EEG'de, göz kapamadan hemen sonra beliren, geçici, kısa süreli, genellikle jeneralize epileptiform değişiklikler "göz kapama duyarlılığı" olarak tanımlanır. İlk kez 1930'da Robinson tarafından bildirilmiş olup, göz kapama duyarlılığı ve epilepsi sendromlarını araştıran sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada, EEG incelemelerinde göz kapamaya duyarlılığı olan ve olmayan idiyopatik jeneralize/genetik epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda göz kırpma refleksi ve toparlanma eğrisi elektrofizyolojik olarak incelemeyi ve beyin sapı eksitabilitesinin hastalık patofizyolojisine katkısı olup olmadığı araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 2019-2020 yılları arasında Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, EMG-EEG Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 20 sağlıklı kontrol, 20 göz kapamaya duyarlı idiyopatik jeneralize/genetik epilepsi hastası, 20 göz kapama duyarlılığı olmayan idiyopatik jeneralize/genetik epilepsi hastası dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara, iki yanlı orbikularis okuli kasının alt parçasının orta noktasına aktif kayıt elektrodu, orbita lateral kısmına ise referans elektrod yerleştirilip, supraorbital çentikten uyarı verilerek göz kırpma refleksinin elektrofizyolojik yanıtları iki taraflı kaydedildi. Herbir inter stimulus intervallerde (200-300-500-700-800-1000 ms), elde edilen her trase çifti için ilk ve ikinci uyarı sonrası oluşan R2 yanıtlarının (R2t ve R2) amplitüd ve alan değerleri ölçüldü. İkinci uyarı ile oluşan alan yanıtının, ilk uyarı ile oluşan alan yanıtına (R2t alanı / R2 alanı) oranlamasıyla elde edilen yüzdesel değişim hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmada hasta grubunda, ilk şartlayıcı uyarı ile elde edilen R2 latans (sağ p=0,732, sol p=0,392) ve R2 amplitüd (sağ p=0,253, sol p=0,513) değerlerinde kontrol grubuna göre kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yine çalışmamızda ikili uyarı ile 200,300,500, 700, 800, 1000 ms inter stimulus intervallarinde hasta grubunda, R 2 komponentin toparlanması kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark saptanmadı. Ancak, göz kapamaya duyarlı İJE grubunun R2 toparlanma eğrilerinin normallere göre daha yüksek kaldığı gözlendi. R2 toparlanma eğrisinde iki yanlı olarak 200 ms inter stimulus intervalinde, göz kapamaya duyarlı idiyopatik jeneralize/genetik epilepsi grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sağ p=0,044 ve sol p=0,006),daha iyi toparlandığı görüldü.

SONUÇ

Bizim çalışmamızdaki bulgular, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da göz kapamaya duyarlı idiopatik jeneralize epilepsi hastalarında inhibitör mekanizmalarda azalma olduğunu düşündürmüştür. Ancak antiepileptik ilaç kullanmayan, sayısı artırılan hastalarda değerlendirilecek bir araştırma daha anlamlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: EEG, göz kapama duyarlılığı, epilepsi

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

INTRODUCTION AND AIM

The transient, mainly generalized, together with brief changes in EEG baseline immediately after eye closure, is called 'eye closure sensitivity'. It was first reported by Robinson in 1930 and there have been limited number of studies investigating eye cloure sensitivity and epilepsy syndromes. In this study, we aimed to investigate whether the brain stem excitability contributes to the pathophysiology of the brain stem by blink reflex and recovery curve electrophysiologically in patients who are followed by the diagnosis of idiopathic generalized / genetic epilepsy with and without eye closure sensitivity in EEG examinations.

MATERIALS AND METHODS

This study was carried out in Ümraniye Training and Research Hospital, Neurology Clinic, EMG-EEG Laboratories between 2019-2020. The study included 20 healthy controls, 20 eye closure sensitivity idiopathic generalized / genetic epilepsy patients, 20 non-eye closure sensitivity idiopathic generalized / genetic epilepsy patients. The electrophysiological responses of the blink reflex were recorded to all participants by placing an active recording electrode in the midpoint of the lower part of the bilateral orbicularis oculi muscle, and a reference electrode in the lateral part of the orbital, and stimulating from the supraorbital notch. In each inter stimulus intervals (200-300-500-700-800-1000 ms), the amplitude and area values of R2 responses (R2t and R2) formed after the conditioning and test stimuli were measured for each trace pair obtained. Percentage change was calculated by proportioning the area response formed by the test stimulus to the area response formed by the conditioning stimulus (R2t area / R2 area)

SİGNS

In the study group, there was no statistically significant difference in R2 latency (right p = 0.732, left p = 0.392) and R2 amplitude (right p = 0.253, left p = 0.513) obtained with the first conditioning stimulus compared to the control group. Second, in our study, there was no significant difference in the recovery of the R 2 component in the patient group at 200,300,500, 700, 800, 1000 ms inter stimulus intervals compared to the control group. However, it was observed that the R2 recovery curves of the IJE group with eye closure sensitivity remained higher than normal. In the R2 recovery curve, bilaterally 200 ms inter stimulus interval, statistically significant difference was found in the idiopathic generalized / genetic epilepsy group with eye closure sensitivity compared to the control group (right p = 0.044 and left p = 0.006).

RESULTS AND CONCLUSION

The findings in our study suggest that there is a decrease in inhibitory mechanisms in idiopathic generalized epilepsy patients with eye closure sensitivity, although it is not statistically significant. However, a study to be evaluated in patients who do not use antiepileptic drugs and whose number will increased will be more meaningful.

Keywords: EEG, eye closure sensitivity, epilepsy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i

ÖZET.....iii

ABSTRACT.....iv

İÇİNDEKİLER.....vii

KISALTMALAR.....ix

ŞEKİLLER LİSTESİ.....x

TABLOLAR LİSTESİ.....xi

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....1

1.1 Epilepsi, Tanım ve Tarihçe.....1

1.2 EPİLEPSİ, ETYOLOJİ.....1

2.GENEL BİLGİLER.....2

2.1. Epilepsi Sınıflaması 2

2.2. Epilepsi Sendromları.....5

2.3. Göz Kapama Duyarlılığı.....7

2.4. Göz Kırpma Refleksi.....8

3. MATERYAL VE METOD.....14

3.1. Elektrofizyolojik İncelemeler.....17

3.2. İstatistiksel Analız.....20

4.BULGULAR VE SONUÇLAR.....20

4.1. Demografik Özellikler.....20

4.2. Antiepileptik İlaç Kullanımı.....21

4.3. Elektrofizyolojik İncelemeler.....21

5.TARTIŞMA.....36

7.KAYNAKÇA.....39

KISALTMALAR

AEİ	Antiepileptik ilaç
ÇÇAE	Çocukluk çağı absans epilepsi
ÇSME	Çocukluk çağı selim miyoklonik epilepsi
EEG	Elektroensefalografi
FNJE	Febril nöbet artı jeneralize epilepsi
GKD	Göz kapama duyarlılığı
GKDE	Göz kapamaya duyarlı epilepsi
ILAE	Uluslararası epilepsi ile savaş derneği "The International Leage Against Epilepsy"
IJE	İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi
JAE	Juvenil absans epilepsi
JME	Juvenil miyoklonik epilepsi
JTKN	Jeneralize tonik klonik nöbet
SON	Supraorbital sinir
ISI	İnter stimulus interval
GKR-TE	Göz kırpma refleksi toparlanma eğrisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: ILAE 2017 Epilepsilerin Sınıflandırılması

Şekil 2: ILAE Nöbet Tipleri Sınıflaması-Basit Versiyon

Şekil 3: ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması-Genişletilmiş Versiyon

Şekil 4: Göz kapamayı takiben 1-4 saniye süreli jeneralize epileptiform aktivite

Şekil 5: Göz kırpma refleksi oluşum mekanizması

Şekil 6: GKR, R yanıtları ile latans, amplitüd ve alan değerleri şematik olarak gösterilmiştir

Şekil 7. Sağdan 300 ms ikili uyarı ile sağlıklı gönüllüden elde edilen rektifiye ve averajlı GKR kaydı

Şekil 8. Sağdan 200 ms ikili uyarı ile hasta grubundan elde edilen rektifiye ve averajlı GKR kaydı

Şekil- 9, 10: Her 3 grup için, yatay koordinatta değişen ISI'lar, dikey koordinatta "R2 alan" değerlerinin değişim yüzdelerinin yer aldığı GKR toparlanma eğrisi grafiği

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: İki yanlı olarak göz kırpma refleksi değerlendirilmesinde ölçülen tüm değişkenler

Tablo 2: Demografik özellikler

Tablo 3: Grupların GKR R2 Amplitüd Değerleri

Table 4: Grupların GKR R2 Alan Değerleri

Tablo 5: Grupların GKR R2c Latans Değerleri

Tablo 6: Grupların GKR R1 Latans Değerleri

Tablo 7: Grupların GKR R2 Latans Değerleri

Tablo 8: 200 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

Tablo 9: 300 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

Tablo 10: 500 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

Tablo 11: 700 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

Tablo 12: 800 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

Tablo 13: 1000 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 EPİLEPSİ, TANIM VE TARİHÇE

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı olarak tanımlanır. Bu tanımlama daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik işlevi ile ilgili bilinç kaybını, paroksismal motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, provake olmayan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozukluklarını kapsar (1, 2). Epilepsinin modern tanımı ilk kez J.H. Jackson tarafından 19. yüzyılın sonlarında "sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı" olarak yapılmıştır (3, 4).

Epilepsi ilk çağlardan beri bilinmektedir. Hipokrat ise epilepsiyi M.Ö. 460 yılında bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan "On the sacred disease" (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye "mal caduque" adını vermiştir (5, 6). Epilepsi, erkeklerde kadınlardan 1.0-2.4 kez daha sıktır (7).

1.2 EPİLEPSİ, ETYOLOJİ

Epilepsi hastalığı tüm dünyada yaygın bir şekilde görülür, hiçbir etnik fark ve yaş sınırı tanımaz.

Endüstrileşmiş ülkelerdeki çalışmaların çoğunda spesifik etyoloji olguların %60-70'inde tanımlanmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde risk faktörleri daha yüksek oranlarda olmasına karşın, etyolojisi belirlenebilen epilepsi oranları %40 veya daha az olarak bildirilmektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre etyolojik farklılıklar gözlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde etyolojilerin serebrovasküler olaylar, travma ve neoplazilerde yoğunlaştığı görülürken, gelişmekte olan ülkelerde ise doğum hasarı, kafa travması, çocuklukta geçirilen serebral enfeksiyonların sıklığı vb. nedenlere bağlı olarak görülmektedir (8).

