



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE KCNJ10 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Safinur Koska

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alper İ. Dai**

Eylül-2011

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE KCNJ10
GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Safinur Koska
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alper I. Dai**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE KCNJ10 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ

Dr. Safinur KOSKA

Eylül 2011

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....

Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönüyle “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....

Doç. Dr. Alper İ. DAİ

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. Ayşe BALAT
2. Doç. Dr. Alper İ. DAİ
3. Doç. Dr. Ercan Sivaslı
4. Doç. Dr. Ali Bay
5. Prof. Dr. Mehmet Tarakçıoğlu

I. ÖNSÖZ

Hekimlik meslek hayatımda önemli bir adım olan uzmanlık eğitimimi almamdaki katkısı, tez aşamasında verdiği bilgi, fikir ve destekleri için, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Alper İ. Dai'e,

aldığım uzmanlık eğitimim boyunca, gece gündüz demeden bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm değerli hocalarıma,

bu zorlu eğitim süresi boyunca, iyi günde ve kötü günde yanımda olan bütün asistan arkadaşlarıma özellikle her zor anımda yanımda olan Dr. Orhan Kılıç'a, Dr. Ali Seçkin Yalçın'a ve Dr.Özlem Karaoğluna,

sınava hazırlanma dönemimde desteğini hep yanımda hissettiğim dostum Dr.Burcu Hızarcıya,

varlığını hep yanımda hissettiğim rahmetli babama,

yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan değerli anneme

Teşekkür ve şükranlarımı sunarım...

Dr. Safinur Koska
Gaziantep – 2011

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	V
IV. ABSTRACT.....	VI
V. KISALTMALAR	VII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.3.1. Prevelans	4
2.3.2. İnsidans	4
2.4. Patogenez	4
2.5. Etiyoloji	6
2.6. Epilepsi Sınıflandırma.....	7
2.7. Epilepsi Semiyolojik Sınıflaması.....	9
2.7.1. Semiyolojik Nöbet Sınıflamasında Nöbet Tipleri.....	11
2.7.1.1. Epileptik nöbet.....	11
2.7.1.2. Aura.....	11
2.7.1.3. Otonomik Nöbet.....	12
2.7.1.4. Diyaleptik Nöbet.....	13
2.7.1.5. Motor Nöbet.....	14
2.7.1.5.1. Basit Motor Nöbetler.....	14
2.7.1.5.2. Kompleks Motor Nöbetler.....	16
2.7.1.6. Özel Nöbetler.....	17
2.7.1.7. Paroksizmal Olaylar.....	19

2.8. Çocukluk Çağı Absansı	19
2.8.1. Çocukluk çağı absansı için dahil edilme kriterleri.....	19
2.8.2. Çocukluk çağı absansı için hariç tutma kriterleri.....	20
2.8.3. Epidemiyoloji	20
2.8.4. Etyoloji	20
2.8.5. Nöbet Kliniği	21
2.8.6. Elektroensefalografi	22
2.8.7. Tanı.....	23
2.8.8. Tedavi.....	23
2.8.9. Prognoz.....	24
2.9. Juvenil Absans Epilepsi.....	24
2.9.1. Juvenil absans epilepsi dahil edilme kriterleri.....	24
2.9.2. Juvenil absans epilepsi hariç tutulma kriterleri.....	25
2.9.3. Epidemiyoloji.....	25
2.9.4. Etyoloji.....	25
2.9.5. Nöbet Kliniği.....	25
2.9.6. Elektroensefalografi.....	26
2.9.7. Tedavi.....	26
2.9.8. Prognoz.....	26
2.10. Juvenil Myoklonik Epilepsi.....	27
2.10.1. Epidemiyoloji.....	27
2.10.2. Etyoloji.....	27
2.10.3. Nöbet Kliniği.....	27
2.10.4. Elektroensefalografi.....	28
2.10.5. Tedavi.....	28
2.10.6. Prognoz.....	28
2.11. Febril Konvülsiyon.....	29
2.11.1. Etyoloji.....	29
2.11.2. Patogenez.....	29
2.11.3. Genetik Faktörler.....	30
2.11.4. Tedavi.....	30
2.11.4.1. Akut Tedavi.....	30

2.11.4.2. Antiepileptik Tedavi.....	31
2.12. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması.....	31
2.12.1. Valproik asit.....	32
2.12.2. Karbamazepin.....	33
2.12.3. Fenitoin.....	33
2.12.4. Okskarbazepin.....	34
2.12.5. Lamotrijin.....	34
2.12.6. Topiramat.....	34
2.12.7. Diazepam.....	34
2.12.8. Klonazepam.....	35
2.12.9. Gabapentin.....	35
2.12.10. Vigabatrin.....	35
2.12.11. Fenobarbital.....	35
2.12.12. Levetirasetam.....	35
2.13. Epilepsi ve Genetik.....	36
2.13.1. Kompleks Kalıtmımlı İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler.....	38
2.13.2. Tek Gen Kalıtmımlı Epilepsiler.....	39
2.14. Genetik Polimorfizm ve Çeşitleri.....	41
2.15. Potasyum İyonu, Potasyum Kanalları ve KCNJ10 Geni.....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	56
3.1. Grupların Oluşturulması ve Kan Örneklerinin Elde Edilmesi.....	56
3.1.1 Grupların Oluşturulması	56
3.2. Materyal ve Yöntem.....	56
3.2.1. Kandan DNA Eldesi.....	56
3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	57
3.3. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi.....	58
3.3. İstatistiksel Analiz	60
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	81
7. KAYNAKLAR	85

III. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE KCNJ10 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ

Dr. Safinur Koska

**Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alper I. Dai
Eylül-2011, 114 Sayfa**

Amaç: Çocukluk çağı epilepsilerinde KCNJ10 gen polimorfizminin epilepsi tipleriyle ve dirençli epilepsi ile ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışılan polimorfizmlerin bir fonksiyonu olup olmadığının belirlenmesi hastalığın tanı, tedavi ve patogeneziyle ilgili araştırma ve uygulamalara yeni açılımlar sağlayabilecek ve çocukluk çağı epilepsilerinin önlenmesi ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenebilmesi ile ilgili önemli bilgiler verecektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma 200 hasta, 200 kontrol grubu olmak üzere toplam 400 çocuk ile yapıldı. Tüm hastaların yaşı, cinsiyet, mental retardasyon durumu, dirençli epilepsi durumu ve epilepsi alt tipleri bulguları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlardan öncelikle DNA eldesi yapıldı. KCNJ10 gen bölgelerinin PCR yöntemiyle çoğaltılması işlemi yapıldı. DNA dizileme işleminin ardından her gen bölgesi için SNP (tek nükleotid polimorfizmi) değişimi olan diziler tespit edildi.

Sonuçlar: KCNJ10 geni SNP3 bölgesinde G/T genotipinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p=0.037$, $OR=1,599$). Ayrıca tonik klonik febril konvülsiyonlu hastalarda G/T genotipinin sıklığının ve T allelinin istatistiksel olarak artmış olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.0015$, $OR=2,4$ ve $p=0.0148$, $OR=1,752$). Mental retardasyon ile erkek cinsiyet arasında bir ilişki saptanırken ($p=0.046$); KCNJ10 geni SNP1 ve SNP2 bölgesiyle epilepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmadı.

Yorum: Çalışmanın verileri ışığında; çocukluk çağı epilepsilerinde G/T genotipinin epilepsiye ve T allelinin ise tonik klonik febril konvülsiyona yatkınlıkta muhtemel bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Direnç, Epilepsi, Genotip.

IV. ABSTRACT

THE ROLE OF KCNJ10 GENE POLYMORPHISMS IN CHILDHOOD EPILEPSY

Dr. Safinur Koska

Residency Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Alper I. Dai

September-2011, 114 Pages

Objective: We aimed to investigate whether there is any relation between epilepsy types and intractable epilepsy with KCNJ10 gene polymorphisms in childhood epilepsy. Investigations of functions of polymorphisms in these genes may provide valuable information for further studies about diagnosis, treatment, pathogenesis of childhood epilepsy and may give new ideas about the prevention of disease.

Patients and Methods: Four hundred children were included in the study among whom 200 were epileptic patients and other 200 were healthy. Age, gender, prevalence of mental retardation, intractable epilepsy situation and subtypes of epilepsy of all including patients were recorded. Firstly DNA extraction was done from blood samples of all children. KCNJ10 gene regions were proliferated by PCR method. Sequences which have single nucleotide polymorphism (SNP) have determined for each gene region after lining up procedure for DNA.

Results: We found a statistically significant relationship between G/T genotype of KCNJ10 gene in SNP3 region in patient group ($p=0.037$, $OR=1,599$). There was a statistically significant increase in the frequency of G/T genotype of KCNJ10 gene in SNP3 region in patients with tonic clonic febrile convulsion ($p=0.0015$, $OR=2,4$). We also found that T allele was statistically increased in patients with tonic clonic febrile convulsion. ($p=0.0158$, $OR=1.752$). There is a relationship found between mental retardation and male gender ($p=0.046$). We found no statistically significant relationship between KCNJ10 gene in SNP1 and SNP2 region with epilepsy.

Conclusion: We consider that G/T genotype may have a probable role on tendency to epilepsy and T allele on tendency to tonic clonic febrile convulsion in childhood epilepsy.

Keywords: Child, Epilepsy, Genotype, Intractable.

V. KISALTMALAR

SNP	tekli nükleotid polimorfizmi
Kir	içe düzenleyici potasyum kanalı
İRK	içe düzenleyici potasyum kanalı
KCNJ10	potasyum düzenleyen kanal geni
EEG	elektroensefalografi
GABA	gama amino butirik asit
SE	status epileptikus
aa	aminoasit
NMDA	N metil D aspartik asit
cAMP	siklik adenzin monofosfat
cGMP	siklik guanozin monofosfat
PDS	paroksizmal depolarizasyon şifti
EPSP	eksitator postsinaptik potansiyel
AMPA	amino 3 hidroksi 5 metilsakzasol 4 propiyonik asit
MSS	merkezi sinir sistemi
KCNQ2	potasyum kanal geni
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi
SSC	semyolojik nöbet sınıflaması
ÇAE	çocukluk çağı absans epilepsisi
JTKN	juvenil tonik klonik nöbet
ark	arkadaşları
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
JAE	juvenil absans epilepsi
JME	juvenil myoklonik epilepsi
MAE	myoklonik absans epilepsi
AIE	antiepileptik ilaçlar
DPH	fenitoin
PHB	fenobarbital

CBZ	karbamazepin
VPA	valproik asit
FK	febril konvulziyon
SCN1A	sodyum kanalı 1A
SCN1B	sodyum kanalı 1B
GABR1A	GABA 1A resptörü
QLT	kantitatif özellikli lokus
RFLP	Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi incelemesi
SSR	Basit dizi tekrarları incelemesi
VNTR	Değişken sayıda ardışık dizi tekrarları incelemesi
GİRK	G protein ile açılan dahili düzenleyici kanalları
CaR	Ca ²⁺ algı reseptörü

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	8
Tablo 2.	40
Tablo 3.	40
Tablo 4.	53
Tablo 5.	54

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	45
Şekil 2:	52
Şekil 3:	54
Şekil 4:	55
Şekil 5:	59
Şekil 6:	60
Şekil 7:	60
Şekil 8:	61
Şekil 9:	62
Şekil 10:	62
Şekil 11:	63
Şekil 12:	64
Şekil 13:	64
Şekil 14:	65
Şekil 15:	65
Şekil 16:	66
Şekil 17:	67
Şekil 18:	67
Şekil 19:	68
Şekil 20:	69
Şekil 21:	70
Şekil 22:	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir durumdur (1-3) Epilepsi, dünyada nörologlar tarafından baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen ve 16 yaşından küçük tüm çocukların % 0,5-1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır (3). Epilepsi prevalans değerleri, öncelikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olmaktadır (4). Ülkemizde 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğu kapsayan anket tarama çalışması ile epilepsi prevalansı % 0,7 olarak bulunmuştur (5).

Beyinde epileptik deşarjların başlamasına, yayılmasına ve durmasına neden olan spesifik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde kullanılan talamokortikal modeller, subkortikal yapıların, özellikle talamusun jeneralize epilepsilerin genezisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6).

Epilepsilerin etyolojilerinde, genetik predispozisyon, yapısal nörolojik bozukluklar, hipoksi, enfeksiyon, metabolik, toksik ve diğer birçok faktör rol oynamaktadır (1). Son yıllardaki çalışmalarda epilepsi etyolojisinde genetiğin % 50 oranında sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Çoğu epileptik sendromlar karmaşık kalıtım gösterir. Kromozomal bozukluklarda ise epilepsi genel hastalık tablosunun bir parçasıdır. İdiyopatik jeneralize epilepsilerin, karmaşık kalıtım paterni vardır. Genel olarak idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarının kardeşlerinde epilepsi riski % 4-8 arasında değişmektedir (7).

İçe düzenleyici potasyum kanalları (Kir, İRK) beyinde ilk kez glial hücrelerde (oligodendroglia ve astrosit) tanımlanmış olup bu hücrelerdeki ekstraselüler K^+ konsantrasyonunun dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır. KCNJ10 proteini beyinde istirahat potansiyeli, sinaptik impuls ve nörotransmitter salınımında rol oynamaktadır (8,9).