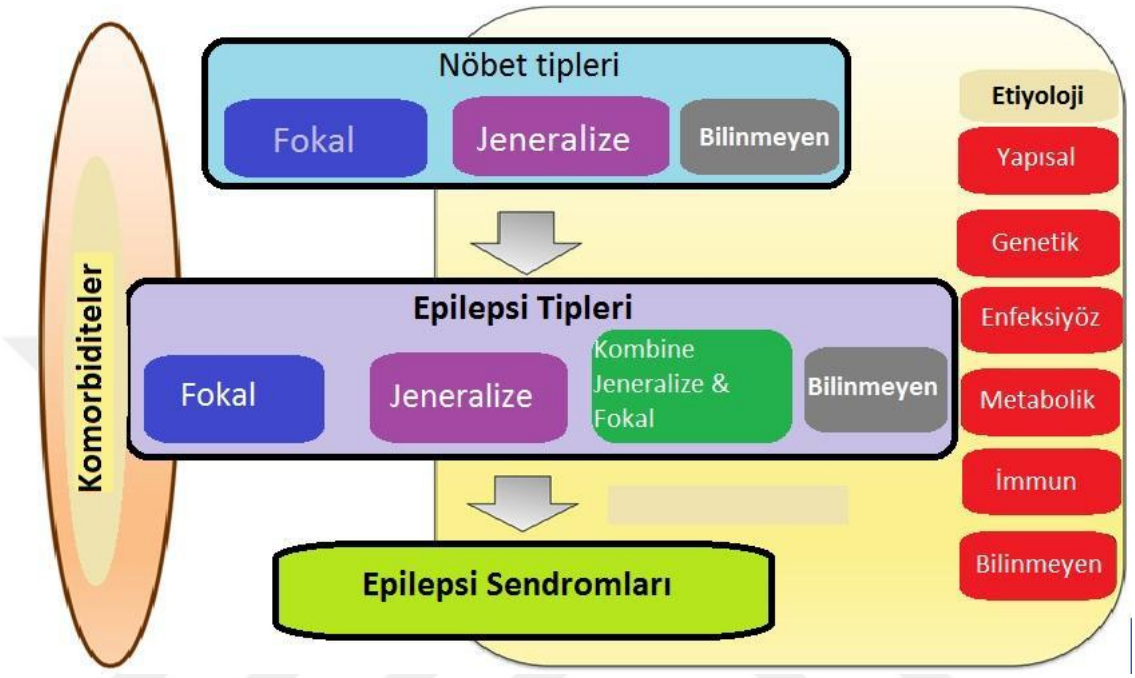
2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSI SINIFLAMASI

İlk defa epilepsi sınıflaması 1960 yılında yapılmıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği tarafından " The International Leage Against Epilepsy" (ILAE) sınıflama ve terminoloji komisyonu kurulmuştur. Uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda hazırlanan 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektrofizyolojik sınıflaması ve 1989 yılında ise epilepsiler ve epilepsi sendromları sınıflaması, tüm dünyada kabul görmüş, nöbet ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil olarak kabul edilmiştir (9, 10). Bu sınıflamaya göre nöbetler; parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılamayan nöbetler olarak 3 ana nöbet tipi altında değerlendirilmiştir (11).

En son olarak ILAE 2017'de büyük oranda 1981'de revize edilmiş sınıflamayı temel alarak nöbet tiplerinin yeni bir sınıflandırmasını düzenledi (Şekil 1, 2, 3). Yeni nöbet sınıflandırması nöbetlerin beyinde nereden başladığı, nöbet sırasındaki bilinç düzeyi ve nöbetlerin diğer özelliklerini içeren 3 temel özelliğe dayanmaktadır (12, 13).

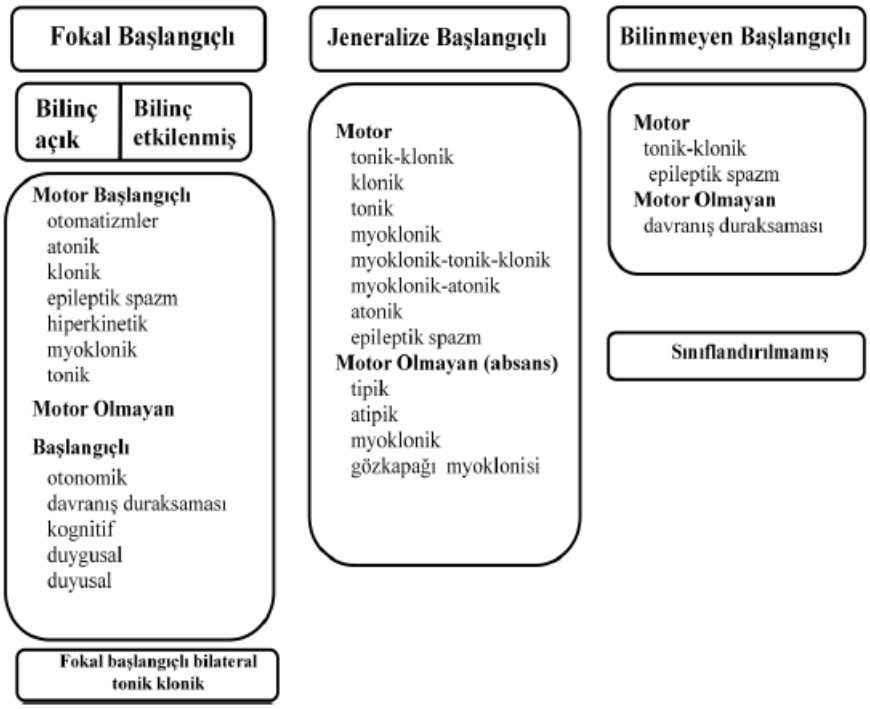
Şekil 1: ILAE 2017 Epilepsilerin Sınıflandırılması



Şekil 2: ILAE Nöbet Tipleri Sınıflaması-Basit Versiyon



Şekil 3: ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması-Genişletilmiş Versiyon



ILAE 1981 ve 2017 sınıflaması arasındaki farklar :

1- Parsiyel terimi kullanımdan kalkarak yerini "fokal" terimi almıştır.
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; göz kapağı miyoklonili absans, miyoklonik absans, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik ve epileptik spazmı içermektedir.

2.2. EPİLEPSİ SENDROMLARİ

Jeneralize epileptik sendromların etyolojisi ve şiddeti değişkendir. İLAE sınıflamasına göre idiyopatik jeneralize/genetik epilepsi (İJE) başlığı altında incelenen sendromların başlıcaları şunlardır;

1- Selim ailesel yenidoğan konvülzüyonları (SAYK)

2- Selim yenidoğan konvülzüyonları (SYK)

3- Çocukluk çağı selim miyoklonik epilepsi (ÇSME)

4- Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE)

5- Juvenil absans epilepsisi (JAE)

6- Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)

7- Uyanırken gelen JK nöbetleri (UGJK)

8- Miyoklonik absanslı epilepsi (MAE)

9- Febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE)

10- Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler

11- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

Çalışmamız idiyopatik jeneralize/genetik epilepsiler üzerine olduğundan bu grup hakkında kısaca bilgi verilecektir. İdiopatik jeneralize/genetik epilepsilerin içinde en sık görülenler; çocukluk çağı absans epilepsi, jüvenil absans epilepsi ve jüvenil miyoklonik epilepsi sendromlarıdır.

2.2.1. Çocukluk Çağı Absans Epilepsi (ÇAE)

Genellikle normal gelişimli kız çocuklarında erkeklere oranla daha sık rastlanan, 4-10 yaş arasında başlayan tipik absans nöbetleriyle karakterize epilepsi tipidir. Nöbet anında iletişim kopması, cevapsızlık halinin oluşması ve tam, ağır ve kısa süreli bilinç kaybı gözlenir. Absans gün içerisinde sık sık tekrarlayabilir ve otomatizmalar eşlik edebilir (14, 15).

Elektroensefalografi (EEG) bulgusu normal temel aktivite zemininde bilateral, senkron, simetrik 3 Hz. (2.5-4) frekansında jeneralize diken-yavaş dalga deşarjları ile karakterizedir. Bu epileptiform aktivite hiperventilyasyon ile provoke olur (14,15). Prognozu iyidir. Uygun seçilmiş antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine iyi yanıt verir. Erişkin dönemde yüksek oranda remisyon beklenir.

2.2.2. Jüvenil Absans Epilepsisi (JAE)

Çoğunlukla ergenlik çağında başlayan, tipik absans nöbetleriyle karekterize bir İJE sendromudur. Çoğunlukla 9-13 yaşları arasında başlar. Erkekler ve kızlar eşit oranda etkilenir. Tipik absans nöbetlerinde tam bir bilinç kaybı vardır. Tipik absans nöbetleri günde 1-10 arasında sık olarak gözlenir. Jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) hastaların %80'inde görülmektedir ve genellikle uykudan uyandıktan sonra ortaya çıkar. JTKN için uykusuzluk, yorgunluk, alkol alımı, heyecan, ışık presipite edici faktörlerdir (16).

EEG bulgusu 4 saniyeden daha uzun süreli, 3-4 Hz. frekansında, jeneralize diken /multipl diken/yavaş dalga aktivitelerinden oluşur.

Nöbet kontrolü genellikle AEİ tedavisi ile sağlanabilmektedir. AEİ tedavisi genellkikle ömür boyu gereklidir (17).

2.2.3. Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

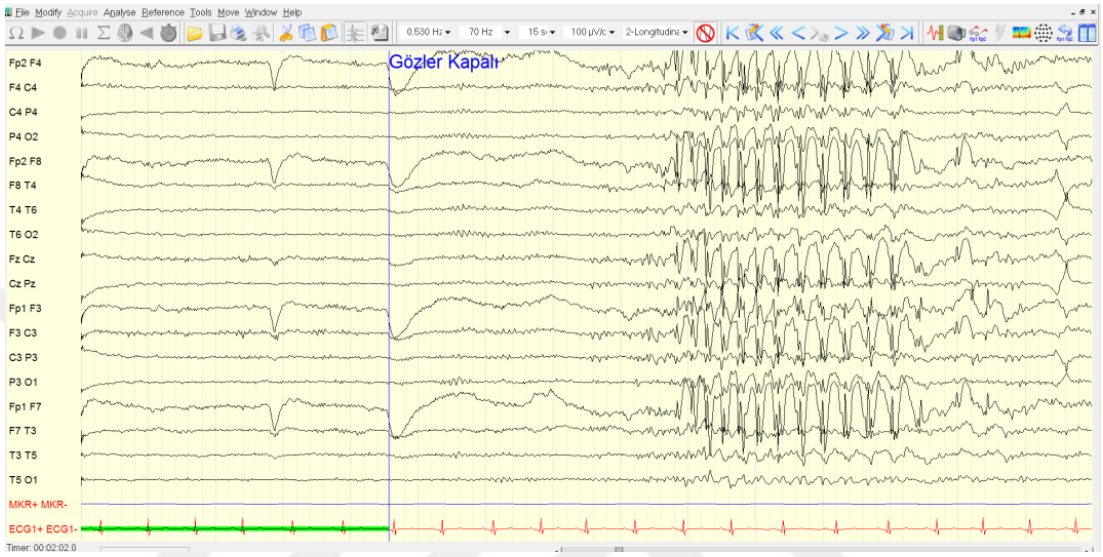
Genellikle ergenlik çağında başlar. İki taraflı veya tekli tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlarla tanımlanır. Bazen bu miyoklonik atımlar hastalarda düşmelere sebep olabilir. Bilinç etkilenmez, cinsiyet farkı göstermez. Tüm epilepsiler içerisinde %5-10, tüm İJE'lerde ise %20-27oranında görülmektedir (18).