Bu çalışmada çocukluk ağı epilepsilerinde KCNJ10 gen polimorfizminin epilepsi tipleriyle ve nöbet direnci ile ilişkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir durumdur (1-3). Epileptik sendromlar, nöbet tipi, etyolojisi, anatomisi, tetikleyici etmenler, nöbetlerin başlangıç yaşı, ve bazen prognoz gibi ayırt edici semptom ve bulgular ile karakterize klinik tablolarıdır. Hastalıktan farklı olarak ortak bir etyoloji ve prognozu yoktur (10). Sistemik metabolik bir bozukluğun sebep olduğu akut semptomatik nöbetler, febril nöbetler ve yenidoğan nöbetleri epilepsi tanımını dışında tutulurlar (11,12).

2.2. Tarihçe

Epilepsi (Yunanca ‘Epilepsia’) kelime olarak yakalamak, kavramak anlamlarına gelen ‘epilambanein’ eyleminden türetilmiştir ve yalın anlamı yakalama, tutma demektir (13). Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgiye milattan önce 2080 yılında yayınlandığı bildirilen Hammurabi Kanunlarında rastlanmaktadır. Bu kanunda ateş ile konvulsiyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (14). Epilepsi konusunda ilk gerçek tanımlı bundan yirmi beş asır önce Hipokrat’ın yaptığı görülmektedir. O epilepsinin orijininin beyinden geldiğini bildirmiş, Kutsal Hastalık anlamına gelen “On the Sacred Disease” tanımını kullanmış ve epilepsinin diyet ve ilaçların yardımı ile tedavi edilebileceğini söylemiştir (15). Jackson, çalışmaları ile epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmış ve epilepsiyi, beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları olarak tarif etmiştir (16). Gowers epilepsinin ilk sınıflamasını yapmıştır (17). Hans Berger ilk defa insanlarda elektroensefalografiyi (EEG) uygulamıştır (18).

2.3. Epidemiyoloji

2.3.1. Prevalans

Epilepsi, dünyada nörologlar tarafından baş ağrısından sonra ikinci sıklıkta görülen ve 16 yaşından küçük tüm çocukların % 0,5 ile 1'ni etkileyen kronik bir hastalıktır (3,4). Epilepsi prevalans değerleri, öncelikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olmaktadır (4). Ülkemizde 0-16 yaşları arasında 4683 çocuğu kapsayan anket tarama çalışması ile epilepsi prevalansı % 0,7 olarak bulunmuştur (5).

2.3.2. İnsidans

İnsidans değerleri genellikle gelişmiş ülkelerde 20-70/100.000, gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100.000 arasında değişmektedir (19).

2.4. Patogenez

Beyinde epileptik deşarjların başlamasına, yayılmasına ve durmasına neden olan spesifik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde kullanılan talamokortikal modeller, subkortikal yapıların, özellikle talamusun jeneralize epilepsilerin genезisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6). Retiküler formasyon ve ilgili yapıların jeneralize nöbetlerin ve konvülfif aktivitenin devamına neden olabileceğini ileri süren yayınlar vardır (20).

GABA bilinen en önemli inhibitör nörotransmitterdir ve eksikliği, epileptik nöbetlerin patogenezinde sorumlu tutulur. Deneysel oluşturulmuş epileptik nöbetlerde GABA'nın % 50 oranında azaldığı, GABA'erjik inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik odağı oluşturduğu üzerinde durulmaktadır (21).

Walton, pilokarpin ve lityum enjeksiyonu ile oluşturulmuş deneysel status epileptikus (SE) modelinde beyinde eksitator aminositlerin konsantrasyonlarının düşük, buna karşın GABA konsantrasyonunun ise özellikle nöbetin şiddetlendiği dönemde artmış olduğunu saptanmıştır (22). Bu artış, sinaptik bölgede GABA'nın geri alınımı veya metabolize olamaması şeklinde açıklanmış ve GABA sentezinin olduğu ancak kullanılmadığı düşünülmüştür (23). Nöbet oluşumunda inhibitör aminoasitlerden (aa) taurinin konsantrasyonunun azalmış, glisinin ise artmış olduğu saptanmıştır. Glisin, glutamatın N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerine cevabını artırır. Sonuçta

artmış olan glisin glutamatın eksitator etkisini daha da artırmaktadır (24). Biyogenik aminlerin de epileptik nöbetlerin patogeneğinde önemli olduğu bilinmektedir. Siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışının nöbetleri önlediği, siklik guanosin monofosfat (cGMP) artışının nöbetleri başlattığı, adenosin ve biyogenik aminlerin ise merkezi sinir sisteminde cAMP düzeyini yükselterek inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir (25). Sebebi ne olursa olsun, epileptik nöronlarda paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS) oluşmaktadır. Bu durumun membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve büyümesi sonucu nöronların gruplar halinde arasındaki dengesizliğinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ayrıca membranlardaki iyon kanallarındaki bozuklukların da PDS'nin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. PDS eksitator postsinaptik potansiyele (EPSP) benzer. Ancak daha geniş amplitüdlüdür. PDS çok sayıda ve hızlı aksiyon potansiyeli oluşturur. PDS'nin ortaya çıkardığı ardışık yüksek frekanslı impuls dizileri bir nörondan diğerine yayılır ve böylece epileptik nöbet veya nöbet aktivitesi oluşur. Zengin komissural bağlantılar nedeni ile deşarjlar bir hemisferde olmasına karşın, diğer hemisferin aynı alanında bir ayna fokus gelişebilir. Kortikotalamik yolla diensefalona yayılarak tonik klonik nöbetlere dönüşebilir (26,27).

Fare hipokampusunda yapılan çalışmalarda eksitator yolların doğumdan sonra 2 hafta içinde tamamen geliştiği ancak inhibitör yolların birkaç hafta sonra dahi yetişkin seviyelere ulaşamadığı gösterilmiştir (28). Erken postnatal dönemde, kortikal glutamat aracılı eksitasyon NMDA reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. NMDA reseptörünün bu rolü yaşla birlikte AMPA (α -amino 3-hidroksi 5-metilsoksazol 4-propiyonik asit) reseptör aracılı glutamat iletimi lehine azalır. Ayrıca erken postnatal dönemde GABA, GABA-A reseptörleri aracılığı ile eksitator etkilidir ve böylece glutamatın etkisini antogonize etmek yerine arttırmaktadır (29,30). AMPA reseptörleri yaşla birlikte immatür beyindeki kalsiyum geçirgen izoformundan yetişkin dönemdeki geçirgen olmayan izoformuna dönüşmektedir (31). Glial hücrelerin koruyucu etkisinin kaybı sonucu iktal nöbetlerin ve fokal deşarjın sonucu sekonder jeneralizasyonun oluştuğuna dair pek çok kanıt bulunmaktadır (32). Glial hücreleri sinaptik nörotransmisyonunda glutamat reseptörlerini eksprese ederek, eksitator nörotransmitterlerin geri alımında rol almaktadır. Nöronal uyarılma sırasında ekstraselüler K^+ artışı sonrası glial hücreler tarafından aktif K^+ geri alımı gerçekleşmektedir. Artmış K^+ konsantrasyonu ile oluşan

aksiyon potansiyel repolarizasyonu bazı inhibitör potansiyellerde dramatik bir azalmaya neden olur. Artmış ekstraselüler K^+ konsantrasyonunun en temel etkisi nöronlar üzerindeki depolarizasyonudur. Merkezi sinir sistemi(MSS)'nde astrositler stratejik olarak uyarılabilen nöronlara yakın yerleşimde bulunurlar ve nöronal aktiviteyi takiben ekstraselüler iyon değişimlerine duyarlıdırlar. Gelişimini immatür beyin dokusunda tamamlamamış olan Na-K ATPaz pompası, postnatal dönemde intraselüler Na konsantrasyonunun düşük olmasına neden olmaktadır. Na-K ATPaz, glutamat aracılı eksitator postsinaptik potansiyelini takiben gelişen hiperpolarizasyondan sorumludur (33). Bu dönemde başka bir uyarının olması daha zor olduğundan immatür beyinde düşük aktiviteye sahip Na-K ATPaz etkisi nedeniyle tekrarlayıcı aksiyon potansiyelleri gelişme olasılığı çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir. K^+ akışı tekrarlayıcı deşarjlara eşlik ederek depolarizasyona ve nöronal uyarılmaya neden olan ekstraselüler K^+ konsantrasyonunun artmasına sebep olur. Bu artış immatür beyinde yetişkin beyine oranla daha fazladır. Ekstraselüler K^+ konsantrasyonunun azalmasını sağlayan sistemin immatür beyinde daha az gelişmiş olması nedeniyle ekstraselüler K^+ birikimi çocuklarda yetişkinlere oranla daha yüksektir. Ekstraselüler K^+ 'u azaltan 3 temel sistemden nöronal ve glial havuzdaki Na-K ATPaz, astrositlerdeki K-Cl transport sistemi, K^+ 'u ekstraselüler girintilerde saklayan veya dilue eden sistemler immatür beyinde az gelişmiş olduğundan yüksek konsantrasyondaki K^+ ekstraselüler alandan temizlenemez (34,35).

2.5. Etiyoloji

Epilepsilerin etyolojilerinde, genetik predispozisyon, yapısal nörolojik bozukluklar, hipoksi, enfeksiyon, metabolik, toksik ve diğer birçok faktör rol oynamaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda epilepsi etyolojisinde genetiğin % 50 oranında sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Çoğu epileptik sendromlar karmaşık kalıtım gösterir. Kromozomal bozukluklarda ise epilepsi genel hastalık tablosunun bir parçasıdır (7). İdiyopatik jeneralize epilepsilerin, karmaşık kalıtım paterni vardır. Genel olarak İdiyopatik jeneralize epilepsi hastaların kardeşlerinde epilepsi riski % 4-8 arasında değişmektedir. Benign familyal yenidoğan konvülsiyonu, otozomal dominant geçiş gösteren ve 20q13.3 lokusunda potasyum kanal mutasyonunun (KCNQ2) olduğu gösterilen ilk epileptik sendromdur. Jüvenil myoklonik, jüvenil absans, çocukluk çağı

absans epilepsisi, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi, çocukluk çağı sentro-temporal dikenli epilepsisi genetik lokusu tanımlanan diğer epileptik sendromlardır. Febril konvülsiyonlar için de üç lokus 8q13-21, 19q 13.3 ve 5q 14-15 kromozomlarında tanımlanmıştır (36). Epilepsiye neden olan en önemli yapısal bozukluklar kongenital anomaliler ve anoksi sonrası gelişen değişikliklerdir. Periventriküler heterotopiler, band heterotopileri ve anjiomlar gibi bazı migrasyon anomalilerin genetik lokusları belirlenmiştir (36,37). Kronik tekrarlayan epilepsi nöbetlerinin; kalıtsal epileptik sendromlar, disgeneziler ve metabolik hastalıklar dışında pek çok edinsel nedeni vardır. Edinsel epileptik nöbetlerin en sık nedenleri, travma, tümör, menenjit ve ensefalit gibi enfeksiyonlar, A-V malformasyonlar, anevrizma, subaraknoid ve intraserebral kanama, serebral trombozlar, sinus trombozu gibi serebrovasküler hastalıklardır. Beyin tümörleri arasında en fazla nöbet; oligodendrogliom, astrositom, metastaz, meningiom ve glioblastom multiformede görülmektedir (37).

2.6. Epilepsi Sınıflandırması

Bu amaçla ilk sınıflandırma 1969 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada; anatomik durum, etyoloji, yaş, nöbetin klinik tipi, EEG'nin interiktal ve iktal özellikleri dikkate alınmıştır. Bu sınıflandırma 1981 yılında yeniden düzenlenmiş olup, halen kullanılmaktadır (38). Fakat bazı tür epilepsilerde birkaç tip nöbet bir arada görülebilmesi, bazı hastalarda nöbetlerin daha kolay tedavi edilebilirken bazılarında tedaviye direnç görülmesi, hastalığın daha iyi tanımlanması için nöbet tipinden başka kriterleri de içeren bir sınıflandırma daha yapma gereğini ortaya koymuştur. Bu amaçla 1985 yılında epileptik sendromların sınıflandırılması yapılmış ve bu sınıflandırma 1989 yılında tekrar gözden geçirilerek Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması adını almıştır (2,4,39).