EEG tetkikinde iktal paternde jeneralize yüksek amplitüdlü,10 -16 Hz frekansında, multipl diken ve bunları takiben düzensiz 1-3 Hz frekansında yavaş dalga deşarjlarının eşlik ettigi miyokloniler görülür (19). Fotosensitivite %30-90 arasında görülebilir (20).

2.3. GÖZ KAPAMA DUYARLILIĞI

Göz kapama, geçici bir evredir ve göz kapamaya duyarlı deşarjlar, göz kapamayı takiben hemen gerçekleşir. Üç saniyeden kısa sürer ve gözlerin kapalı kaldığı süre boyunca devam etmez (21). Beynin başlangıçtaki elektriksel aktivitesinin ve uyarılabilirliğinin gözlerin kapanmasıyla değiştiği bilinmektedir (22). Göz kapama genellikle jeneralize olan geçici epileptiform değişiklikleri uyarır ve göz kapama sonrası 2-4 saniye içinde kısa, 1-4 saniye süreli epileptiform değişiklikler olarak EEG'de izlenir (21). Bu tip elektrofizyolojik anormallik göz kapama duyarlılığı (GKD) olarak bilinir (Şekil 4). Göz kapama paroksizmal anormallik ile ilgili en olası spekülasyon, göz kapama ile alfa ritm artma mekaznizması ile ilişkilidir (22). Bu paroksizmal aktivitenin altında yatan kortikal-subkortikal lokalizasyonlar tam olarak bilinmemektedir (23). Göz kapama sonrası, EEG'de geçici, kısa süreli olarak ortaya çıkan değişiklik (GKD), ilk olarak 1930 yılında Robinson tarafından tanımlanmasına rağmen günümüze kadar GKD ve epilepsi sendro mlarını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (24-27).

Şekil 4: Göz kapamayı takiben 1-4 saniye süreli jeneralize epileptiform aktivite



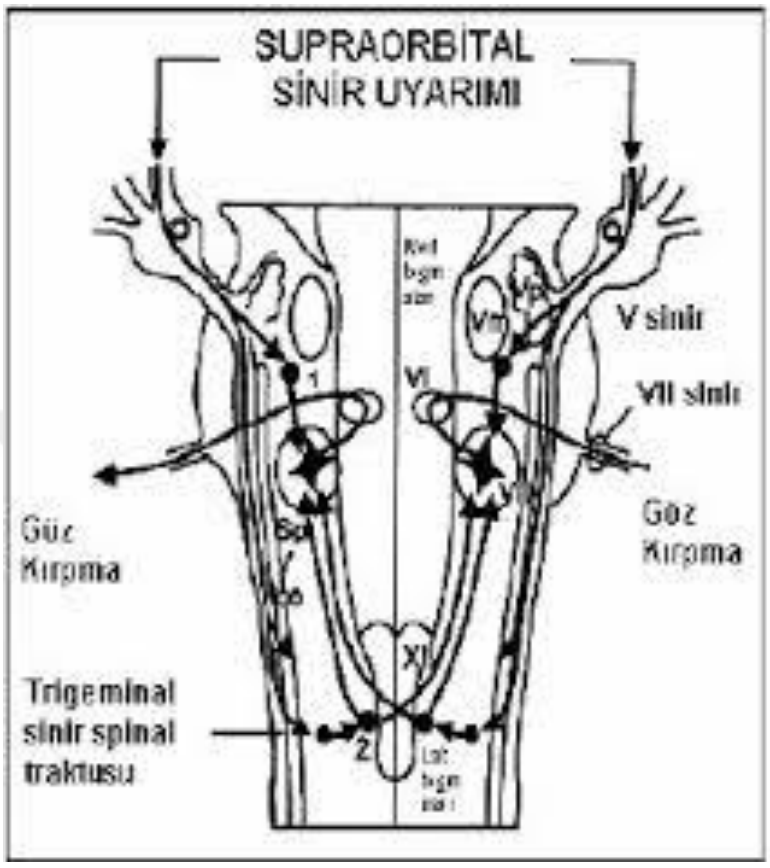
2.4. GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Göz kırpma; istemli, spontan ve refleks olarak yaratılabilen, vücudumuzun önemli organı olan gözü korumaya yönelik oluşan bir reflekstir. Göz kırpma refleksi, levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikularis okuli kasının ise hızlı fazik kasılması ile birlikte gerçekleşir. Bu resiprokal innervasyon bazı fizyolojik ayrıntıları içerse bile, hem istemli hem de spontan ve refleks göz devinimleri için geçerlidir (21).

Göz kırpma refleksi (Blink Reflex-BR,GKR) çok değişik uyaranlarla ortaya çıkabilmektedir. Kornea refleksi bunun en klasik ve en iyi bilinen örneklerinin başında gelir. Bunun yanında glabellar bölgeye refleks çekici ile vurma, aniden yüksek tonlu bir ses, aniden verilen parlak bir ışık veya yüz derisine ağrılı uyaran verilmesi de aynı şekilde refleks göz kırpma devinimi yaratır. Bu refleks çok eskiden beri bilinmekte ve klinik muayenede kullanılmaktadır. Refleks çekici perküsyonu ile ortaya çıkarılan tipini, ilk kez İngiliz fizyolog Walker Overend 1896'da tanımlamıştır. Göz kırpma refleksi ilk kez 1952'de Kugelberg tarafından EMG yöntemi ile analiz edilmiştir. 1962'de Rushworth konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uygulamasını göstermiştir. 1970'lerden itibaren konuya ilgi hızla artmış ve rutin EMG pratiğine girmiştir (21, 29).

GKR götürücü (afferent) yolu trigeminal sinirin oftalmik dalı, getirici (efferent) yolu ise fasiyal sinir olan ve supraorbital sinirin, supraorbital çentikte elektriksel uyarı ile elde edilen refleks bir incelemedir (Şekil 5). Bu refleks, fasiyal sinirin intrakraniyal segmentlerindeki ortostatik akımı test etmede kullanılır. GKR, klinik pratikte beyin sapı fonksiyonlarını araştırmada iyi bilinen ve kullanılan bir yöntemdir (28-29).

Şekil 5: Göz kırpma refleksi oluşum mekanizması



Holstege ve arkadaşlarına göre deney hayvanlarında güçlü bir "pontin-blink-premotor alan " (ponsta göz kırpma premotor alanı) vardır. Bu kısım lateral tegmental alana uymaktadır ve R1 GKR ile ilişkisi yoktur. Pons ve bulbustaki göz kırpma premotor alanları arasında karşılıklı güçlü projeksiyonlar bulunmuştur. Şekil 5'te görüldügü gibi bulber alandakiler bilateral projeksiyon şeklindedirler. Pons ve bulbustaki göz kırpma premotor alanları muhtemelen R2 ile de ilgilidirler ve göz kırpma olaylarındaki güçlü nöronal organizasyonun temelini oluştururlar. Ponstaki premotor göz kırpma alanına, nukleus ruber ve pretektumdan da afferent projeksiyonlar gelir. Bulber premotor göz kırpma alanına ise superior kollikulus ve

pons mediyal tegmentumundan bağlantılar gelmektedir. Bu anatomik yapıdan anlaşılacağı gibi R2 refleksi sanıldığından daha kompleks fenomendir (21).

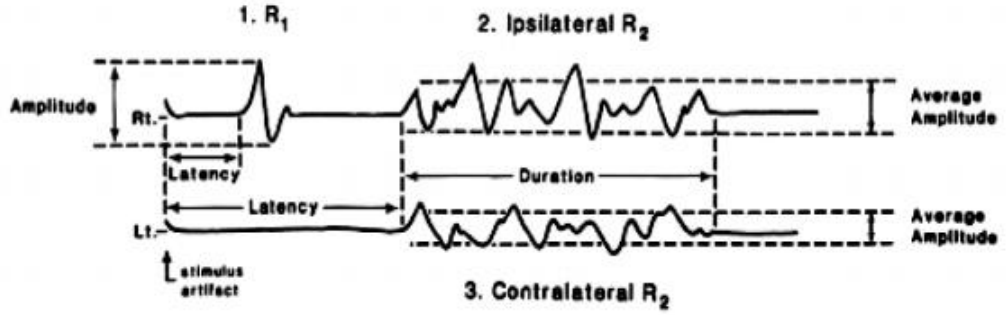
Göz kırpma hareketleri göz küresi ve korneanın parlaklığını korumak ve temizliğini sağlamak amacı ile de istem dışında, spontan olarak da ortaya çıkar. Buna spontan göz kırpma adı verilir. Normalde göz kırpma sıklığı dakikada 15-16 kadardır. Anksiyete durumunda bu sayı artabilir. Parkinson hastalığında refleks göz kırpma yanıtlarında habitüasyon kalkar, refleks yanıtları canlıdır, ancak spontan göz kırpma hareketlerinin sayısı belirgin şekilde azalır. Bu durum hipomimide önemli bir faktördür. Bu duruma esasen spontan göz kırpma sayısının ayarlanmasında bazal ganglionların rolü göz ardı edilmemelidir.

R1 (Response 1) yanıtı; uyarı yapılan taraftan elde edilir. R1 'in ortaya çıkışı sırasında göz kırpma hareketi yoktur. R1 latansı, amplitüdü, süresi ve şekli genel olarak her uyarıda sabit kalır, bifazik ya da trifazik bir potansiyeldir. R1 latansı yaklaşık olarak 10,5 ± 0,8 ms (9,3-12,4 ms) civarındadır. A beta grubu orta çaplı miyelinli, trigeminal afferent lifler ile taşınır. Her iki gözde, R1 arasındaki latans farkı 1,2 ms'yi geçmemelidir. R1 yanıtı habitüasyon göstermez, çeşitli supraorbital etkilere (örneğin bilinç bozukluğu ve kognitif etkiler) dirençlidir (21,30).