Tablo 1. Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (40)

1. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar 1.1. İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili) 1.1.1. Çocukluk çağıının iyi huylu sentro-temporal dikenli epilepsisi 1.1.2. Çocukluk çağıının oksipital paroksizmlı epilepsisi 1.1.3. Primer okuma epilepsisi 1.2. Semptomatik 1.2.1. Çocukluğun kronik progresif epilepsisi (Kozhevnikov sendromu) 1.2.2. Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar 1.2.3. Lob epilepsileri (temporal, pariyetal, frontal ve oksipital) 1.3. Kriptojenik 1.3.1. Semptomatik fakat etyolojisi bilinmiyen epilepsilerdir.
2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar 2.1. İdiyopatik (başlangıcı yaşla ilişkili) 2.1.1. İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları 2.1.2. İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları 2.1.3. İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi 2.1.4. Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi) 2.1.5. Jüvenil absans epilepsisi 2.1.6. Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) 2.1.7. Uyanırken jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi 2.1.8. Yukarda tanımlanmamış başka idiyopatik jeneralize epilepsiler 2.1.9. Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle karakterize sendromlar 2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaşla ilişkili) 2.2.1. West sendromu (infantil spazm) 2.2.2. Lennox-Gastaut sendromu 2.2.3. Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi 2.2.4. Myoklonik-absans nöbetli epilepsi 2.3. Semptomatik 2.3.1. Nonspesifik etyoloji 2.3.1.1. Erken miyoklonik ensefalopati 2.3.1.2. Erken bebeklik dönemi Suppression burst'lü epileptik ensefalopati 2.3.1.3. Yukarda tanımlanmamış başka semptomatik jeneralize epilepsi 2.3.2. Spesifik sendromlar
3. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar 3.1. Hem jeneralize hem fokal nöbetli 3.1.1. Yenidoğan nöbetleri 3.1.2. Süt çocukluğu çağı ağır miyoklonik epilepsisi 3.1.3. Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgalı epilepsi 3.1.4. Edinilmiş epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu) 3.1.5. Yukarda tanımlanmamış başka belirsiz epilepsiler 3.2. Kesin jeneralize veya fokal özellikleri olmayan
4. Özel sendromlar 4.1. Febril konvülsiyonlar 4.2. Tek nöbetler veya tek status epileptikus 4.3. Yalnız alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisemi gibi etmenlere bağlı akut metabolik veya toksik bir olay varken ortaya çıkan nöbetler.

2001 yılında İLAE'nin sınıflandırma komisyonu tarafından epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasında İLAE'nin 1989 sınıflamasının kullanılmasına karar verdiği bildirilmiştir (40,41).

2.7. Epilepsi Semiyolojik Sınıflandırılması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE) sınıflama komisyonunun uzun yıllar süren çalışmaları (ilk kez 1969'da sınıflanmış, 1970-1972-1979'da gözden geçirilmiş) sonucunda hazırlanan ve bugün halen kullanılmakta olan 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması, tüm dünyada genel kabul görmüş, nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil oluşmasını sağlamıştır (38,39).

Ancak günümüzde nöbetin anatomik temellerinin anlaşılması, video-EEG'nin yaygın kullanımı ve cerrahi öncesi yapılan ayrıntılı araştırmalarla sağlanan ilerleme nedeniyle 1981'de önerilen ILAE epileptik nöbet sınıflaması yetersiz kalmıştır. 1998'de Luders ve arkadaşları tarafından önerilen semiyolojik nöbet sınıflaması (Semiological Seizure Classification, SSC) bu boşluğu doldurmayı amaçlamıştır (42). 1981 ILAE epileptik nöbet sınıflaması ile SSC'yi karşılaştıran araştırmalar yapılmıştır. SSC'nin pratikte kullanımının kolaylığı, daha açıklayıcı olması ve özellikle cerrahi hastaları için önemli olan lateralizasyonu belirtmesi gibi nedenlerle, daha üstün olduğu belirtilmiştir (43,44). ILAE'in sınıflama komisyonu adına Engel tarafından 2001 yılında tanımlanan hem epileptik nöbetleri hem epilepsileri içeren sınıflama önerisi ise oldukça eleştirilmiş ve kabul görmemiştir. En temel eleştirilerden biri, 1989 sendrom sınıflamasındaki epileptik sendrom kavramının 2001 tanı şemasında epileptik nöbet tipine dönüştürülmesidir (45).

ILAE 2001 sınıflamasının ardından bazı araştırmacılar tarafından 2005 yılında 5 boyutlu epilepsi sınıflaması getirilmiştir. Loddenkemper, Luders ve arkadaşları tarafından önerilen 5 eksenli sınıflamada epilepsinin klinik ve etyolojik heterojenitesi göz önünde bulundurularak hasta bazlı bireysel sınıflama önerilmiştir (46). ILAE sınıflama merkez grubu (ICES, International Classification of Epileptic Seizures) tarafından epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasında bazı değişiklikler yapılarak 2006'da yeni sınıflama yöntemi ortaya konulmuştur. Son sınıflamanın

doğruluğunun onaylanmasına rağmen halen yanlışları da bulunmaktadır ve bu sınıflandırma geliştirilmeye açık hipotetik bir yapıdır. ILAE 1981 nöbet sınıflaması ve ILAE 1989 epilepsi sendrom sınıflaması kesin ve yaygın kabul gören yeni sınıflamaya kadar geçerliliğini koruyacaktır (45,47).

ILAE'in epileptik nöbet sınıflaması bazı eksiklikleri nedeniyle günümüzde yerini semiyolojik nöbet sınıflamasına bırakmaya başlamıştır. Lüders'e göre ILAE'in epileptik nöbet sınıflamasının eksikleri 4 ana maddede toplanmıştır:

1) Dikotomi (iki kısma ayrılma): Hikaye ile (yani video-EEG olmadan) nöbetin jeneralize mi fokal mi olduğu veya bilinç durumunda değişiklik olup olmadığını anlamak birçok vakada neredeyse imkansızdır. ILAE'ye göre, bu tür vakalar sınıflandırılmayan olarak tanımlanır. Bu durumda doğru sınıflama için EEG bulgularına ihtiyaç vardır. Buna örnek olarak, hastanın sorulara cevapsız kaldığı ancak hiçbir motor bulgu göstermediği bir epileptik nöbeti ele alalım. ILAE'ye göre iktal EEG'de jeneralize diken-dalga kompleksleri varsa absans nöbet olarak sınıflandırılır. Aynı klinik semiyolojiyi gösteren nöbet fokal iktal EEG bulguları ile beraberse parsiyel nöbet olarak sınıflandırılır. SSC'ye göre yukarıda belirtilen nöbet EEG bulgularından bağımsız olarak diyaleptik nöbet olarak sınıflandırılır.

2) Terminoloji: ILAE sınıflaması iktal semiyolojiye ait önemli ipuçlarının kaybolmasına yol açmaktadır. Nöbet sırasındaki bilinç değişikliği dışında önemli ayrıntı vermemektedir.

3) Nöbetin Lateralizasyonu: Bazı semiyolojik özellikler nöbetin kaynağı hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. ILAE'de semptomları entegre edecek ve nöbetin kaynağını lokalize ve lateralize edecek bir sınıflama sistemi yoktur.

4) Nöbetin Evolüsyonu (gelişimi): ILAE'ye göre nöbetler basit parsiyel başlayıp kompleks parsiyeye ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönebilir. Ayrıca basit parsiyel nöbet jeneralize tonik-klonik nöbete dönebilir. Ancak gerçekte nöbetin yayılımı çok daha çeşitli ve komplikedir. ILAE sınıflamasında nöbetin lokalizasyonu ve yayılımı ile ilgili önemli bilgiler göz önüne alınmamaktadır. Örneğin, spesifik olmayan bir aura ile başlayan yüzün sol yarısında klonilerle giden bir nöbette ILAE'e göre basit parsiyel bir nöbet yine basit parsiyel bir nöbete dönmüştür. Böylece nöbetin lokalizasyonu ile ilgili önemli bilgiler görmezden gelinmiştir. Nöbetin evolüsyonun (gelişiminin) belirtilmesi ile nöbetin kaynağının yayılımı hakkında önemli ipuçları elde edilebilir (48).

2.7.1. Semiyolojik Nöbet Sınıflamasında Nöbet Tipleri

2.7.1.1. Epileptik nöbet

Nöbet eğer, listedeki herhangi bir semiyolojiye uymuyorsa ve epileptik orijinli olduğu açıkça belliyse basitçe ‘epileptik nöbet’ olarak adlandırılır (49).

2.7.1.2. Aura

Yalnızca subjektif semptomlarla olan epileptik nöbettir. Aura terimi yalnızca epileptiform deşarjlarla birlikte veya diyaleptik/motor nöbetlerin başlangıcı olarak dökümente edildiğinde kullanılmalıdır (49).

a) Somatosensoryel aura

Parestezileri içeren bu auralar somatotopik lokalizasyonu açıkça gösterir. Paresteziler; karıncalanma, uyuşukluk, değişik yabancı hisler şeklinde olabilir. Ağrı nadiren somatosensoryel aura olabilir. Tek taraflı ve ele, ayağa, yüz veya dile sınırlı paresteziler neredeyse kural olarak karşı taraf primer somatosensoryel alanı (Brodmann 1 ve 3) belirtir. Suplementer sensorimotor alanın epileptik aktivasyonu somatosensoryel auraların diffüz olarak yayılımına neden olabilir (49).

b) Görsel aura

Görsel auralar genellikle basit halusinasyonlardan oluşur. Genellikle beyaz veya renkli olabilen parlak noktalar şeklindedir. Karşı taraf görme alanının belirli bölgelerinden köken alır. Nadir olmayarak flaş çakmaları şeklinde olan görsel auralar görülebilir. Brodmann 17 ve 18. alanlarından kaynaklanır. Kompleks görsel halusinasyonlar oksipital ve temporal asosiye korteksten kaynaklanan epileptik aktivitelerde görülür (objeler, hayvanlar ve insanlar gibi). Kompleks görsel auralar psişik auralarla karışabilirler (49).

c) İşitsel aura

İşitsel halusinasyonlardan oluşur. Basit işitsel halusinasyonlar genellikle Heschl girusundan kaynaklanır. Kompleks işitsel halusinasyonlar temporal asosiye korteksten kaynaklanır (49).

d) Koku (Olfaktor) aurası

Koku aurasıdır. Diğer auralara göre nadirdir. Amigdalanın epileptik aktivasyonudur, sıklıkla girus rektuslara da yayılır. Amigdala tümörlerinde sıktır.

Hastalar ne kokusu olduğunu genellikle tarifleyemez ve bu koku çoğunlukla memnun edici olmayan bir kokudur (49).

e) Tat alma (Gustatuar) aurası

Diğer auralara göre nadirdir. Hastalar tarif edilmesi zor tadlar hissederler ve bu tadlar genellikle memnun edici olmayan tadlardır (49).

f) Psişik (Ruhsal) aura

İnsanın iç veya dış dünyasında olan tuhaf hislerden oluşur. Bu kategoride ‘deja vu’ ve ‘jamais vu’ gibi sık rastlanan hisler de mevcuttur. Obje, durum ya da anılar tanıdık veya yabancı olabilir. Anksiyete ve korku gibi duygular bu aurada görülebilir. Sıklıkla görsel, duysal, olfaktor ve tadsal halusinasyonların karışımı ve farklı tiplerde sanrılar kompleks ruhsal auraları oluşturur. Bu kompleks auralar bazal temporal bölge veya limbik sistemin epileptik aktivitesiyle oluşurlar (49).

g) Abdominal aura

Tipik olarak belirsizlik içeren, rahatsızlık verici auralardır. Mideden yukarı göğüse doğru çıkma, yükselme hissi sıklıkla görülür. Bu çeşit aura sıklıkla temporal lob epilepsisi olan hastalarda görülmektedir. Kusma gibi otonomik semptomlarla beraber abdominal auralar çoğunlukla insulanın epileptik aktivitesinde görülmektedir. Aslında bu aura otonomik auranın spesifik bir tipi olarak kendini göstermektedir (49).

h) Otonomik aura

Subjektif duygulardan oluşur. Örneğin; taşikardi, terleme, piloereksiyon, flushing gibi. Otonomik bulgular eğer objektif olarak dökümente edilirse, bunlara aura değil otonomik nöbet denir (49).

2.7.1.3. Otonomik Nöbet

Otonomik değişiklikler objektif olarak dökümente edildiğinde otonomik nöbetlerden söz edilebilir. Tipik örneği; güçlü kalp çarpıntısı hisseden hastanın EKG’sinde taşikardinin gösterilmesidir. Nadir olmayarak, otonomik nöbetler subjektif semptomlarla ilişkili olmayabilir. Örneğin, bazal frontal bölge ve anterior singulat girusun epileptik aktivasyonu ile diğer aura deneyimleri ve motor semptomlar olmaksızın otonomik semptomları görülebilir. Bundan bağımsız olarak taşikardi sıklıkla nöbet sırasında veya nöbet sonrasında görülebilmektedir. Anksiyete ile birlikte olan psişik auralarda ve fokal motor nöbetlerde hasta korktuğu için taşikardi olabilir. Diğer

nöbet semptomlarına dayanan bunun gibi otonom bulgular otonomik nöbet veya aura olarak kabul edilmemelidir (49).

2.7.1.4. Diyaleptik Nöbet

Hastaların dış uyaranlara cevapsız olduğu veya sınırlı cevap verdiği, daha sonra anımsamadıkları, bilinç kaybı veya değişikliğini içeren nöbetlerdir. Nöbetin başlangıç ve bitimi genellikle anidir. Gözlerdeki, göz kapaklarındaki ve kollardaki miyoklonik atımlar zaman zaman devam etse bile epizod sırasında motor aktivite giderek azalır. Güçlkle tanımlanabilen otomatizmalar da olabilir. Motor semptomlar bilinç bulanıklığının daha önünde ise bu tür nöbetler diyaleptik nöbet olarak tanımlanmamalıdır. Bunlar basit veya kompleks motor nöbetler olarak değerlendirilmelidir. Diyaleptik nöbet; EEG anormalliğinden bağımsız olarak epileptik epizoddaki bilinç değişikliğinin tanımlanmasıdır. ILAE'e göre diyaleptik nöbetler jeneralize epileptik aktivite ile ilişkili ise absans nöbetleri olarak sınıflanır. Eğer fokal EEG anormalliği ile ilişkili ise kompleks parsiyel nöbetler olarak sınıflanırlar. Diyaleptik nöbet terimi yalnızca iktal semiyolojik özellikleri belirtmektedir. Buna karşın absans ve kompleks parsiyel tanımları elektroklinik kompleksleri belirtir, semiyolojik tanımlama değildir. Diyaleptik ('dialeptic') terimi, Yunanca 'dialeipein' kökünden gelir, anlamı; 'yarıda kesme', 'olduğu gibi kalma'dır. Diyaleptik nöbetlerin patogenezi halen aydınlatılamamıştır. EEG'de jeneralize diken ve dalga kompleksleri ile giden diyaleptik nöbetler büyük ihtimalle jeneralize epileptiform aktivite sonucu korteksin diffüz olarak inaktivasyonu ile meydana gelmektedir. Ancak EEG'de yalnızca bölgesel epileptik aktivite olan diyaleptik nöbetlerde durumu benzer bir patogeneze ile açıklamak oldukça güçtür. Bazı vakalar için bilinç değişiklikleri ve postiktal amnezi muhtemelen bilateral limbik sistem aktivasyonunun sonucudur. Meziyotemporal lob yapılarının inaktivasyonu ile depolanmış hafıza içeriklerinin oluşumu engellenebilir. Bazı fokal nöbetler limbik sistemin dışından başlasa da sekonder jeneralize olarak bilinci bozabilir. Ancak bu mekanizma da bazı vakalarda bilinç, bozukluğunu henüz tam olarak açıklayamamaktadır (49).

2.7.1.5. Motor Nöbet

En önde gelen özellikleri motor belirtiler olan tüm nöbetler, motor nöbetler olarak adlandırılırlar. Hareket paternlerinin hakimiyetine göre basit ve kompleks motor nöbetler olarak iki alt gruba ayrılırlar. Basit motor nöbetler; fizyolojik hareketler ve vücut pozisyonundan farklı olarak doğal olmayan hızda, değişken düzende veya postürde istemsiz hareketlerle karakterizedir. Bu tür hareketler primer motor alan (Brodmann'ın 4 ve 6 alanları) ve suplementar sensorimotor korteksin (medial alan 6) elektriksel olarak uyarılmalarıyla da oluşabilirler. Kompleks motor nöbetler; fizyolojik hareket paternine benzer hareketlerin uygunsuz bağlamda ortaya çıktığı nöbetlerdir. Kompleks motor nöbetlerde bilinç genellikle fakat daima değil, bozulmuştur ancak kural olarak basit motor nöbetlerin başlangıcında bilinç korunmuştur. Eğer otomotor bir nöbet basit motor bir nöbete gidiş gösterirse bilinç neredeyse daima başlangıçtan itibaren bozuktur (49).

2.7.1.5.1. Basit Motor Nöbetler

Eğer basit motor nöbet tam olarak alt gruplara ayıramıyorsa yalnızca basit motor nöbet olarak sınıflanabileceği gibi, etkilenen vücut bölümü ile birlikte de belirtilebilir, örneğin; 'sol kol basit motor nöbet'.

a) Miyoklonik Nöbet

Bu nöbetler, 400 msn'den kısa süren izole kas jerklerinden oluşurlar, jeneralize veya fokal olabilirler. Tekrarlama oranları düzensizdir. Düzenli tekrarlayan myoklonik jerkler klonik nöbetler olarak sınıflanırlar. Jeneralize miyoklonik nöbetler özellikle juvenil myoklonik epilepside görülür ve tipik olarak pektoral kaslar veya kolları içerir. Bu aritmik jerkler, sıklıkla multipl dikenler, kortikal motor alanın aktivasyonu ile oluşan izole epileptik aktivitenin yansımalarıdır. Myoklonik nöbetlerin patogenezinde multipl dikenlerin hızlı tekrarlayan deşarjlarla oluştuğu ve bunların motor korteksin aktivasyonunda diken ve dalga kompleksinden daha aktive edici olduğu belirtilmektedir. Klonik nöbetlerin patogenezi de benzerdir (49).

b) Tonik Nöbet

Bir veya daha fazla kas grubunun uzun süreli kasılması ile oluşur ve tonik postür oluşumu ile sonuçlanırlar. Genellikle 10 sn'den uzun sürelidirler. Suplementer sensorimotor alanın aktivasyonu ile ortaya çıkarlar. Tonik nöbetler fokal epileptik

aktivite sonucu ortaya çıkarlar. Bilinç sıklıkla korunmuştur, en azından nöbetin başlangıcında korunmuştur. Hastalar bu nöbetlerin farkındadırlar ve sıklıkla nöbet boyunca bu anormal vücut postürünü işaret ederler. Tonik nöbetler jeneralize epileptik sendromlarla birlikte de olabilirler. Bu tür nöbetlerde bilinç başlangıçtan itibaren bozulmuştur ve hastalar da nöbette neler olduğunu daha sonra hatırlamazlar. Jeneralize klonik nöbette olduğu gibi nöbete neden olan etmenler tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nöbetler primer motor alan ve suplemer motor alan gibi kortikal motor alanlardan köken alırlar. Ayrıca kortikoretikülospinal sistem de bu tür nöbetlerin patogeneğinde önemli rol oynarlar (49).

c) Epileptik Spazm;

Myoklonik kontraksiyondan tonik kasılmaya kadar değişken sürede olan tipik kas kasılmalarını içerir. Genellikle küme şeklinde değişken süredeki 10-20 nöbetten oluşurlar. Tipik olarak epileptik spazm sırasında hastalar her iki kolunu kaldırır ve abduksiyon postüründe tutarlar. Bu spazma her iki bacağın kalça ekleminden fleksiyonu da eşlik edebilir. Çok nadiren opistotonik postür de görülebilir (49).

d) Klonik Nöbet;

Çeşitli kas gruplarının az ya da çok düzenli, tekrarlayan, kısa kontraksiyonlarından oluşur. Fokal klonik nöbetler sıklıkla vücudun distal kısımlarını etkiler, örneğin yüz veya dil gibi. Genellikle primer motor (Broadmann 4) veya premotor (Broadmann 6) alanların epileptik aktivasyonu sonucu oluşur. Suplemer sensorimotor alanın elektriksel uyarımı çok nadiren distal klonik hareketlere yol açmaktadır. Primer motor alanın yüksek frekanslı (50 Hz) elektriksel uyarımı genellikle tonik kasılmaya neden olmaz, fakat nadiren yaklaşık 1 veya 2 Hz frekansında uyarımla etkilenen kaslarda klonik atımlar ortaya çıkmaktadır. Bu primer motor alan uyarımının genellikle klonik cevap vermesinin nedenini açıklamaktadır. Kural olarak jeneralize klonik nöbetlerin EEG'si jeneralize epileptik boşalmayı gösterir. Tipik olarak kas seğirmeleri ve epileptik boşalmalar arasında bire bir ilişki vardır. Deşarjlar arası zemin aktivitesi genellikle supresedir. Jeneralize hızlı aktivite genellikle tonik 'postüral nöbetlere' yol açmasına karşın klonik hareketlere de yol açabilir. Korteksin motor alanının aralıklı jeneralize epileptik aktivitesi sonucunda jeneralize klonik nöbetlerin ortaya çıktığı varsayılmaktadır (49).

e) Tonik-Klonik Nöbet

Bu terim klasik jeneralize tonik-klonik nöbeti tarif etmektedir (Grand mal). Daha önce bahsedilen jeneralize tonik ve jeneralize klonik nöbetlerin patofizyolojileri ile benzerdir. Genellikle başlangıcında tonik postür hakimdir, daha sonra klonik hareketler gelişir ve gittikçe klonik hareketlerin tekrarlama hızı azalır ancak amplitüdları artar.

Tonik fazın basında bilinç bozulmuştur. Tonik fazda EEG bulguları hızlı düşük voltaj aktivitesi şeklinde iken klonik atımlarla birlikte supresyonun değişken fazlarıyla birlikte tekrarlayıcı dikenler EEG’de hakim olurlar (49).

f) Versif Nöbet;

Bu tip nöbetler gözlerin laterale deviasyonu ile karakterizedir. Gözler zorlu olarak lateral pozisyona geldikten sonra baş ve sıklıkla gövdenin de aynı yöne dönmesi ile karakterizedir. Gözlerin başlangıçtaki lateral deviasyonu tonik veya sakkadik olabilir. Bütün baş hareketleri veya konjuge göz deviasyonları versif nöbet olarak sınıflandırılmamalıdır. Yalnızca zorlu olan, kalıcı ve doğal olamayan baş hareketleri versif olarak sınıflanmalıdır. Sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetleri takip eden versif nöbetler neredeyse her zaman konturlateral görme alanının epileptik aktivasyonunu gösterir. Görme alanı Brodmann’ın 4 ve 6 alanlarıda primer el ve yüz alanları arasında yerleşmiştir (49).

2.7.1.5.2. Kompleks Motor Nöbetler

Üç alt tipe ayrılabilirler. Otomotor nöbetler; dudak şapırdatma, parmaklarla oyalanma gibi fizyolojik görünen tekrarlayıcı, stereotipik hareketlerdir ve distal otomatizmalar ile karakterizedir. Nöbetler vahşi, bazen garip görünüşlü hareketleri içeriyor ve asıl olarak proksimal kas gruplarını etkiliyorsa ‘hipermotor nöbet’ olarak adlandırılır. Otomotor nöbetler otomatizmaları ile hipermotor nöbetlerden ayrılırlar. Otomotor nöbetler primer olarak distal ekstremiteleri ve ağzı etkiler. Bunun tersine hipermotor nöbetlerde otomatizmalar kaotik görünümde, geniş bölgeleri içeren, bazen vahşice olabilen, proksimal ekstremitelerin ardışık hareketleri ile karakterizedir. Ayrıca bisiklet sürme ve koşma gibi tekrarlayan hareketler şeklinde de olabilir. Üçüncü kompleks motor nöbet tipi ise gelastik nöbetlerdir (49).

a) Hipermotor Nöbet;

Oroalimenter ve el otomatizmaları gibi otomotor nöbetler için tipik olan otomatizmalar yoktur. Hipermotor nöbetlerde bilinç sıklıkla korunmuşken otomotor

nöbetlerde ise ara sıra korunur. Bu da bize bilinç bozulmasının gelişim mekanizmasının otomatizma oluşumunda farklı olduğunu göstermektedir. Hipermotor nöbetler otomotor nöbetlerden farklı olarak sınıflanmaktadırlar, hipermotor nöbetler çoğunlukla frontal lob epilepsilerinde görülürken, otomotor nöbetler sıklıkla temporal lob epilepsilerinde ortaya çıkar (49).

b) Otomotor Nöbet;

Genellikle otomatizmalar boyunca bilinç değişikliği mevcuttur, buna karşın literatürde bunun karşıtı birçok örnek de vardır. Otomotor nöbetler beynin farklı bölgelerinden köken alabilirler. Özellikle temporal lob epilepsili hastalarda bilinç bulanıklaşması sıklıkla görülür, fakat özellikle orbitofrontalden köken alan frontal lob epilepsili hastalarda da olabilir. Nöbet temporal lobların birinden ekstraparal olarak yayılabilir ki böylece otomotor nöbet oluşur. Nondominant, hemen daima sağ hemisfer, temporal bölgesinden yayılan nöbetler bilinç bozukluğu ile ilişkili değildirler. Anterior cingulat girusun elektriksel uyarımla aktivasyonu distal otomatizmalara yol açmaktadır. Bu nedenle, hisler ve duyguların epileptik deşarjlar ile bağlantılı olarak otomatizmalara neden olabileceğinden şüphelenilmektedir, ancak bu konuda açık bir kanıt yoktur. Örneğin, oroalimenter otomatizmalar tat alma duyusuna bir reaksiyon olabilir, yine benzer şekilde koşma otomatizması korkunun bir reaksiyonu olabilir. Otomotor nöbetlerin başlangıcında neredeyse tamamen hareketlerde azalma olduğu gözlenir ve bunu tipik otomatizmalar izler. Otomotor nöbetlerin öncesinde davranışlarda duraksama ve bilinç bulanıklığı çok sık görüldüğü için bu tür başlangıçlı nöbetler diyaleptik ve otomotor olarak ayrılmamalıdır, bu tür nöbetlere yalnızca otomotor nöbet denilebilir (49).

c) Gelastik Nöbet;

Bu tür nöbetler sıklıkla anormal kahkahalarla gülmeyi içerir. Gelastik nöbetler genellikle farklı nöbet tiplerine gelişebilirler (49).

2.7.1.6. Özel Nöbetler:

Atonik, astatik, hipomotor, akinetik, negatif miyoklonik ve afazik nöbetler bu grupta sınıflandırılır. Bu nöbetler negatif semptom ve bulgularla karakterizedir.

a) Atonik Nöbet;

Bu nöbetler neredeyse her zaman jeneralizedir ve öncelikle proksimal kasları etkiler. Ani kas tonusu kaybı ile karakterizedir ve bu 'kollaps' a yol acararak baş veya vücutta düşme ortaya çıkarır. Nöbet boyunca EEG düzenli olarak jeneralize epileptiform deşarjlar gösterir, buna elektrokremental patern denilir (düşük voltaj, hızlı aktivite). Jeneralize tonik nöbetleri olan hastalarda sıklıkla bu tip nöbetlerde görülürler. Nadir olmayarak atonik nöbetler jeneralize myoklonik jerklerin öncüsü olmaktadırlar. Myoklonik jerklerin öncesinde görülen atonik nöbetlerde hastalar kollaps atonik nöbetlere göre daha ciddi olarak düştükleri için yaralanmalara daha açıktırlar.