R2 (Response 2) yanıtı; unilateral supraorbital sinir (SON) uyarımından yaklaşık 30 msn sonra belirir, yanıt hem ipsilateral hem de kontralateral orbikülaris oküli kaslarında ortaya çıkar. Bu yanıt klinikte bilateral göz kırpma olarak gözlenir. Göz kırpma ile daha bağlantılı olan medulla kaynaklı R2 yanıtlarıdır. R2, R1'e göre daha az stabil bir reflekstir. Monoton uyaranlarda habitüasyon gösterir. Habitüasyon bir alışma fenomeni demektir; yani eğer saniyede 1 frekanslı tek şoklar düzenli aralıklarla verilirse R1'de değişme olmazken, R2'de giderek latans uzar, yanıtın süresi ve amplitüdü ufalır ve sonunda tamamen kaybolabilir. R2 düşük eşikli A beta trigeminal afferentleri ile taşınır. R2'nin polisinaptik orjininden dolayı latansı, amplitüdü, süresi ve şekli genel olarak uyarıdan uyarıya değişkenlik gösterir, polifazik bir potansiyeldir. R2 latansı 30,5±3,4 ms (28-42 ms) arasındadır (24). Her

iki gözün R2 yanıt latans farkları 5 ms'den kısadır. Kontrlateral R2 yanıtları arasındaki gecikme zamanı 7 ms kadardır (21,32).

Şekil 6: GKR, R yanıtları ile latans, amplitüd ve alan değerleri şematik olarak gösterilmiştir. (28).



2.4.1. Göz kırpma refleksinin toparlanma eğrisi (GKR-TE); GKR

sistemi, motor korteks, postsantral korteks ve basal ganglialar gibi bir çok suprasegmental yapılardan uyarılar almaktadır. Bu nedenle tek uyarı ile elde edilen GKR yanıtları, trigeminal devrenin tümünün eksitabiletesi hakkında yeterli bilgi sağlamaz. İkili uyarı ile GKR tekniği ilk kez Kimura tarafından tanımlanmıştır (31). İkili uyarılar, farklı (100, 200 ms..vb) inter stimulus intervallaerinde (ISI) verilerek R2 yanıtları kaydedilir. İlk yanıt, şartlayıcı (conditioning stimulus) uyarı ile kaydedilir, ikinci uyarı test uyarıdır (test stimulus). İlk şartlayıcı uyaran, fasiyal motor alanlara ulaşan girdiyi yansıtan refleks yanıtı oluşturur. İkinci test uyaran ile ilk şartlayıcı uyaran nedeniyle eksitabilitesi değişen internöronların, test uyaranı

iletebilme kapasitesi değerlendirilir. Bu nedenle R2 yanıtındaki değişiklikler, beyin sapında R2 yanıtında rol alan internöronların uyarılabilirliğini yansıtmaktadır. GKR-TE, her bir ISI'da oluşturulan R2 test yanıtının, şartlayıcı yanıta oranının yüzdesel değişimine (R2t/R2c) göre oluşturulur. Sağlıklı bireylerde ikili uyarıda R2, 200 ms intervalinde kaybolurken, artan interval sürelerinde yeniden toparlanır. Toparlanma normal değerleri 500 ms uyarı aralığında yaklaşık % 40-50 ve 1500 ms aralıkta da yaklaşık %70-90 gibi bulunmuştur. Bu interval süresi uzadıkça toparlanma oranı da artar(32). Bu eğri için değişmez normal değerler olmadığından, çalışmalarda kontrol grubuna göre değerlendirmek mecburidir. Habitüasyon, verilen uyarının sıklığı, sayısı ve şiddeti ile doğru orantılıdır (33). Habitüasyonda azalma, R2 toparlanmasındaki artış ile gösterilebilir. Fasiyal sinir motor nöronlarının ve beyin sapındaki internöronlarının eksitabilitesi, GKR toparlanma eğrisi (GKR-TE) ile incelenebilmektedir.

2.4.3. Göz kırpma refleksinin kullanılma alanları

R1 ve R2 özellikle R2 beyin sapında geniş bir alana yayılmış bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenirler. Başlıca etkilenme alanları fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları, pons ve bulbus tutulumlarıdır. Periferik trigeminal sinir lezyonları, periferik fasiyal nöropatiler, hemifasiyal spazm, beyin sapı intraaksiyal ve multifokal lezyonları, ekstrapiramidal hastalıklar ve kortikal-kortikobulber tutuluş GKR yanıtlarının etkilendiği durumlardır (21).

Fasiyal sinir parezisinde ipsilateral yanıtlar alınamayabilir, erken dönemde yeniden ortaya çıkmaları ise iyi prognoz göstergesi olabilir. Hemifasiyal spazmda R2 yanıtında saptanan artışlarla ilgili olarak fasiyal motor nöronlar ve beyin sapı internöronları düzeyinde hipereksitabiliteden bahsedilmektedir. Yine beyin sapı, kortiko-bulber ya da ekstrapiramidal tutulum bulguları olan hastalıklarda GKR'de çeşitli değişiklikler saptanmıştır. Özellikle R2 komponentine ait toparlanmada artış parkinson hastalarında tanımlanmış ardından blefarospazm, spazmodik distoni, servikal distoni gibi çeşitli fokal distoniler, hemifasiyal spazm, periferik yüz felci ile post-fasiyal sinkinezi sendromu gibi tablolarda da bu özelliğin olduğu değişik

çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle beyin sapı eksitabilitesini değerlendirmek için R2 habitüasyon ve toparlanma eğrisi çalışmaları kullanılır (21)

3. MATERYAL VE METOD

Göz kapama duyarlılığı, epilepsi hastalarında göz kırpma refleksi ve toparlanma eğrisini araştırmak amacıyla bir beyin sapı refleksi olan GKR standart yöntemle ikili uyarı tekniği ile çalışılmak üzere, idiyopatik jeneralize/genetik epilepsi tanısı alan 40 hasta ile yaş ve cinsiyet bakımdan uyumlu kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü bu çalışmaya dahil edildi.Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi Bölümü'nde takip edilen, İJE tanılı hastalardan ve kontrol grubundan çalışma detayları sözlü ve yazılı anlatılarak onay formu alındı.

Çalışma protokolü, hastanemiz etik kuruluna sunularak onay alındı. Hasta grubu 20'si göz kapamaya duyarlı (Grup 1), 20'si göz kapamaya duyarsız (Grup 2) ve kontrol grubu (Grup 3) olarak belirlendi.

I-Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Hasta grubu (sayı: 40);

1. EEG'de göz kapamaya duyarlı olan ve olmayan jeneralize epileptiform aktivite olması
2. ILAE tarafından tanımlanmış kriterlere göre idiyopatik jeneralize/genetik epilepsi tanısı almak
3. Normal bir kranyal manyetik rezonans görüntülemesi olması
4. Nörolojik muayenesinde patolojik özellik saptanmaması

Kontrol grubu 1 (Sağlıklı gönüllüler, sayı: 20);

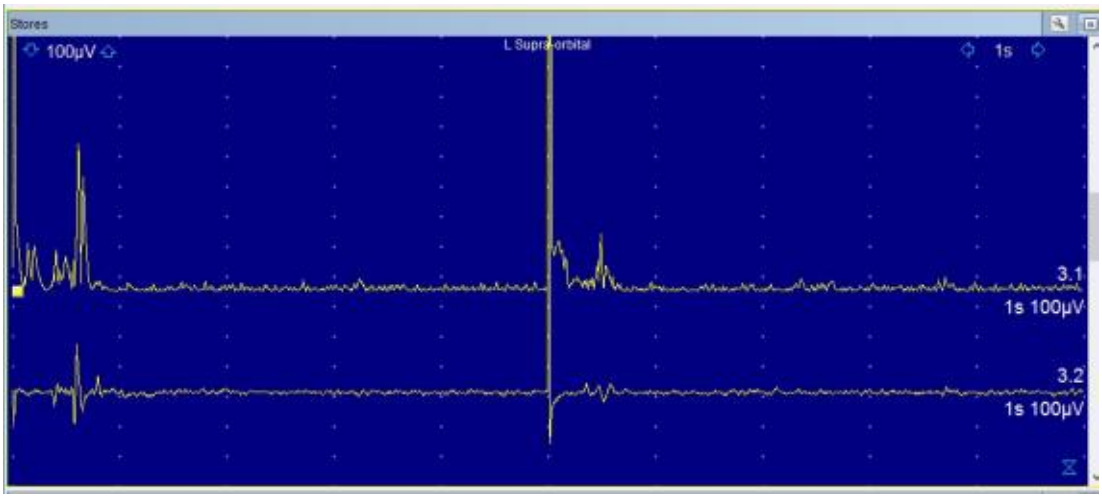
1. Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet
2. Bilinen nörolojik hastalık ve ek hastalık bulgularının olmaması

Çalışma, 24 kHz resolüsyon gücünde Medelec Synergy EMG cihazı ve Medelec Synergy Programı/ Blink (göz kırpma) refleks için özel hazırlanmış bir program ile yapıldı. Hastaların kayıttan 3 saat öncesine kadar sigara, alkol ya da herhangi bir ilaç kullanımı olmaması şartı arandı.

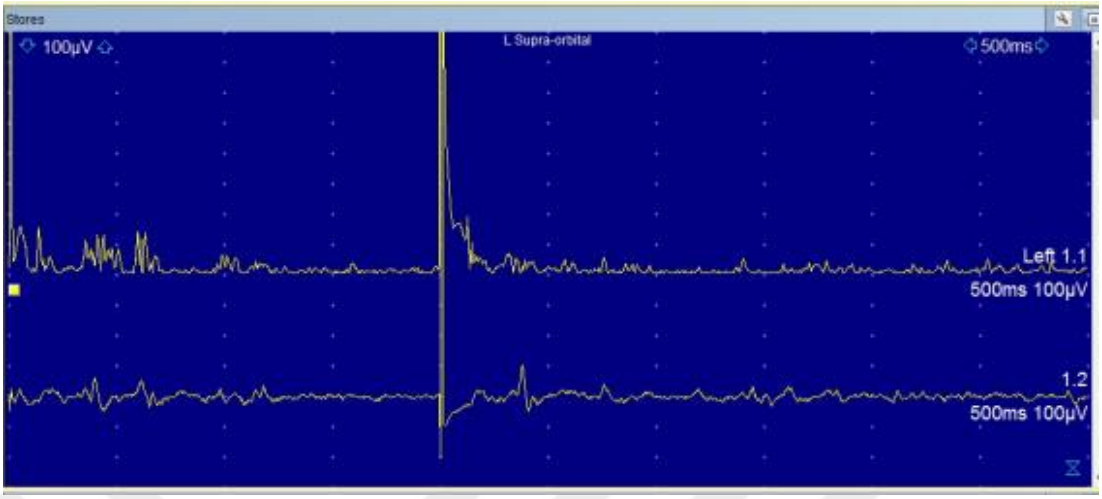
ISI ile 4 çift incelemede, iki yanlı musculus orbicularis oculinin alt parçasının orta noktasına aktif yüzeyel kayıt elektrodları ,orbita lateraline ise refleks yüzeyel kayıt elektrodları yerleştirerek, supraorbital çentikten uyarım ile çift kanallı kayıt yapılmıştır. Filtre ayarları 10-200 Hz arasında, duyarlılık 50 milivolt (mV) olarak ayarlanmıştır.

R2 eşik değeri için en az 50 mV değerinde sabit bir R2 yanıtı oluşturan en düşük elektriksel uyarı şiddeti kabul edilmiştir. Uyaran şiddeti her defasında R2 eşik değerin 3 katı olarak şekilde 0,1 ms süreli 200, 300, 500, 700, 800, 1000 ms uyaran verilmiştir. Duyarlılık 100 mV, süpürme hızı ISI değerine göre 0,5 -2 sn süre ile her bir uyaran için dörder trase kaydedilmiştir.

Reflekslerin habituasyonunu önlemek amacıyla uyarılar arasında en az 30 saniye bekleme süresi bırakılmıştır.



Şekil 7. Sağdan 300 ms ikili uyarı ile sağlıklı gönüllüden elde edilen rektifiye ve averajlı GKR kaydı



Şekil 8. Sağdan 200 ms ikili uyarı ile hasta grubundan elde edilen rektifiye ve averajlı GKR kaydı

3.1. Elektrofizyolojik İncelemeler

Birinci şartlayıcı ve ikinci test uyarısı olmak üzere ikili uyarılar 200, 300, 500, 700, 800 ve 1000 ms aralıklarda sağ ve sol taraftan, çalışılarak elde edilen yanıtlardan ölçümler yapıldı. Latans (ms) ve amplitüd (mA) değerleri EMG cihazından okunarak hesaplandı. Alan değerleri ise EMG kürsörü ile yanıtın süresine göre ekranda taranarak milivolt milisaniye (mV.ms) olarak elde edildi. Çalışmamızda kullanılan ölçümü yapılan tüm parametreler Tablo 6'da toplu halde verilmiştir. GKR-TE için, tüm ISI'larda ayrı ayrı R2t alan yanıtlarının, R2 alan yanıtlarına oranı hesaplandı.

R1_La_R_A	R1_La_R_B	R1_La_R_C	R1_La_R_D	R1_La_R_E	R1_La_R_F
R2_La_R_A	R2_La_R_B	R2_La_R_C	R2_La_R_D	R2_La_R_E	R2_La_R_F
R2_Amp_R_A	R2_Amp_R_B	R2_Amp_R_C	R2_Amp_R_D	R2_Amp_R_E	R2_Amp_R_F
R2_Area_R_A	R2_Area_R_B	R2_Area_R_C	R2_Area_R_D	R2_Area_R_E	R2_Area_R_F
R2_C_La_R_A	R2_C_La_R_B	R2_C_La_R_C	R2_C_La_R_D	R2_C_La_R_E	R2_C_La_R_F
R2_C_Amp_R_A	R2_C_Amp_R_B	R2_C_Amp_R_C	R2_C_Amp_R_D	R2_C_Amp_R_E	R2_C_Amp_R_F
R2_C_Area_R_A	R2_C_Area_R_B	R2_C_Area_R_C	R2_C_Area_R_D	R2_C_Area_R_E	R2_C_Area_R_F
R1_La_R_A_t	R1_La_R_B_t	R1_La_R_C_t	R1_La_R_D_t	R1_La_R_E_t	R1_La_R_F_t
R2_La_R_A_t	R2_La_R_B_t	R2_La_R_C_t	R2_La_R_D_t	R2_La_R_E_t	R2_La_R_F_t
R2_Amp_R_A_t	R2_Amp_R_B_t	R2_Amp_R_C_t	R2_Amp_R_D_t	R2_Amp_R_E_t	R2_Amp_R_F_t
R2_Area_R_A_t	R2_Area_R_B_t	R2_Area_R_C_t	R2_Area_R_D_t	R2_Area_R_E_t	R2_Area_R_F_t
R2_C_La_R_A_t	R2_C_La_R_B_t	R2_C_La_R_C_t	R2_C_La_R_D_t	R2_C_La_R_E_t	R2_C_La_R_F_t
R2_C_Amp_R_A_t	R2_C_Amp_R_B_t	R2_C_Amp_R_C_t	R2_C_Amp_R_D_t	R2_C_Amp_R_E_t	R2_C_Amp_R_F_t
R2_C_Area_R_A_t	R2_C_Area_R_B_t	R2_C_Area_R_C_t	R2_C_Area_R_D_t	R2_C_Area_R_E_t	R2_C_Area_R_F_t
R1_La_L_A	R1_La_L_B	R1_La_L_C	R1_La_L_D	R1_La_L_E	R1_La_L_F
R2_La_L_A	R2_La_L_B	R2_La_L_C	R2_La_L_D	R2_La_L_E	R2_La_L_F
R2_Amp_L_A	R2_Amp_L_B	R2_Amp_L_C	R2_Amp_L_D	R2_Amp_L_E	R2_Amp_L_F
R2_Area_L_A	R2_Area_L_B	R2_Area_L_C	R2_Area_L_D	R2_Area_L_E	R2_Area_L_F
R2_C_La_L_A	R2_C_La_L_B	R2_C_La_L_C	R2_C_La_L_D	R2_C_La_L_E	R2_C_La_L_F
R2_C_Amp_L_A	R2_C_Amp_L_B	R2_C_Amp_L_C	R2_C_Amp_L_D	R2_C_Amp_L_E	R2_C_Amp_L_F
R2_C_Area_L_A	R2_C_Area_L_B	R2_C_Area_L_C	R2_C_Area_L_D	R2_C_Area_L_E	R2_C_Area_L_F
R1_La_L_A_t	R1_La_L_B_t	R1_La_L_C_t	R1_La_L_D_t	R1_La_L_E_t	R1_La_L_F_t
R2_La_L_A_t	R2_La_L_B_t	R2_La_L_C_t	R2_La_L_D_t	R2_La_L_E_t	R2_La_L_F_t
R2_Amp_L_A_t	R2_Amp_L_B_t	R2_Amp_L_C_t	R2_Amp_L_D_t	R2_Amp_L_E_t	R2_Amp_L_F_t
R2_Area_L_A_t	R2_Area_L_B_t	R2_Area_L_C_t	R2_Area_L_D_t	R2_Area_L_E_t	R2_Area_L_F_t
R2_C_La_L_A_t	R2_C_La_L_B_t	R2_C_La_L_C_t	R2_C_La_L_D_t	R2_C_La_L_E_t	R2_C_La_L_F_t
R2_C_Amp_L_A_t	R2_C_Amp_L_B_t	R2_C_Amp_L_C_t	R2_C_Amp_L_D_t	R2_C_Amp_L_E_t	R2_C_Amp_L_F_t
R2_C_Area_L_A_t	R2_C_Area_L_B_t	R2_C_Area_L_C_t	R2_C_Area_L_D_t	R2_C_Area_L_E_t	R2_C_Area_L_F_t

La: Latans , **Amp:** Amplitüd, **Area:** Alan, **C:** Kontrlateral, **t:** Test yanıt, **A:** 200 ms, **B:** 300 ms, **C:** 500 ms, **D:** 700 ms,,**E:** 800ms, **F:** 1000ms

Tablo 1: İki yanlı olarak göz kırpma refleksi değerlendirilmesinde ölçülen değişkenler

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 20 programı (IBM Corporation; Armonk, NY, ABD) ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, medyan ve standart sapma) yapıldı. Nitel değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Kantitatif değişkenlerin normal dağılıma uyan ikili grupları karşılaştırmak için Independent Sample t testi, üçlü grupları karşılaştırmak için One Way Annova testi kullanıldı. Ek olarak, kantitatif değişkenlerin anormal dağılıma uyan ikili grupları karşılaştırmak için Mann-Whitney U test, üçlü grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR VE SONUÇLAR

4.1. Demografik Özellikler

Kontrol grubunda 8 erkek,12 kadın; göz kapamaya duyarlı İJE grubunda 7 erkek, 13 kadın; göz kapamaya duyarsız İJE grubunda 7 erkek,13 kadın vardı. Hastaların yaş aralığı 17-47 yıl idi. Tablo 2'de üç grubun yaş ortalamaları görülmektedir. Yaş ve cinsiyet olarak her üç grup da uyumluydu. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p= 0,79$, $p= 0,93$).

Tablo 2: Demografik özellikler

		Gruplar			
		Kontrol	**GK Duyarsız İJE**	**GK Duyarlı İJE**	***P value***
Cinsiyet (E/K)		8/12	7/13	7/13	0.93
Yaş	*Mean±SD*	32.35 ± 7.645	30.70 ± 6.81	26.95 ± 8.46	0.79
	Median (Range)	32 (20-43)	31 (19-45)	24 (17-47)	

*Kruskal Wallis Test, *p<0,05*

K: *Kadın,* ***E:*** *Erkek,* ***GK:*** *Göz kapama,* ***İJE:*** *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi*

4.2. Antiepileptik İlaç Kullanımı

İJE hasta grubunda 4 hasta dışında tüm hastaların antiepileptik ilaç kullanımı mevcuttu. Hasta grubunda 20 hastada levetirasetam kullanımı (500-2000 mg/gün aralığında), 10 hastada valproik asit kullanımı (500-1000 mg/gün aralığında), 6 hastada valproik asit ile birlikte levetirasetam kullanımı rapor edildi.