Jeneralize atonik nöbetler büyük olasılıkla, beyin sapının inhibitör merkezleri (nucleus reticularis gigantocellularis) hızlı kortikoretikulo spinal sistemlerin epileptik aktivitesi sonucunda oluşurlar (49).

b) Astatik Nöbet;

Astatik nöbetler epileptik düşmelerle karakterizedir. Epileptik düşmeler atonik, myoklonik veya tonik nöbetlerle olabilirler. Poligrafik çalışmalar göstermiştir ki, sıklıkla tonik aktivite hastaların düşmesinden sorumludur. Birkaç vakada, düşmeler kas tonusunun kaybı ile olmaktadır. Sıklıkla, miyoklonik nöbet hastanın dengesini bozmakta ve myoklonik jerkin hemen arkasından olan atoni ile hastalar düşmektedir. Ancak birçok vakada poligrafik çalışmalar yapılmamış ve düşmenin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu tür vakalarda epileptik düşmeyi tanımlaması için 'astatik nöbet' terimi kullanılmaktadır. Eğer epileptik düşmenin patogenezi saptanırsa nöbet ona göre adlandırılmalıdır, örneğin; tonik nöbet, atonik nöbet (49).

c) Hipomotor Nöbet;

Devam etmekte olan motor aktivitenin azalması veya bütünüyle kaybolması ile olan nöbetlerdir. Bu nöbet sınıflamasını yalnızca yenidoğan, infant, ağır mental retarde hastalar gibi bilinç durumunu değerlendiremeyeceğimiz hastalar için kullanabiliriz. Motor aktivitenin duraklamasının patogenetik mekanizmaları farklılıklar gösterebilir. Örneğin bilinç bozukluğu olmadan hareketlerin olmadığı bir nöbet aura ya da akinetik nöbetteki gibi hareketin dışı vurulamaması olabilir. Hipomotor nöbetler fokal ve jeneralize epilepsilerde görülebilir (49).

d) Akinetik Nöbet;

İstemli hareketlerin yapılamaması ile karakterizedir. Bilinç bozukluğu bu tip nöbette görülmemektedir. İstemli harekete başlayamama veya hareketi sürdürememe tüm vücudu ilgilendirebileceği gibi vücudun yalnızca bir bölümünü de içerebilir. Bu nöbetler negatif motor alanların epileptik aktivasyonu ile ortaya çıkarlar, korteksin elektriksel uyarımıyla frontal lobda tanımlanmıştır (49).

e) Negatif Myoklonik Nöbet;

Negatif myoklonik nöbet, ‘epileptik negatif myoklonus’ olarak da adlandırılır, kısa fazlı (30-400 ms) kas atonilerinden oluşur. Santral bölgenin epileptik aktivitesinden önce gelir (yaklaşık 20 ve 30 ms). Klinik olarak bu nöbetlerin gözlenmesi yalnızca kas inervasyonu sırasında olabilir, yani; dinlenme sırasında bu tür nöbetler görülmezler. Jeneralize ve fokal negatif myoklonik nöbetler tanımlanmıştır. Motor nöronların tonik inervasyonunun ani inhibisyonu bu tür nöbetlere neden olmaktadır, bu dönem EMG’de sessiz periyodu yansıtmaktadır. Negatif myoklonik nöbete neden olan korteks bölümü henüz tanımlanmamıştır (49).

f) Afazik Nöbet;

Konuşamama veya dilin anlaşılabilmesi ile karakterize nöbetlerdir. Kural olarak bilinç korunmuştur. Büyük ihtimalle kortikal dil alanının epileptik aktivitesinin yansımalarıdır (49).

2.7.1.7. Paroksizmal Olaylar

Paroksizmal olayın epileptik olduğu kesin değilse bu kategori kullanılır. Doğası gereği nonepileptiform olan paroksizmal olaylar sıklıkla psödonöbet veya psikojenik nöbetlere tekabül etmektedir (49).

2.8. Çocukluk Çağı Absansı

Çocukluk çağı absans epilepsisinin daha doğru tanımı yakın zamanda dahil etme ve hariç tutma kriterlerini de tanımlayarak ILAE TAEK Ferce on Classification tarafından önerildi (50).

2.8.1. Çocukluk çağı absans epilepsisi için dahil etme kriterleri

- (1) Başlangıç yaşı 4-10 yaş zirvesi 5-7 yaş

- (2) Normal nörolojik durum ve gelişim
- (3) Bilinçte ani ve şiddetli bozulma ile birlikte kısa (4-20 sn, nadiren uzun) ve sık (günde onlarca kez) absans nöbetleri
- (4) EEG iktal deşarjları jeneralize yüksek amplitüdlü diken ve çift (en fazla ara sıra üç dikene izin veriler) diken ve yavaş dalga kompleksleri

2.8.2. Çocukluk çağı absans epilepsisi için hariç tutma kriterleri

- (1) Absansların aktif evresinden önce veya sırasında absans nöbetlerinden başka juvenil tonik klonik nöbetler(JTKN) veya myoklonik jerkler.
- (2) Göz kapağı myoklonisi, ağız çevresi myoklonisi ritmik yoğun ekstremitte jerkleri ve tek veya aritmik kafa, gövde veya ekstremitelerin myoklonik jerkleri. Özellikle absans nöbetlerin ilk üç saniyesinde gözler kaşlar ve göz kapaklarının hafif myoklonileri görülebilir.
- (3) 3-4 Hz'lik deşarjlar sırasında bilinçte hafif bozulma veya hiç bozulmama.
- (4) EEG'de 4 sn'den kısa diken dalga paroksizimleri, çok dikenli dalgalar, üçten fazla dikenler veya iktal deşarj parçalanmaları
- (5) Klinik nöbetlerin görsel veya diğer uyarılar ile ortaya çıkması.

2.8.3. Epidemiyoloji

Onaltı yaşından küçük çocuklar için ÇAE'nin yıllık insidansı 6-8/100000 çocuktur (51,52). Onaltı yaşından küçük epilepsili çocuklarda ÇAE'nin prevelansı % 10-12'dir. Etkilenen çocukların % 60-70'i kızdır (53). Nöbetlerin başlangıç yaşı ILAE sınıflamasında okul çağı (zirve başlangıç yaşı 6-7 yaş) olarak belirtilmiştir (2). Klasik olarak ÇAE 4-8 yaşlar arasında başlar; 5-7 yaşlar arasında zirve yapar (54).

2.8.4. Etiyoloji

Çocukluk çağı absans epilepsisi % 15-44 pozitif aile hikayesi ile genetik olarak belirlenmiş idiyopatik jeneralize epilepsidir (54). Bir çalışmada idiyopatik absans epilepsili çocukların kardeşlerinin % 72'sinde EEG'de epileptik aktivite, % 3.8'inde epileptik nöbet saptanmıştır (55). Tek yumurta ikizlerinde idiyopatik jeneralize epilepsi için uyumun % 100 olmadığının gösterilmesiyle kazanılmış faktörlerin de ÇAE etyolojisinde önemli olduğu ortaya konmuştur (56) Rocca ve ark. (57) tarafından absans

nöbetlerinde risk faktörlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada prenatal ve perinatal risk faktörlerinin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çocukluk absans epilepsisinde febril nöbet hikayesi sık olmasına rağmen diğer primer jeneralize sendromlarla karşılaştırıldığında nispeten nadirdir (58,59). İdiyopatik jeneralize epilepsili hastaların manyetik rezonans görüntüleri (MRG) normaldir. Engel ve ark. (60) tarafından pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan fonksiyonel görüntülemelerde iktal ve interiktal dönemlerde glukoz için bölgesel serebral metabolik hızın aynı olduğu; absans nöbetlerinde glukoz metabolizmasının değişmediği gösterilmiştir. Çocukluk absans epilepsili hastaların nöbet sırasında transkranial dopler sonografi ile serebral kan akımlarında azalma saptanmıştır ve otoregülasyonda bozulma, nöronal ve metabolik aktivitede azalmayla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (61-63). Proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme ile yapılan başka iki çalışmada hiperventilasyonun uyardığı absans nöbetlerinde serebral kan akımında artma tespit edilmiştir (64,65).

2.8.5. Nöbet kliniği

Nöbet süresi, sıklıkla 10 sn çevresinde olmakla beraber 4-20 sn arasında değişir. Panayiotopoulos ve ark. (66)'nın 46 ÇAE nöbeti incelemesinde nöbetler 9-18 sn (ortalama $12,4 \pm 2,1$ sn) sürmüştür. Nöbet sıklığı 10-200/gün arasında değişir (53). ÇAE'li çocuklarda tedavi almadan önce 8 saatlik ambulator EEG ile yapılan bir çalışmada 6-69 nöbet/ 8 saat (ortalama 29,4 nöbet / 8 saat) tespit edilmiştir (67). Yaşları 5-10 arasında değişen tipik absans nöbetli çocuklarda absans nöbet sıklığının sabahları daha yüksek olduğu diken dalga paroksizimleri uzadıkça, nöbet sıklığının azaldığı gösterilmiştir (68). Çocukluk absans epilepsisinde absans nöbetlerinin en önemli özelliği farkında olma ve tepki vermenin tamamen kaybolduğu, aktivitenin durduğu şiddetli bilinç kaybıdır (53). Diken dalga aktivitesinin başlangıcından hemen sonra sıklıkla gözlerde açılma ve boş bakma olur; bazen gözlerde yana doğru kayma görülür, yukarı tonik kayma da görülebilir (69). Küçük ağız-yüz otomatizmalarıda sıklıkla gözlenir (70).

2.8.6. Elektroensefalografi:

EEG, tercihen video-EEG monitorizasyonu, ÇAE tanısında en önemli tanısal işlemdir. İdeal olanı absans nöbetli tüm çocuklara tedavi başlanmadan önce video-EEG monitorizasyon yapmaktır (71). İnteriktal EEG normaldir, bazen ritmik posterior delta aktivitesi vardır ve daha iyi prognozu işaret ettiği öne sürülmüştür. Posterior delta ritmi, simetrik veya daha sıklıkla oksipital ve oksipitoparietal bölgelerde asimetrik olarak bulunabilir. Göz açmayla bloke olur ve hiperventilasyon ile artar. Genellikle sağda bulunan asimetrik posterior yavaş dalgalar çocuklarda fizyolojiktir. Tedavi alan hastalarda iktal veya interiktal diken dalga deşarjlarında geçici asimetri görülebilir. Sentrotemporal keskin dalgalar gibi geçici fokal epileptiform anormallikler veya inatçı fokal anormallikler ÇAE’de bildirilmiştir (71).

İktal EEG iki yanlı eş zamanlı jeneralize diken veya çift diken (üçten fazla diken görülmez) ve 3 Hz’de yavaş dalga kompleksleri gösterir. Yavaş dalgalarla sabit ilişkisini koruyan iyi oluşmuş dikenlerle deşarjlar düzenlidir (54). Diken ve dalga deşarjları sırasındaki en büyük negativite simetrik olarak sıklıkla frontal derivasyonlarda olur (72). Deşarjların başlangıç devresi hızlı ve düzensizdir, eş zamanlı olmayabilir (53). EEG’de 4 sn’den kısa diken dalga paroksizmleri çok dikenli dalgalar veya iktal deşarj parçalanmaları hariç tutma kriterleri arasında sayılır.

İdeal olarak, absans nöbetli tüm çocuklarda tedavi başlamadan video-EEG monitorizasyonu yapılmalıdır, çünkü bir epileptik sendroma yaklaştıran özellikler açığa çıkabilir ve böylelikle uzun dönem prognoz ve tedaviye karar verilebilir (73). Absans nöbetlerinin sendromik sınıflandırılmasında, video-EEG çalışmalarında farklı absans nöbeti gruplarında absans kliniğinin ve EEG bulgularının ayrıntılı ortaya konması çok yardımcı olmuştur (68).

Ambulatuvar EEG absans nöbet sıklığını kesin olarak belirleyebilir (66,69,74). De Feo ve ark. (68) 25 absans hastasını bir aylık valproat tedavisinden sonra değerlendirdiklerinde absansları kaybolan ve standart EEG’leri düzelen 6 hastada ambulatuvar EEG ile epileptik deşarjların sebat ettiğini bulmuşlar ve ambulatuvar EEGnin tedavi planlanmasında kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Hariç tutma kriterlerinden sayılsa da bazı araştırmacılar EEG’de hafif ışık uyarı duyarlılığının olduğunu belirtmişlerdir (70).