4.3. Elektrofizyolojik İncelemeler

Her üç grubun ilk şartlayıcı uyarılarla, iki yanlı elde edilen 200, 300, 500, 700, 800, 1000 ms ISI'larda elde edilen ortalama R2 amplitüd, R1 latans, R2 latans, R2 alan, R2c latans değerleri Tablo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9'da görülmektedir. Bu değerlerin her bir ISI için kendi aralarında yapılan kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,253, p=0,513; p=0,274, p=0,870; p=0,274, p=0,874; p= 0,204, p=0,446; p=0,395, p=0,074). Ortalama değerler her üç grup arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Tablo 3: Grupların GKR R2 Amplitüd Değerleri

		R2 Amplitüd (mA)			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsız İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	194,50±138,92	238,55±197,79	240,16±142,44	*0,253*
	Median	152,70	200,75	224,40	
	(Range)	(9,20-711,50)	(1,50-911,50)	(26-725,40)	
Sol	*Mean±SD*	211,43±118,36	237,92±116,78	244,33±145,88	*0,513*
	Median	192,35	239,30	220,60	
	(Range)	(30,50-622,90)	(13,7-661,70)	(7,60-796,90)	

[a]*Kruskal Wallis Test* *$p<0.05$

GKR: *Göz kırpma refleksi,* ***İJE:*** *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi*

Table 4: Grupların GKR R2 Alan Değerleri

		R2 AREA (mV*ms)			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsız İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayısı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	2,81±1,76	3,20±2,45	3,41±2,86	
	Median	2,50	2,75	3,20	*[a]0,204*
	(Range)	(0,10-8,10)	(0,30-15)	(0,70-27,60)	
Sol	*Mean±SD*	3,46±1,19	3,41±1,61	3,66±3,02	
	Median	3,25	3,20	2,95	*0,446*
	(Range)	(0,80-9,80)	(0,10-7,90)	(0,20-12,40)	

[a]Kruskal Wallis Test **p<0.05* ***GKR:*** *Göz kırpma refleksi,* ***İJE:*** *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi*

Tablo 5: Grupların GKR R2c Latans Değerleri

		R2c LATANS (ms)			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsız İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayısı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	31,97±3,34	32,74±3,40	32,27±2,90	*[a]0,395*
	Median	31,30	32,70	32,50	
	(Range)	(23,40-43,80)	(26,60-40,90)	(26,30-39,10)	
Sol	*Mean±SD*	32,99±3,44	33,83±4,16	32,82±3,18	*0,074*
	Median	32,70	33,90	33,10	
	(Range)	(26-46,40)	(24,50-44,80)	(26-38,50)	

[a]Kruskal Wallis Test **p<0.05*

GKR: *Göz kırpma refleksi,* ***İJE:*** *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi*

Tablo 6: Grupların GKR R1 Latans Değerleri

		R1 Latans			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsiz	Göz Kapamaya Duyarlı	*p-values*
Hasta sayı		22	22	*22*	
Sağ	*Mean±SD*	9.26±0.94	8.94±1.71	9.22±1.78	*0,274*
	Median	9,30	8,90	9,10	
	(Range)	(6,30-12,20)	(4,40-13,50)	(5,50-14,40)	
Sol	*Mean±SD*	9,39±1.12	9,65±2,50	9,72±1,88	*0,870*
	Median	9 ,40	9,80	9,60	
	(Range)	(3,40-12)	(4,9-14,60)	(5,70-14,10)	

[a]*Kruskal Wallis Test* *$p<0.05$

GKR: *Göz kırpma refleksi,* ***İJE:*** *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi*

Tablo 7: Grupların GKR R2 Latans Değerleri

		R2 Latans			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsiz	Göz Kapamaya Duyarlı	*p-values*
Hasta sayısı		22	22	*22*	
Sağ	*Mean±SD*	32,39±4,10	32,75±4,13	32,28±3,47	*[a]0,732*
	Median	31,65	32,60	32,60	
	(Range)	(22,90-45,30)	(26,00-44,50)	(24,50-39,80)	
Sol	*Mean±SD*	33,23±3,52	32,48±3,58	32,85±2,92	*0,392*
	Median	32,80	32,60	32,80	
	(Range)	(25,50-49,50)	(24,20-41,90)	(26,60-41,90)	

[a]Kruskal Wallis Test **p<0.05*

GKR: *Göz kırpma refleksi,* ***İJE:*** *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi*

R2 toparlanma eğrisinde, göz kapamaya duyarlı İJE grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak, göz kapamaya duyarlı İJE grubunun R2 toparlanma eğrilerinin normallere göre daha yüksek kaldığı dikkat çekmiştir (Şekil 9, 10).

Grupların GKR R2 toparlanma yüzdeleri karşılaştırıldığında, göz kapamaya duyarlı İJE grubunda 200 ms ISI değerinde sağ taraf ve sol taraftan yapılan uyarılar sonucu elde edilen toparlanma yüzdeleri anlamlı olarak ($p<0,05$) artmıştı (Tablo 8). Yani daha az habitue oluyordu. Göz kapamaya duyarlı İJE ve göz kapamaya duyarsız İJE gruplarının kontrol grubu ile yapılan kıyaslamasında iki yanlı 300, 500, 700, 800, 1000 ms ISI'larda toparlanma yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark gözlenmedi (Tablo 8, 9, 10, 11, 12, 13).

Tablo 8: 200 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

		ISI: 200 ms			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsız İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	
Hasta sayısı		20	20	20	*p-values*
Sağ	*Mean±SD*	0,184±0,28	0,180±0,18	0,26±0,25	***0,044***
	Median	0,10	0,13	0,18	
	(Range)	(0,02-1,32)	(0,01-0,75)	(0,04-1,16)	
Sol	*Mean±SD*	0,11±0,73	0,20±0,35	0,35±0,32	***0,006***
	Median	0,10	0,12	0,25	
	(Range)	(0,00-0,25)	(0,04-1,69)	(0,04-1,21)	

[a]*Kruskal Wallis Test* *$p<0.05$

İJE: *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi,* ***ISI:*** *İnter stimulus interval*

Tablo 9: 300 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

		ISI: 300 ms			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsiz İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayısı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	0,19±0,13	0,19±0,14	0,30±0,26	
	Median	0,14	0,14	0,20	*[a]0,221*
	(Range)	(0,03-0,59)	(0,04-0,55)	(0,03-1,15)	
Sol	*Mean±SD*	0,23±0,23	0,15±0,21	0,48±0,78	
	Median	0,16	0,17	0,20	*0,383*
	(Range)	(0,00-1,06)	(0,04-0,60)	(0,08-3,5)	

[a]Kruskal Wallis Test *$p<0.05$

İJE: *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi,* ***ISI:*** *İnter stimulus interval*

Tablo 10: 500 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

		ISI: 500 ms			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsız İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayısı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	0,36±0,26	0,36±0,27	0,57±0,49	
	Median	0,28	0,14	0,39	*[a]0,221*
	(Range)	(0,06-1,11)	(0,08-1,04)	(0,05-2,17)	
Sol	*Mean±SD*	0,33±0,33	0,30±0,21	0,69±1,11	
	Median	0,23	0,24	0,29	*0,383*
	(Range)	(0,00-1,5)	(0,05-0,85)	(0,1-4,97)	

[a]Kruskal Wallis Test **p<0.05*

İJE: *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi,* ***ISI:*** *Inter stimulus interval*

Tablo 11: 700 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

		ISI: 700 ms			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsiz İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayısı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	0,47±0,33	0,46±0,35	0,74±0,64	
	Median	0,36	0,35	0,51	*[a]0,221*
	(Range)	(0,07-1,44)	(0,11-1,34)	(0,07-2,87)	
Sol	*Mean±SD*	0,43±0,43	0,89±1,43	0,89±1,43	
	Median	0,30	0,38	0,38	*0,383*
	(Range)	(0,00-1,93)	(0,15-6,41)	(0,15-6,41)	

[a]Kruskal Wallis Test **p<0.05*

İJE: *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi,* ***ISI:*** *Inter stimulus interval*

Tablo 12: 800 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

		ISI: 800 ms			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsız İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayısı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	0,55±0,55	0,50±0,36	0,82±0,71	
	Median (Range)	0,38 (0,00-2,47)	0,40 (0,09-1,41)	0,56 (0,07-3,10)	*[a]0,206*
Sol	*Mean±SD*	0,59±0,42	0,58±0,44	0,97±1,56	
	Median (Range)	0,45 (0,09-1,81)	0,44 (0,13-1,69)	0,41 (0,16-6,99)	*0,962*

[da]Kruskal Wallis Test **p<0.05*

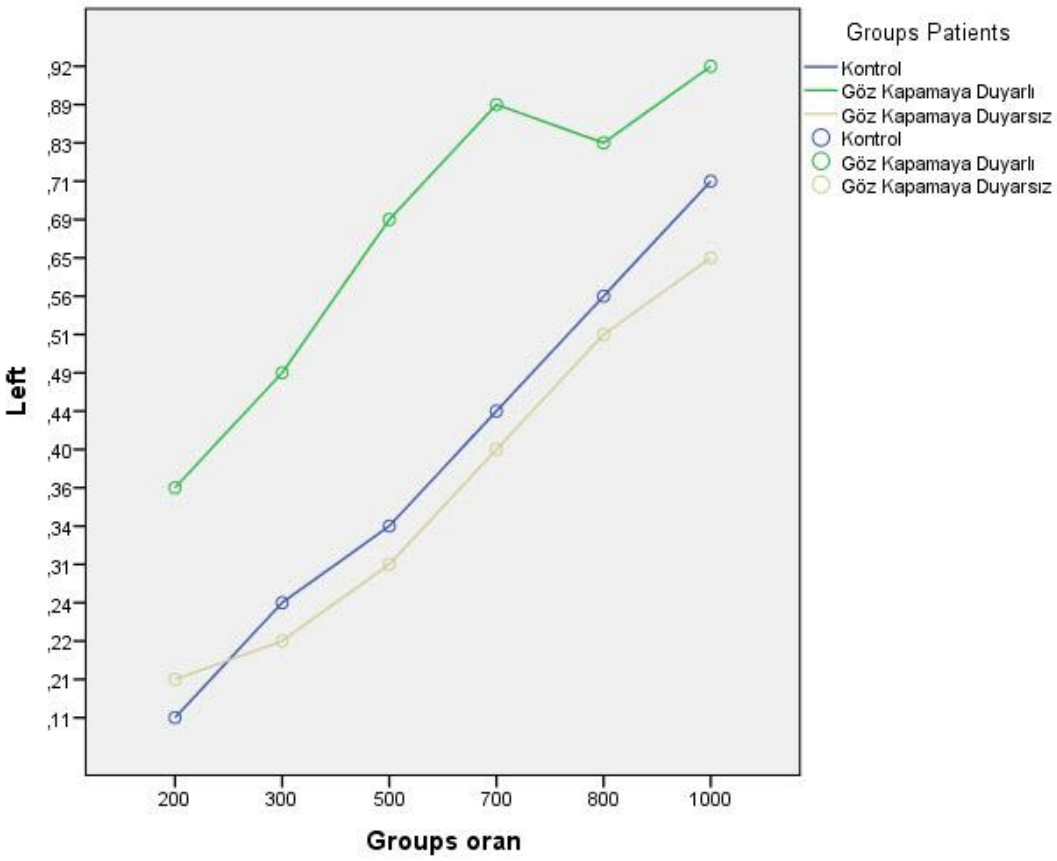
İJE: *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi,* ***ISI:*** *Inter stimulus interval*

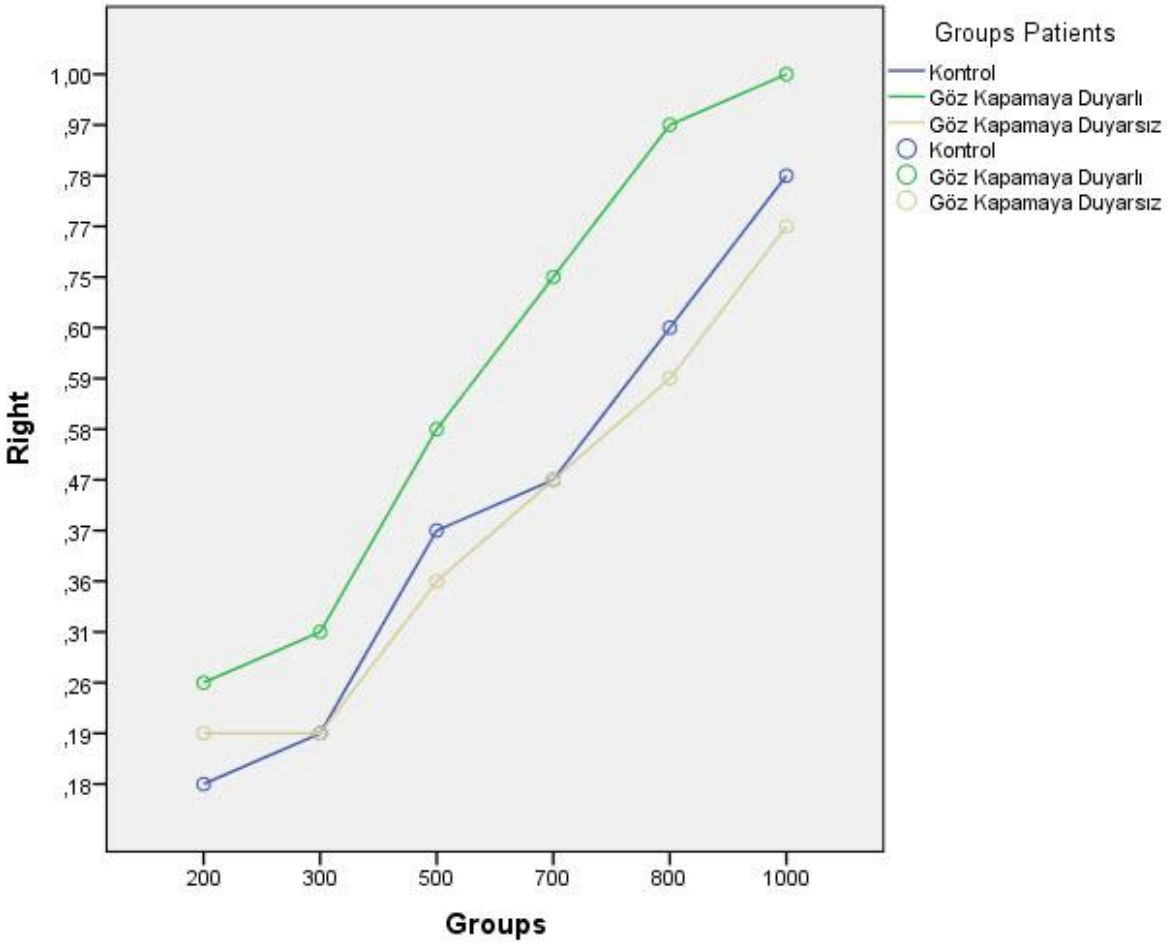
Tablo 13: 1000 ms ISI değerinde R2 alanı toparlanma yüzde (%) oranları

		ISI: 1000 ms			
		Kontrol	Göz Kapamaya Duyarsiz İJE	Göz Kapamaya Duyarlı İJE	*p-values*
Hasta sayısı		20	20	*20*	
Sağ	*Mean±SD*	0,78±0,56	0,76±0,57	0,92±0,78	
	Median	0,60	0,58	0,62	*[a]0,821*
	(Range)	(0,12-2,37)	(0,17-2,51)	(0,08-3,45)	
Sol	*Mean±SD*	0,71±0,70	0,65±0,46	1,0±1,61	
	Median	0,49	0,52	0,42	*0,934*
	(Range)	(0,00-3,17)	(0,12-1,8)	(0,17-7,2)	

[a]Kruskal Wallis Test **p<0.05*

İJE: *İdiyopatik jeneralize/genetik epilepsi,* ***ISI:*** *Inter stimulus interval*


Groups Patients
Kontrol
Göz Kapamaya Duyarlı
Göz Kapamaya Duyarsız
Kontrol
Göz Kapamaya Duyarlı
Göz Kapamaya Duyarsız
Left
,92
,89
,83
,71
,69
,65
,56
,51
,49
,44
,40
,36
,34
,31
,24
,22
,21
,11
200
300
500
700
800
1000
Groups oran



Şekil 9, 10: Her 3 grup için, yatay koordinatta değişen ISI'lar, dikey koordinatta "R2 alan" değerlerinin değişim yüzdelerinin yer aldığı GKR toparlanma eğrisi grafiği

5. TARTIŞMA

İdiyopatik jeneralize epilepsiler, genellikle hayatın ilk iki on yılında ortaya çıkmaktadırlar ve çeşitli alt sendromları vardır. İJE'nin etyopatogenezi henüz bilinmemektedir, tanımlandıklarından beri bir çok hipotez ile mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Gibbs'in yaygın kortikal aşırı uyarılabilirlik hipotezine göre; İJE'lilerde EEG'de diken-dalga deşarjları serebral kortikal kaynaklı olarak eş zamanlı bir şekilde başlamaktadır (35). Bunu destekleyen bazı deneylerde; frontal lob elektriksel olarak uyarılarak diken-dalga aktivitesinin kortikal kökenli olabileceği öne sürülmüştür (36).

Refleks nöbetler spesifik bir uyarana karşı ortaya çıkan nöbetler olup epileptogenezin kompleks mekanizmalarının araştırılması için önemli ipuçları içerir. Refleks epilepsilerin uyarıcı nedene bağlı farklı alt tipleri vardır, göz kapamaya duyarlı epilepsiler bunlardan biridir. Göz kapama duyarlılığı (GKD) , göz kapama ile ortaya çıkan bilateral diken-dalga aktivitesi olarak tanımlanmıştır ve rutin EEG çekimi sırasında bazı epileptik hastalarda gözlemlenebilir (37). GKD çoğunlukla fotosensitif hastalarda gözlenir ve fotosensitif hastalardaki prevalansı %20-36 arasındadır (38). Işığa duyarlılığın etyopatogenezi de henüz aydınlatılamamıştır fakat oksipital korteksten köken alan bir patofizyolojik mekanizma üzerinde durulmaktadır (39-41)

Göz kırpma refleksi (GKR) R2 komponenti beyin sapı internöronlarının eksitabilitesi ve beyin sapı seviyesindeki sinaptik geçişle ilgili fonksiyonlar hakkında bilgi verir (42). R2 komponenti, beynin farklı seviyelerindeki anormalliklerden etkilenir.

Çalışmamızda kullanılan inceleme GKR, afferentini trigeminal sinirin, efferentini ise fasiyal sinirin oluşturduğu ve OO kasının kontraksiyonu ile oluşan polisinaptik bir reflekstir. Bu kranial sinirler ve bağlantılarının etkilendiği durumlarda GKR yanıtları bozulur. Ayrıca bazal ganglionlar, talamusa inhibitör girdiler sayesinde inen kortikal projeksiyonlar aracılığıyla ve superior kollikulus üzerine inhibitör girdiler ile tekto-retiküler projeksiyonlar vasıtasıyla bu yolağın

eksitabilitesinin modülasyonu üzerinde rol oynamaktadır (43). Kimura ve arkadaşlarının çalışmasında bu verilere dayanarak refleks döngüde yer almasa da serebral yapıların GKR döngüsü üzerinde etkisi olduğu ileri sürülmüştür (44)

GKR ve onun habitüasyonu santral ve periferik nörolojik fonksiyonlar hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar (45).

GKR'nin R2 komponentinin, aracılık ettiği nöral devre; nükleus trigeminalis kaudalis, bulbopontin lateral retiküler formasyonun eksitatör internöronları ve orbikülaris okuliyi innerve eden pontin fasiyal nükleusları içerir. R2 segmental ve suprasegmental mekanizmalarla modüle edilir(46). R2 kayıtları ile beyin sapı retiküler formasyon ve kortikoretiküler yolların eksitabilitesini değerlendirmek mümkündür. R2 latansındaki değişiklikler, beyin sapındaki anormal sinaptik geçiş ve internöronların eksitabilitesinden kaynaklanmaktadır (47). R2 alanlarındaki değişiklikler ise daha sıklıkla üst düzey santral yapıların kontrolündeki değişimlerle ilişkilendirilmiştir (48). R2 komponenti alanı, uykuda ve koma durumlarında azalır veya yanıt kaybolur (49).

GKR periferik yüz felci, hemifasiyal spazm, blefarospazm, fokal distoniler, parkinsonizm, uykuda periyodik bacak hareketi bozukluğu gibi periferik ve santral kökenli bir çok hastalıklarda eksitabilite artışının araştırılması amacı ile incelenmiş ve eksitabilite artışının varlığı gösterilmiştir (50).

Çift uyarı tekniği, GKR eksitabilitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (51). Çift uyarı tekniğinde, ilk verilen şartlayıcı uyaran fasiyal sinir motor nöronlara ulaşan girdiyi yansıtan refleks yanıt oluşturur, ikinci test uyaranı ise ilk uyaran nedeniyle eksitabilitesi değişen internöronların ikinci uyarıyı iletebilme kapasitesini gösterir. R2 yanıtının eksitabilite eğrisindeki değişim beyin sapındaki R2 yanıtında rol oynayan internöronların eksitabilitesini yansıtmaktadır. Parkinsonlu hastalarda R1 TE normal bulurken R2 toparlanması artmış olarak bulunmuş ve buna dayanarak beyin sapı internöronlarında hipereksitabilite olabileceğini belirtilmiştir (52).