2.8.7. Tanı

Ciddi bilinç kaybıyla birlikte olan tipik absans nöbetlerinin ayırıcı tanısı nispeten kolaydır. Ani başlangıç ve bitişle kısa süreleri, günlük sıklıkları, hiperventilasyonla uyarılmaları, absans epilepsilerinin tanısını kolaylaştırır. Pratik olarak, absans tanısından şüphe edilen bir çocuğa ayaktayken ellerini öne uzatarak, sayı sayarak derin nefes alıp vermesi söylenmelidir. Bu deneme, çocukların % 90'ında bir absans nöbetini ortaya çıkartır (73). EEG, absans nöbetleri için tanı koydurucudur. Ayırıcı tanıda; yalancı nöbetler, parsiyel nöbetler, çocukluk çağında veya erken ergenlik döneminde tipik absanslarla başlayan diğer epilepsiler, semptomatik absans nöbetleri, oksipital lob epilepsileri, migren sayılabilir. (75)

2.8.8. Tedavi

Tipik absansların tedavisinde birinci seçenek ilaçlar etosüksimid, sodyum valproat ve lamotrijin, tek başına veya birlikte; ikinci seçenek ilaçlar klonezapam, klobazam ve asetozolamiddir (53). ÇAE tedavisinde topiramat tedavisinin de etkili olabileceği ileri sürülmektedir (76). Sodyum valproat GABA yoğunluğunu, sentetik enzimi glutamik asit dekarboksilazı uyarıp katabolik enzimler süksinik semialdehit dehidrogenaz ve GABA transaminazı baskılayarak artırır. Ayrıca, uyarıcı amino asit γ -hidroksibütirik asit ile ilişkili sinir iletimini azaltır, nöronal membran depresyonu yapar (77). Özellikle absans nöbetleri ve JTKN'leri birlikte olan hastalarda Sodyum valporat ilk seçenektir (78). Absansları ve miyoklonik jerkleri % 75 vaka da kontrol eder. Absans statusların tekrarlamasını önlemede etkilidir (79). Sodyum valporatın plazma yoğunluğunu ölçmenin belirgin bir yararı yoktur (73). Sodyum valproat nadiren absans nöbetlerini ve jeneralize nöbetlere ilerleyen absans statusunu tetikleyebilir (80,81). Etosüksimid, absans nöbetleri sırasında talamik nöronların süregelen patlama ateşlemesini tetikleyen T tipi kalsiyum kanalına etki ederek düşük eşikli kalsiyum akımını engeller veya azaltır ve anti-absans özelliğine sahip olur. Etosüksimid, ÇAE 'li hastalarda yalnızca absans nöbetleri varsa ilk seçenek olarak önerilir, % 70 etkilidir (53,82). Tek ilaçla tedavi, düşük dozlarda etkili olmazsa en fazla tolere edilen doza erişilmeden bırakılmamalıdır. Lamotrijin, glutamat salınımını, voltaj bağımlı sodyum kanallarını, bazı kalsiyum akımlarını baskılayarak jeneralize nöbetleri önler. Tek ilaç tedavisi 17 hastanın 16'sında 2-11 mg/kg/gün dozlarda etkili bulunmuştur (83).

2.8.9. Prognoz

Çocukluk absans nöbetleri için yayınlanmış iyileşme hızları % 33-79 arasında değişir. Bu değişkenliği açıklayan faktörler:

1) İyileşme hızları izlem süresiyle değişir. Çocukların çoğunun tipik absans nöbetlerinin kontrol edilmesine ve antiepileptik ilaç kullanımını bırakmasına karşılık yaklaşık %30-40'ı özellikle ergenlik yıllarında JTKN'ler geçirirler. Sonuçta epilepsinin geçtiğine karar vermeden önce vakalar genç erişkin döneme kadar izlenmelidir.

2) İyileşme hızları; üzerinde çalışılan topluluğa göre değişebilir. Birçok araştırma vakaları epilepsi kliniklerinde yapılır ve bu seriler daha fazla dirençli hasta içermeye eğilimlidirler.

3) Birçok çalışma, ÇAE'li hastalarda diğer absans tiplerini tam olarak ayırmamıştır. ÇAE dışındaki sendromlardaki vakaları dahil etme daha kötü sonuçlara neden olur (84). Çocukluk çağı absans epilepsisinin nöbetleri yıllarca sürse de (ortalama 6,6 yıl) % 90 vakada kaybolur (53). Beş-yedi yaş civarında başlayan absans epilepsilerin prognozu çok iyidir (85). Çocukluk absans epilepsisinin izleminde absans nöbetleri devam edebilir, geçebilir veya azalabilir fakat bu durumların hepsine JTKN eşlik edebilir veya JME gelişebilir (86). Bartolomei ve ark. (87) ÇAE ve JAE'li çocuklarda yaptığı bir çalışmada 53 ÇAE hastasının % 38'inde JTKN, absans nöbetlerin başlangıcından 6,5±3 yıl sonra, ortalama 12,3±6 yaşında meydana gelmiştir. Çocukluk çağında başlayan ve erişkin dönem de devam eden absans nöbetleri olan hastaların % 92'sinde JTKN gelişmiştir.

2.9. Juvenil Absans Epilepsi

Juvenil absans epilepsinin dahil etme ve hariç tutma kriterleri Panayiotopoulos (97) tarafından tekrar tanımlanmıştır:

2.9.1. Juvenil absans epilepsi dahil etme kriterleri

1) Nöbet anında, derin bilinç kaybı görülür, fakat ÇAE'nde görülen kadar ciddi değildir. Farkında olma, algılama, uyarılabilme, hafıza ve hatırlama kısmen bozulmuştur. Hasta, absans nöbeti sırasında farkında olma ve uyarılabilmesini koruyabilir.

2) Absansların süreleri genellikle uzun (16,3±7,2 sn) diğer idiyopatik absans sendromlarından daha uzundur.

3) EEG özellikleri, ÇAE’nde gözlenene benzer. Bununla birlikte, birçok dikenler sıkır ve deşarj parçalanmaları görülebilir.

2.9.2. Juvenil absans epilepsi hariç tutulma kriterleri

- 1) Belirgin göz kapağı veya ağız çevresi miyoklonuslu absanslar, tek veya ritmik ekstremite ve gövdenin miyoklonik jerkleri
- 2) Hafif veya klinik olarak tespit edilemeyen bilinçte bozulmayla birlikte absanslar
- 3) Deşarj içinde frekansa belirgin değişikliklerle düzensiz, aritmik diken veya çok dikenli ve yavaş dalga deşarjları
- 4) Diken veya çok dikenli ve yavaş dalga ilişkilerinde önemli farklılıklar
- 5) Belirgin anormal zemin aktivitesi (54).

Juvenil absans epilepsinin, ÇAE ‘nden ayrılmasının önemli nedenleri arasında nöbet sıklığı, nöbetlerin başlangıç yaşı ve genetik faktörlerin farklılığı sayılabilir (88).

2.9.3. Epidemioji

Absanslı hastaların % 13’ünü, idiyopatik jeneralize epilepsilerin %10’unu oluşturur. Cinsiyet dağılımı eşittir. Başlangıç yaşı 7-17 yaş arasında değişir, 10-12 yaş arasında zirve yapar (54,89).

2.9.4. Etyoloji

Aile hikayesi sıkır. Hastaların birinci derece akrabalarının % 27-35’inde epilepsi hikayesi vardır. Juvenil absans epilepsili olan 20 aile üzerinde yapılan bir çalışmada JAE’nin glutamat resptörünün kainat reseptör geni polimorfizmiyle allelik birlikteliğini gösterilmiştir (90,91).

2.9.5. Nöbet Kliniği

Absans nöbeti sıklığının geniş bir yelpazesi vardır, nadirden hergün defalarca olana kadar değişir. Fakat genel olarak absanslar ÇAE’nden daha az görülür. Hiperventilasyon, ışık uyaran (% 21) JAE nöbetlerine neden olur (54,90).

Panayiotopoulos ve ark. (97) JAE’li hastanın 50 absans nöbetini video-EEG monitorizasyonu ile değerlendirmesinde, JAE’de bir miktar farkında olma ve iktal olayların hatırlanmasının korunduğu, dil işlevinin ÇAE’ne göre daha az bozulduğu, bilinç kaybının daha hafif olduğunu göstermişlerdir. Nöbet başlangıcında sıklıkla gözler

kapanmıştır. Otomatizmalar ve basit absanslar sıktır.

Juvenil absans epilepsi vakalarının % 80'inde JTKN sıklıkla uyanırken görülür ve % 37 vakada genellikle ilk belirtidir. Çok az hastada nöbetler uykuda ve rastgele olur (84,86,92).

2.9.6. Elektroensefalografi

Bulgular ÇAE 'ne benzerdir. Zemin aktivitesi normaldir. Frontallerde biraz daha belirgin jeneralize diken dalga deşarjları meydana gelir. Diken dalga frekansı genellikle 3 Hz'den hızlıdır, deşarj sırasında yavaşlama görülür. İki veya üç dikenli yavaş dalga takip eder. Çok dikenli deşarjlarda parçalanma görülebilir (53,70).

2.9.7. Tedavi

Absansların ve JTKN'lerin sıklıkla bir arada bulunması nedeniyle sodyum valproat ilk seçenektir. Vakaların % 70-80 'ini kontrol altına alır. Eğer valproat yetersiz kalırsa tedaviye lamotrijin veya etosüksimid eklenebilir. Valproat tedavisinin başlangıcından önceki JTKN sıklığınınve süresinin absans nöbet kontrolü üzerine ters etkisi vardır ve absansların kontrolü sıklıkla JTKN'lerin iyi kontrolü ile ilişkilidir. Uygun tedaviye erken yanıt en önemli iyi sonuç göstergesidir. Tedavi hayat boyu olabilir çünkü ilacın bırakılması nöbetsiz birçok yıldan sonra dahi tekrara yol açmıştır (54,86,90).

2.9.8. Prognoz

Bartolomei ve ark. (87) 27 JAE hastasıyla yaptıkları çalışmada hastaların % 60'ı iyileşmiştir. Bir başka çalışmada Wolf ve ark. (90) 15 hastanın hepsinde JTKN'ler iyileşmiş, absans nöbetleri 9 hastada geçmiş, 6 hastada sıklığı azalarak devam etmiştir. Çok iyi olmayan nöbet kontrolü ile ilişkili faktörler arasında; hafif klonik nöbetlerle absanslar, uykuda veya rastgele JTKN, absans status hikayesi, gelişme geriliği, mental retardasyon, 5 saniyeden uzun diken dalga patlamaları, diken dalgaların asimetrisi, absansların 25 yaşından veya 12 yıldan sonra devam etmesi sayılabilir (92).

2.10. Juvenil Miyoklinik Epilepsi

Epilepsinin uluslararası sınıflandırılmasına göre; juvenil miyoklonik epilepsi

(JME) ergenlik civarında ortaya çıkar ve özellikle kollarda iki yanlı tek veya tekrarlayan aritmik, düzensiz miyoklonik jerklerle karakterizedir. Jerkler bazı hastaların aniden düşmesine neden olabilir. Bilinçte bozulma fark edilmez. Hastalık kalıtsal olabilir ve cinsiyet dağılımı eşittir. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler ve daha az sıklıkta, absanslar vardır. Nöbetler genelde uyanmadan kısa süre sonra olur ve sıklıkla uykusuzlukta tetiklenir. İnteriktal ve iktal EEG'lerde hızlı, jeneralize düzensiz diken dalga ve çok dikenli dalgalar vardır. Sıklıkla hastalar ışığa duyarlıdır. Antiepileptik ilaçlara yanıt genellikle iyidir (2).

2.10.1. Epidemiyoloji

İdiyopatik jeneralize epilepsilerin yaygın tiplerinden biridir. En sık miyoklonik jerklerin tanımlanmaması nedeniyle yanlış veya geç tanı alırlar. Ergenler ve erişkinlerde daha sıktır. Genellikle cinsiyet dağılımının eşit olduğunun kabul edilmesine rağmen bayanların sayıca hafif üstünlüğü vardır. Juvenil miyoklonik epilepsi, 8-26 yaşları arasında (% 75'i 12-18 yaşlarında) başlar (93,94).

2.10.2. Etyoloji

Vakaların yaklaşık % 17-65'inde aile hikayesi pozitifdir. Panayiotopoulos ve ark. (94) 114 başka bir çalışmada ise % 66 ailede epilepsi hikayesi pozitif bulmuştur. Erken çocuklukta febril konvülsiyon JME vakalarının % 4-10 'unda vardır.

2.10.3. Nöbet Kliniği

Tipik miyoklonik jerkler JME tanısı için şarttır. Bu jerkler farklı genlikte kısa, eş zamanlı, proksimal ve distal kasların klonik hareketlerdir, özellikle üst ekstremiteleri etkiler. Tek veya aritmik gruplar halinde olabilir ve bilinç değişikliği görülmez. Video analizleri distal veya proksimal kas tutulumlarının ağır bastığını göstermiştir. Tipik olarak sabah uyandıktan sonra ilk yarım saat içinde meydana gelirler. Miyoklonus status, ilacın ani bırakılması veya yetersiz antikonvülzan alımı sonrası bilinç kaybı olmadan görülebilir ve JTKN ile sonlanabilir. Bazen jerkler düşmeye neden olacak kadar şiddetlidir. Göğüs veya larinks kaslarının tutulumuyla ses çıkarma olabilir. Yüz kasları nadiren etkilenir (94-96).

Absans nöbetleri, JME'li hastaların % 10-33'ünde vardır. Gün içinde, her zaman birçok kez olabilir. Şiddeti yaşa bağlıdır (32,96).

Uykusuzluk, stres, alkol alımı miyoklonik jerkleri ve JTKN'leri ortaya çıkabilir. Sinirlilik, menstruasyon, konsantrasyon, parlayan ışıklar, video oyunları diğer kolaylaştırıcı faktörler arasında sayılabilir (95,96).

2.10.4. Elektroensefalografi

Karakteristik iktal EEG bulgusu fronto-temporal bölgelerde daha belirgin iki yanlı, simetrik çok dikenli dalga deşarjlarıdır. EEG deşarjları 12-16 Hz'lik 5-20 diken içerir. Farklı frekanslarda ve genlikteki yavaş dalgalar birçok dikenden önce veya sonra meydana gelebilir ve 2-4 sn süren çok dikenli dalga kompleksini oluşturur. Eğer miyoklonik jerk hafif ise birkaç diken ve daha belirgin yavaş komponent vardır. Hiperventilasyon, deşarjları belirgin hale getirir. Sıklıkla fokal değişiklikler (% 15-55) eşlik eder (94-96).

2.10.5. Tedavi

Juvenil miyoklonik epilepside en etkili antikonvülzan valproattır. Ondört JME'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada düşük doz valproatın da nöbetleri kontrol etmede etkili olduğu bulunmuştur. Şiddetli miyoklonik jerkleri olan ve JTKN'lerin kontrol altına alınmasına rağmen jerkleri devam eden hastalarda tedaviye klonaepzam eklenebilir. Tek başına klonazepam ile tedavi bazı hastalarda JTKN'i tetikleyebilir fakat sadece miyoklonik nöbetleri olan hastalarda işe yarayabilir. İkinci derecede seçilecek ilaçlar arasında fenobarbital, primidon ve fenitoin sayılabilir (96,97).

2.10.6. Prognoz

Yaşam boyu antikonvülzan tedavi JME'li hastalarda genellikle gereklidir. İyi kontrollü hastalarda ilacın bırakılması nöbetlere ve status epileptikusa yol açabilir. Nadir nöbeti olan hastalarda özellikle 4. dekattan sonra ilacın miktarını azaltmak güvenli olabilir (95-97).

2.11. Febril Konvulziyon

Febril konvulziyon (FK), çocukluk çağının en sık görülen, yaşa bağımlı, benign ve ateşle ortaya çıkan konvulziyondur. Halen patogenezi çok iyi aydınlatılamamıştır. Tekrarlama riski ve tedavisi ile ilgili farklı görüşleri vardır. Febril konvulziyon ILAE'ye göre şu şekilde tanımlanmaktadır; 1 ay – 5 yaş arasında görülen MSS enfeksiyonu ya da akut elektrolit bozukluğu, intoksikasyon gibi tanımlanmış bir neden ve öncesinde afebril konvulziyon öyküsü olmadan ateşle birlikte ortaya çıkan konvulziyondur (98).

Febril konvulziyon çocukluk çağı konvulziyonlarının en sık görülenidir. Tüm çocukların % 4-5'inde görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da sıklığı % 2-4 Japonya'da % 9-10 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Sıklığının ülkelere göre değişik bulunması FK tanımının farklı olması, genetik yatkınlık ve sosyoekonomik faktörlerle açıklanabilir. Anne ya da babasında FK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 4 kat fazla görülmektedir. Erkek/kız oranı 1:1 ya da 1.7/1 gibi değişik oranlarda bildirilmektedir (99,100).

2.11.1. Febril konvulziyonda etyoloji

Febril konvulziyonlu çocuklarda aynı yaş grubundaki çocuklara göre ateş daha yüksek ve üst solunum yolu enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Febril konvulziyonda ateş nedenleri ÜSYE, otitis media, tonsilit ve idrar yolu enfeksiyonu olabilir. Gastroenteritte ise FK insidansı düşük bulunmakta ve gastroenteritin FK'dan koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir. Febril konvulziyonda ateş % 80 viral nedenlere bağlıdır (101,102).

Febril konvulziyonda sıklıkla aile öyküsü bulunması da FK'ya duyarlılığı arttıran önemli bir faktördür. Bu çocuklarda beklenenden daha fazla prenatal ve perinatal faktörün etkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle annedeki kronik renal hastalıklar, epilepsi, tirotoksikoz, hipertansiyon, annenin sigara içmesi, alkol kullanması FK riskini arttırmaktadır (98).

2.11.2. Patogenez

Febril konvulziyon patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu çocuklarda yaşa bağımlı olarak ateşle birlikte konvulziyona duyarlılık artmaktadır. Patogenezde yaş faktörü ile birlikte genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yaş

faktörünün mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın bu yaşlarda uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler arasındaki dengenin henüz olgunlaşmadığı ve ateşin nörotransmitterlerde yaptığı değişiklik sonucu konvülziyonun ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Febril konvülziyonun yaşa bağımlı özelliği deneysel olarak da gösterilmiştir. Ateş yüksekliği ve nöbet öncesi kısa süreli düşük derecede ateşin patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir (103).

2.11.3. Genetik faktörler

Febril konvülziyonda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ailede FK öyküsü olması ilk ve tekrarlayıcı FK için kesin risk faktörüdür. Anne baba da FK öyküsü % 17 kardeşlerde % 19.9-24.9 oranında bildirilmektedir. Kardeşler ve anne babada FK öyküsü olduğunda risk daha çok artmaktadır. Febril konvülziyonlu çocukların ailelerinde afebril konvülziyon ve epilepsi öyküsü de normal popülasyondan daha fazladır (103).

Febril konvülziyonların çoğu kısa süreli, generalize, tonik klonik, atonik nadiren parsiyel nöbetler şeklindedir. Çoğunlukla birkaç dakikada kendiliğinden durur. Nadiren parsiyel başlayıp generalize olabilir. Başlangıçta ağlama, bilinç kaybı ve kaslarda sertleşme ve apne görülebilir. Daha sonra klonik fazda yüz ve ekstremitelerde tekrarlayan sıçramalar görülebilir.

2.11.4. Tedavi

2.11.4.1. Akut tedavi

Febril konvülziyonda acil tedavi diğer acil konvülziyonlardaki gibidir. Ayrıca ateş düşürülüp, ateş nedeni tedavi edilmelidir. Konvülziyon ve ateş kontrol altına alındıktan sonra gerekli olanlarda uzun süreli tedavi endikasyonları tartışmalıdır.

Febril konvülziyonlu çocukların birçoğu konvülziyon durunca doktora getirilir. Ateşin tanı ve tedavisine yönelik girişimler yapılır. Eğer hastaneye konvülziyon geçirmekte iken getirilmişse konvülziyon için acil girişim uygulanmalıdır:

1. Hava yolu açılır, aspire edilir, O₂ verilir
2. Vital bulguları monitorize edilir
3. Ateş düşürülür(ılık soğutma, antipiretiklerle)
4. Damar yolu açılır I.V Diazepam 0.2-0.5 mg/kg konvülziyon duruncaya kadar verilir

5. Rektal diazepam 0.5 mg/kg verilebilir
6. Kloral hidrat lavmanı 25-50 mg/kg yapılabilir

Febril konvülziyonda temel bulgu ateş yüksekliğidir. Bazen FK ateşin ilk bulgusu olabilir. Bu nedenle antipiretikler ve ılık kompresle ateş düşürülerek çocuk rahatlatılmalı ve ateşe bağlı dehidratasyon önlenmelidir. Aralıklı olarak antipiretiklerin verilmesi FK tekrarını ve epilepsi riskini önlememesine karşın çocuğu rahatlattığı için önerilmektedir (101,104,105).

2.11.4.2. Antiepileptik Tedavi

Epilepsi tedavisinde, son on yıl içinde yeni Anti Epileptik İlaçların (AEİ) kullanıma girmesi ya da eski ilaçların formülasyonlarındaki değişiklikler ile birlikte dramatik bir ilerleme olmuştur. AEİ'lar hipereksitabiliteyi azaltmalarının yanı sıra, inhibisyonu arttırmak suretiyle epileptik nöbetin ortaya çıkmasını önlerler. Epilepsinin medikal tedavisinde amaç, monoterapi ile ilaç yan etkisi olmadan tam bir nöbet kontrolü sağlayabilmektir. Monoterapi ile yaklaşık % 60-70 oranında epilepsi hastasında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte epilepsi hastalarının 1/3'ünde bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapiye gereksinim duyulabilir (106,107).

Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek AEİ'ların bu yönde seçilmesi önemlidir. Günümüzde 20'den fazla antiepileptik ilaç bulunmaktadır. İlk kuşak ilaçlar arasında fenitoin (DPH), fenobarbital (PHB), karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA), yeni ilaçlar arasında lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, okskarbazepin, levitirasetam gibi ilaçlar bulunmaktadır. Epilepsi tedavisinde hedef, nöbet eliminasyonu veya nöbet sayısının azaltılmasına uygun AEİ seçimi yanı sıra ilaç etkileşimleri ve yan etkilerinden kaçınmak, mümkün olduğunca tam nöbet kontrolünün sağlanması ile mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır (107,108).

2.12. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları şunlardır:

1. Beyinde başlıca inhibitör nörotransmitter olan GABA-A reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açmak ve hiperpolarizasyona yol açarak antiepileptik etki sağlamak.

Klor iyonlarının hücre içine geçişi istirahat membran potansiyelini daha da negatif hale getirerek depolarizasyonu güçleştirir (PHB, benzodiazepin, topiramet).

2. T-tipi voltaja bağımlı (geçici) kalsiyum kanallarında akımı azaltma yolu ile talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik osilasyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (Etosüksimid).

3. Sodyum kanallarından sodyum geçişini engelleyen inaktif formu aktive ederek aksiyon potansiyelin oluşumunu engelleme (CBZ, DPH, lamotrigin, VPA, okskarbazepin).

4. Epileptik nöbet sırasında aktif olan eksitator aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımının inhibisyonu, NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarı blokajının sağlanması (Topiramet, Lamotrijin).

5. GABA transaminaz inhibisyonu. Antiepileptik ilaçlar, etkinliği göz önüne alınarak major ve minör AEİ olarak ayrılmış olup son yıllarda bu sınıflamaya yeni antikonvülzan ilaçlar ve antikonvülzan grup ilaç olmamalarına rağmen nöbet kontrolünde kullanılan ilaçlar eklenmiştir (107,109,110).

2.12.1. Valproik asit

Kimyasal yapısı, dipropil asetat adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asitinden oluşmaktadır. Yapı bakımından GABA'ya benzer. Myoklonik epilepsilerin tedavisinde en etkin ilaçtır. Tonik-klonik, absans, primer jeneralize epilepsilerin yanısıra parsiyel epilepsiler, Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazm ve febril konvülziyonlar gibi pek çok nöbet tipinde ve dirençli epilepsi sendromlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Parsiyel nöbetlere etkisinin CBZ'ne yakın olması nedeniyle jeneralize veya parsiyel başlangıçlı olduğuna karar verilemeyen tonik klonik nöbetlerde ilk seçilecek ilaç olarak önerilir. Epilepsi dışında afektif bozukluklar, migren ve sydenham koresi gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktadır (111-113).

Plazma proteinlerine % 90-95 oranında bağlanır. VPA idame dozda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 7-10 saattir. Aşırı dozda alındığında bu süre 30 saate çıkabilir (114).

Metabolitlerinin çoğunluğu, VPA'nın glukronid ve 3 oksovalproik asit formuna dönüştürülmesiyle oluşurlar. Metabolitlerin bir kısmı güçlü antiepileptik etki gösterirken bazıları VPA'nın hepatotoksik ve teratojenik etkilerinden sorumludur. VPA'nın % 30-

40 kadarlık kısmı ise metabolize olmadan atılır (113).

2.12.2. Karbamazepin

Karbamazepin, iminostilben türevidir ve yapı bakımından imipramine benzer. İlk olarak 1962 yılında trigeminal nevralji tedavisinde kullanılmakta iken daha sonra epilepsi tedavisinde kullanıma girmiştir. Başta kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Febril konvülsiyon ve absans epilepsisinde etkisizdir. Lennox-Gastaut sendromlu bazı çocuklarda, atipik absans ve astatik nöbet tiplerinde kötüleşme gözlenmiştir. Çocuklarda parsiyel nöbetlerde tercih edilen bir ilaçtır (111,112).

Karbamazepin, gastrointestinal sistemden emildikten sonra karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilerek kendisi ve aktif metaboliti 10,11 epoksid türevine oksitlenir ve % 75-50 oranında proteine bağlanır. Stabil olan epoksit türevleri esas etkinliğini gösterir. Dihidroksi türevine dönüştürülerek idrarla atılır. Nörotoksik yan tesirlerinin epoksid türevine bağlı olduğu ileri sürülmüşse de bu metabolitin bazı bakımlardan CBZ'ne göre daha az toksik olduğu bulunmuştur (111,112).

Karbamazepin oral alım sonrası yavaş emilir ve kanda pik konsantrasyona 4–8 saatte ulaşır ve % 70–80 oranında plazma proteinine bağlanır. Başlangıçta eliminasyonu yavaştır ve yarılanma ömrü 30–35 saat kadardır. Karbamazepinin en önemli özelliği kendi metabolizmasını hızlandırmasıdır. Bu nedenle tedavinin ilk birkaç haftasında dozun giderek arttırılması gerekir. Karbamazepinin günlük dozu çocuklarda 10 - 30 mg/kg'dır. Optimal etkisini 6–8 mg/ml'lik plazma konsantrasyonlarına eriştiğinde oluşturur (111,112).

2.12.3. Fenitoin

Nöronlara sodyum girişini engelleyerek nöron membran stabilizasyonu yapar, böylece stimulasyon eşiğini yükseltir. Jeneralize tonik klonik, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsilerde etkilidir. Tek başına verildiğinde absans nöbetlerinin sıklaşmasına neden olabildiğinden kontrendikedir (115,116).