Çalışmamızda ilk şartlayıcı uyarı ile elde edilen R2 latans ve R2 amplitüt değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı. Yine çalışmamızda ikili uyarı ile 200,300,500, 700, 800, 1000 ms ISI'larında (her iki hasta grubunda) R 2 komponentin toparlanması kontol grubundan farklı bulunmamıştır. R2 toparlanma eğrisinde her iki (sağ ve sol) 200 ms ISI 'da göz kapamaya İJE hasta grubunun daha iyi toparlandığı görüldü. Ayrıca, göz kapamaya duyarlı İJE grubunun R2 toparlanma eğrilerinin normallere göre daha yüksek kaldığı dikkat çekmiştir. Bu durum beyin sapı inhibitör mekanizmalarda azalma olduğunu telkin etmiştir. Bir çalışmada, İJE hasta grubu ile normal gruplar arasında GKR-TE lerinde anlamlı fark bulunmamıştır (53) .

Başka bir çalışmada, juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda gözkırpma refleksi ve toparlanma eğrisi araştırılmış, GKR R1 ve R2c yanıtlarına ait parametreler (latans, süre, amplitüd) normal sınırlarda, fakat GKR R2 yanıtlarının süresi hasta grubunda kontrollere göre anlamlı şekilde uzun, amplitüdü de anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (54).

Sonuç olarak çalışmamızda, göz kapamaya duyarlı İJE grubunda istatiksel olarak anlamlı olmasa da 200-300-500-700-800-1000 ms ISI değerlerinde R2 alanı toparlanma yüzde oranlarının diğer iki gruba kıyasla belirgin yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç bize, göz kapamaya duyarlı İJE hastalarında beyin sapı eksitabilite artışını düşündürdü. Göz kapamaya duyarlılık ve İJE'nin klinik ve genetik heterojenitesinin, çalışmamızda GKR-TE üzerine olan etkisini kesin olarak söylemek mümkün olmasa da, İJE hastalığının heterojenitesi göz önüne alınarak hasta sayısının artırılması sonuçların değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır. Diger bir sorun da çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun antiepileptik ilaç kullanmakta oluşlarıdır. Refleks çalışmalarda antiepileptik ilaçların varlığı çalışmanın değerini etkilemektedir. Yeni tanı almış göz kapamaya duyarlı İJE hastalarını tedavi başlamadan değerlendirmek ise daha zor olsa da, daha değerli sonuçlar verecektir.

6. KAYNAKÇA

1.Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes.Hanbook of Epilepsy.Epilepsy:Definitions and Background.Third edition-USA-2004:6-7

2. Alan Guberman, J. Bruni. Esentials of Clinical Epilepsy. Epidemiology. Second edition-USA-1999.Syf:3

3. Jackson JH. Lectures of the diagnosis of epilepsy in:Taylor J,ed. Selected writings of John H. Jackson,vol 1. New York:Basic Boks,1951:276-307

4. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. J. Hist. Neurosci. 2000; 9(3) 286-293.

5. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiatri Arşivi, 1965; 6(2): 57-65

6. Elçioğlu Ö. Geçmişte, Günümüzde Epilepsi (sar'a). Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Bursa, 1987.

7. Walter G. Bradley,Robert B. Daroff,Gerald M. Fenichel,C. David Marsden. Neurology in clinical practice. The Epilepsies. 2000; 71: 1745

8. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 2008; (1.Baskı): 65-73.

9.Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures, Epilepsia, 22, 489-501.

10. Commission on Classification and Therminology of the Internal League Against Epilepsy, (1989): Proposalfor revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, 30, 389-398.

11.Engel J JR. International League Against Epilepsy (ILAE). 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: 796-803.

12. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E[1], Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):522-530..

13. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):531-542.

14. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Waheed G. (1989): Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes: a video EEG study of 224 seizures in 20 patients, Brain, 112, 1039-1056. 77. 15.Panayiotopoulos C.P. (1997): Absence epilepsies. In: Engel JJ, Pedley TA, (editors): Epilepsy: a comprehensive textbook, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp. 2327-2346.

16. Bernard L., Maria M., MBA. (2005): Generalized seizures, Current Management in Child Neurology, Third Edition. United States of America: BC Decker Inc .

17. Panayiotopoulos C.P.,Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assesment of current satate and directions for future research.Epilepsia.2008;49:2131-2139

18. Martinez-Jaurez IE,Alonso ME,Medina MT,Duron RM,Bailey JN,Lopez-Ruiz M,ve ark.Juvenile myoclonic epilepsy subsendromes:family studies and long-term follow-up. Brain .2006;129:1269-1280.

19. Lu Y,Waltz S, Stenzel K,Muhle H,Stephani U.Photosensitivity in epileptic syndroms of chıldhood and adolescence. Epileptic Disord.2008;10:136-143.

20.Taylor I,Berkovic SF, Scheffer İE. Genrtics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity.Neurology.2013;80:1322-1329

21. Ertekin C. Göz kırpma refleksleri. Sentral ve Periferik EMG. İzmir; 2006,Syf 550-557

22. Berger H. Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 1929;87:527

23. Plant GT. Anatomy and physiology of the eyelids. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. Eyelid Myoclonia with Absences. London: John Libbey & Company; 1996. p. 1—11.

24. Robinson LJ. J Nerv Ment Dis 1939;90:333—6.

25. Brigas GPI, Behl I, Wolf P, Epileptic discharge after eye closure: relation to epileptic syndromes. Advances in epileptology, vol. 16. New York: Raven Press; 1987 . p. 255—8.

26. Kurt B, Gokyigit A, Parman Y, Kinay D, Gurses C. Eye closure related spike and wave discharges: clinical and syndromic associations. Clin Electroencephalogr 1999;30(3):106—10.

27. Sevgi EB, Saygı S, Ciğer A. Eye Closure Sensitivity And Apileptic Syndromes: A Retrospective Study of 26 Adult Cases. Seizure: European Journal of Epilepsy; 2007;16:17-21.

28. Preston D.C, Shapiro B.E Blink Reflex in Fundamentals of Nerve Conduction Studies in Electromyography and Neuromuscular Disorders ClinicalElectrophysiologic Correlations, Elsevier USA 2005, 2nd Edition, pp:59-64.

29. J.Oh Shin. Classical Blink Reflex, Reflex tests, Section 17 in Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies, Lippincott,Williams&Wilkins, 69 Walters Kluwer Company Philedelphia USA 2003, Third Edition, pp: 400- 404,427.

30. G. Cruccu, G. D. Iannetti, J. J. Marx, F. Thoemke, A. Truini, S. Fitzek, F. Galeotti,P. P. Urban, A. Romaniello, P. Stoeter, M. Manfredi, H. C. Hopf. Brainstem reflex circuits revisited. Brain 2005; 128:386–394.

31. J. Kimura and L.W. Lyon Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1972;35: 228-233.

32. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brain reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. Muscle Nerve 2002; 26:14–30.

33. D.Dumitru, A.A. Amato, M. Zwarts Electrodiagnostic Medicine September 2001, 2nd edition

34. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. Phiadelphia: FA Davis Company; 1983.

35. Gibbs F.A., Gibbs E.L. (1952): Atlas of Electroencephalography, 2nd Edition, Vol. 2, AddisonWesley, Cambridge.

36. Bancaud J., Talairach J., Morel P., Bresson M., Bonis A. et al. (1974): Generalized epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 37, 275-282.

37. Duncan J.S, Panayiotopoulos C.P. (1996): The differentiation of 'eye closure' from 'eye closed'. In: Duncan J.S, Panayiotopoulos C.P, editors. Eyelid Myoclonia with Absences. London: John Libbey Company, 77-87.

38. Jeavons P.M, Hardings G.F. (1975): Photosensitive epilepsy. Clinics in developmental medicine. London.: Heinemann.

39. Naquet R., Fegersten L., Bert J. (1960): Seizure discharges localized to the posterior cerebral regions in man provoked by intermittent photic stimulation, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 12, 305- 316.

40. Guerrini R., Bonanni P., Parmeggiani L., Thomas P., Mattia D. et al. (1998): Induction of partial seizures by visual stimulation: clinical and electroencephalographic features and evoked potential studies, Adv Neurology, 75, 159-178.

41. Hennessy M.J., Binnie C.D. (2000): Photogenic partial seizures, Epilepsia, 41, 59-64. 1

42 .De Marinis M, Pujia A, Natale L, D'arcangelo E, Accornero N. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex inmigraine patients. Clin Neurophysiol 2003;114:889–93.

43. Basso, M.A., Powers, A.S. ve Evinger, C. (1996). An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. Journal of Neuroscience, 16, 7308–7317.

44. Kimura, J., Wilkinson, J.T., Damasio, H., Adams, H.R. Jr, Shivapour, E. ve Yamada, T. (1985). Blink reflex in patients with hemispheric cerebrovascular accident (CVA): Blink reflex in CVA. Journal of the Neurological Sciences,67, 15–28.

45. J. Kimura and L.W. Lyon Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1972;35: 228-233.

46. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brain reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. Muscle Nerve 2002; 26:14–30.

47. L.B Clarke, Editor. Chapter VIII-Brainstem reflexes in migraine patients in editorial R.Nardone&F.Tezzon in Migraine Disorders Research Trends, New York; 2007, Nova Science Publishers, pp:183-208.

48. M. De Marinis, A.Pujia, E.Colaizzo, N.Accornero. The blink reflex in ‘‘chronic migraine’’ Clinical Neurophysiology 2007;118: 457– 463

49. -Lyon LW, Kimura J, McCormick WF. Orbicularis oculi reflex in coma:clinical, electrophysiological, and pathological correlations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972;35:582–8.

50. Kimura 1973; Kimura 1974; Berardelli ve ark. 1985; Tolosa ve ark. 1988; Briellmann ve ark 1996; Kızıltan ve ark. 2005; Öge ve ark. 2005).

51. Valls-Solé, J., Hallett, M. ve Alvarez, R. (1996). Postpulse effects on blink reflex responses. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1016, 504–510.

52.Kimura, J. (1973). Disorder of interneurons in parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. Brain, 96, 87–96.

53. Altınokka Uzun ,G. (2015).Göz Kapağı Miyoklonisi olan İdyopatik Jeneralize Epilepsi olgularında klinik ve EEG özellikleri,Göz Kırpma Refleksi ile GLUT-1 Mutasyonunun Araştırılması. . İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı.Uzmanlık Tezi.

54. Kandemir, M. (2011). Juvenil Miyoklonik Epilepsili Hastalarda Göz Kırpma Refleksi ve İrkilme Refleksinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı. Elektronörofizyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.