2.12.4. Okskarbazepin

Karbamazepinin 10-keto analogu olan okskarbazepin farmakokinetik profili ve yan etkileri açısından bu ilaçtan ayrılır. Etki mekanizması açısından karbamazepine benzer. Parsiyel nöbetler (sekönder jeneralize olan ve olmayan, basit veya kompleks), grand-mal nöbetlerde hem monoterapide, hem de kombine tedavide kullanılır. Karbamazepin ile aynı oranda etkilidir (117,118).

2.12.5. Lamotrijin

Voltaja bağımlı sodyum kanallarının inaktivasyonunu uzatarak tekrarlayan ateşlemeleri önler, böylece nöronal membranları stabilize ederek etki gösterir. Ayrıca klinikte kullanılan konsantrasyonlarda kortikal ve striatal nöronlarda yüksek voltajla aktive olan kalsiyum akımlarını da inhibe etmektedir. Lamotrijin bu etkisini özellikle N ve P tipi kalsiyum kanalları üzerinde gerçekleştirir (117).

İlk tercih edilen ve ek ilaç olarak jeneralize ve fokal nöbetlerde etkilidir. Genç kadınlarda kilo alımı ve over ile ilgili problemlere yol açmadığı için valproat'a alternatif tedavide tercih edilir. Kullanımını sınırlayan hastaların % 1'inde döküntü yapması ve daima ilacın bırakılmasının gerekmesidir. Kombine kullanımda valproat lamotrijinin serum düzeyini yükseltir (119).

2.12.6. Topiramat

Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Antiepileptik aktivitesi voltaja bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke etmesinin yanı sıra, glutamatı AMPA tipi reseptörlerini bloke etmesine de bağlıdır. Diğer antiepileptiklerin metabolizmasını etkilemez. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerle sekönder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde monoterapi veya ek ilaç olarak kullanılır (117).

2.12.7. Diazepam

Anksiyolitik, sedatif ve antikonvulsan etkinliği mevcuttur. Kortikal ve subkortikal dokularda (en çok frontal ve oksipital) yer alan benzodiazepin GABA-iyonofor kompleksi üzerinden etkir. Ayrıca GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin fonksiyonlarını artırır. Daha çok akut nöbet durumlarda kullanılır. Böbrek yolu ile atılır. Antiepileptik etkinliği primer olarak iktal deşarjların supresyonu ve yayılımının önlenmesidir. Fotik stimülasyona karşı oluşan konvulsif yanıtları suprese eder (118).

2.12.8. Klonazepam

Benzodiazepin türevi antiepileptiktir. Benzodiazepin reseptörleri ile etkileşerek, GABA-A reseptör cevaplarını artırır. Deşarjların primer odaktan beynin diğer bölgelerine yayılmasını önler. Subkortikal çekirdeklerde afterdeşarj eşiğini yükseltir. Absans ve miyoklonik nöbetlerde etkindir (111).

2.12.9. Gabapentin

GABA analogu olarak tasarlanmıştır. GABA salınımının artışı ve sentezi ile bazı nöronal kalsiyum devrelerinin modülasyonu üzerinden etki eder. Sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılır (120).

2.12.10. Vigabatrin

Sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel nöbetlere karşı, hasta diğer antiepileptik ilaçlara karşı dirençli ise onlara ilave olarak kullanılır. İnfanıl spazm tedavisinde oldukça etkilidir (118).

2.12.11. Fenobarbital

Gama amino butirik asitin inhibitör postsinaptik aktivitesini ve presinaptik glutamat etkisini düzenler, nöronal membrandaki voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder. Primer ve sekonder jeneralize nöbetler, kompleks ve basit parsiyel nöbetlerin diğer antiepileptiklere cevap vermediği durumlarda kullanılır (121).

2.12.12. Levetirasetam

Etki spektrumu çok geniş, hem parsiyel hem de jeneralize nöbetlerde etkili olan yeni bir antiepileptik ilaçtır. Levetirasetam N-tipi yüksek voltajlı aktive kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke eder. Böylece intranöronal depolardan kalsiyum salınımını azaltırken, aynı zamanda GABA ve glisin kanallarının negatif allosterik düzenleyici etkilerini de tersine çevirir (122).

Levetirasetam oral alımından sonra tam olarak absorbe edilir, proteinlere bağlanma oranı düşüktür (% 10'un altında) ve % 66'ı idrarla değişmeden atılır. Metabolizmasında karaciğer p450 enzim sisteminin rolü yoktur (123).

2.13. Epilepsi ve Genetik

Epilepsinin ailesel olarak yoğunlaştığı gözlemleri, yüzyıllardan beri genetik faktörlerin epilepsi etyolojisinde önemli bir rolü olabileceğinden şüphe ettirmiştir ancak yoğun araştırmalara rağmen bunun yeterli açıklaması yapılamamıştır (124). Epilepsi pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen heterojen bir bozukluk olduğu için, epilepsiye olan genetik katkıların tam bir derlemesini yapmak mümkün değildir. Normal beyinde, bilinen pek çok nöral işlemin epilepsilerin temel mekanizmasında yer alması, epileptogeneze katılabilecek olası genlerin sayısını oldukça arttırmaktadır (125). Her ne kadar son yıllarda, nadir görülen, tek gen kalıtmımlı bazı epilepsi sendromları üzerinde yapılan çalışmalar epileptogeneze katılan pek çok genin bulunmasını sağlamışsa da, çoğu sık karşılaşılan genetik epilepsiler basit kalıtım ile uyumlu ailesel tutulum göstermemektedir.

Genetik geçişli epilepsiler şu iki alt gruba ayrılabilirler: Bozuk bir gen ürününün nöronal eksitabilite üzerine fonksiyonel etkileri sonucu olanlar ve yapısal beyin anomalilerine bağlı olarak ortaya çıkanlar. İkinci grupta yer alan ve genetik olarak belirlenen epilepsilerin çoğu, gerçekten epilepsi ile birlikte olan genetik hastalıklardır. Bunların bazıları özel kalıtım mekanizmalarına sahiptirler. Bu birlikte durumlar, mendelyen bir geçiş gösterebilmekteyken kromozomal bozukluk sendromlarının bir parçası da olabilmektedirler.

Çoğu zaman, idiyopatik ve semptomatik genetik epilepsiler arasındaki ayırım suni olabilmektedir. Örneğin, idiyopatik epilepsilerin etyolojisinde yer alan genetik etmenlerin posttravmatik epilepsilerin gelişme olasılığını da etkilediği bildirilmektedir (126). Bazı gen mutasyonları sadece nöbet eşikini düşürerek bireyin çevresel etmenlere karşı yatkınlığını arttırabilmektedir (127). İyon kanalı mutasyonları bu konuda diğer bir örnektir. Her ne kadar, bu mutasyonların sadece nöronal eksitabiliteyi etkilediği düşünülse de, mental retardasyonun semptomatik bir etyolojiyi telkin ettiği Dravet sendromunda olduğu gibi, ağır epileptik ensefalopatilere de neden olabilmektedirler.

Ailesel epilepsilerde yapılan klinik ve EEG çalışmalarında, spesifik genetik etmenler ve çevresel belirleyiciler arasındaki etkileşimin önemini vurgular biçimde poligenik kalıtım modeline uyan ilginç veriler sağlamıştır.

İkizler üzerinde yapılan çalışmalarla, çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde konkordans oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir

(127). Çoğu çalışmanın belirlediği bir epilepsi tipi ya da sendromuna özel dikkat gözetilmeksizin yapıldığı göz önüne alınsa bile, elde edilen oranlar tek yumurta ikizlerinde, idiyopatik olguların paylaşılmış bir genetik yatkınlığı olduğunun aşıkâr lehine çıkmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde bu oran % 70'lere kadar çıkabilirken çift yumurta ikizlerinde ise % 6 civarında olmaktadır (128).

Epilepsili bireylerin birinci derece akrabaları nöbetler ve epileptiform EEG anomalileri için artmış bir genetik yatkınlığa sahiptirler (129). Örneğin, iyi gidişli rolandik epilepsili olarak tanımlanan hastaların çocuklarında ve kardeşlerinde % 50'ye varan oranlarda rolandik dikenler izlenmektedir. Bunların da yaklaşık % 12'sinde epilepsi gelişmektedir (130). Absans epilepsili çocukların akrabalarında da jeneralize paroksizmal EEG bulgularının yüksek bir insidanda olduğu bildirilmektedir. Bu gözlem, hastaların en azından küçük bir kısmında belirsiz bazı etmenlerin, kişinin genetik yatkınlığını klinik nöbetlere dönüştürdüğünü göstermektedir. Anneger's ve ark. (131) idiyopatik çocukluk çağı başlangıçlı epilepsisi olan bireylerin ailelerinde spontan nöbetler için standart morbidite oranlarını kardeşler için 2.5, çocuklar içinse 6.7 olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise aynı hasta grubunda çocuklardaki morbidite oranları 3.4 olarak tespit edilmiştir (127).

Semptomatik fokal epilepsili hastaların kardeşlerinde ve çocuklarında yapılan bir çalışmada ise, EEG bulguları % 20 oranında, nöbetler % 7 oranında ve epilepsi % 4 oranında bildirilmiştir. Özgün olmayan bazı predispozan etmenlerin kalıtımı, edinsel epileptojen etmenlerin nöbetleri ya da epilepsiyi ortaya çıkarma olasılığını arttırarak etki edebilmektedir (129).

Erken başlangıçlı epilepsisi olan hastaların akrabaları, geç başlangıçlı epilepsisi olanların akrabalarına göre daha fazla nöbet geçirme riski taşımaktadır (123). Bu bulgu da küçük çocuklarda genetik kökenli epilepsilerin daha fazla görülmesi ile uyumludur. Birinci derece akrabalarda olası risk eğilimi varlığı Lennox tarafından öne sürülmüş olup en yüksek risk ise 4 yaş altında başlamış hastaların akrabalarında bulunmuştur (128). Çocukta epilepsi riskini arttıran bir diğer durumda annenin epilepsili olmasıdır. Babanın epilepsili olması durumunda çocukta epilepsi görülme olasılığı % 3 iken bu oran annenin epilepsili olması durumunda % 9 olarak bulunmuştur. Ebeveynin hastalık başlangıç yaşının 20 yaş altında olması ise epilepsi gelişme riski açısından diğer önemli bir faktördür (127).

Febril konvulziyon geçiren kişilerin akrabalarında epilepsi gelişme riskinin, epilepsili hastaların akrabalarında epilepsi gelişme riskine benzer şekilde arttığı gözlemlenmiştir (132). Febril konvulziyon ve epilepsinin birlikte görülmesini sağlayan yüksek bir genetik yükün olduğunu düşündürecek şekilde, bireyde hem febril konvulsiyon hem de epilepsi öyküsü olduğunda, akrabalarda epilepsi gelişme riski belirgin olarak artmaktadır. Ancak, potansiyel olarak epileptojen çevre ve davranışsal etmenlerin aile içinde eşit bir biçimde ortak olabilmesi nedeniyle, genetik etkilerin özgün rolünü belirleyecek aile çalışmalarının katkısı sınırlı kalmaktadır (127).

2.13.1. Kompleks Kalıtmı İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler

Çoğu sık görülen epilepsilerde multifaktöriyel kalıtım rol oynamaktadır. Bu tip kalıtım, fenotipin belirlenmesinde çevresel etmenlerle birlikte etkili olmaktadır. Belirli epilepsi sendromlarına sahip hastalar ve akrabalarının incelendiği çalışmalar sonucunda, genetik etkilerin büyüklüğü hakkında daha kesin bilgiler sağlanmıştır. Hastaların kardeşlerinde miyoklonik astatik epilepside % 13-20, çocukluk çağı absans epilepside % 5-10 ve juvenil myoklonik epilepside % 5-7 olmak üzere yüksek oranlarda epilepsi görülmektedir (133). Çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil myoklonik epilepsi ve uyanmada grand mal epilepsisi olan kişilerin çocuklarında epilepsi ortaya çıkma riski % 7 olarak tahmin edilmektedir. Absans epilepsi öyküsü olan kişilerin çocuklarında diğer tip epilepsileri olan ebeveynlerin çocuklarına göre daha yüksek bir epilepsi riski bulunmaktadır. Bu riskin sadece absans nöbetler için değil tüm diğer nöbet tipleri içinde yüksek olduğu belirtilmektedir (127).

Belirli epilepsi sendromları olan hastaların akrabalarında aynı tipte epilepsi görülme eğilimi olmakla beraber her zaman aynı tipte epilepsi sendromu olması koşul değildir. İtalyan Epilepsi ile Savaş Ligi'nin konkordans çalışmasında 72 adet, en az üç idiyopatik jeneralize epilepsili hastanın olduğu aile çalışmaya alınmış ve ailelerin % 75'inde farklı tipte idiyopatik jeneralize epilepsiler gözlemlenmiştir (133). Ancak Berkovic ve ark. (134) tek yumurta ikizlerinde yaptıkları çalışmada, epilepsi sendromları konkordansı % 94 olarak bulunmuştur.

Epilepsilerin genetiğine yönelik yapılan çalışmalarda ortaya çıkan en büyük güçlük fenotip ile genotip arasındaki ilişkinin zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. Monojenik epilepsilerde yapılan çalışmalar epilepsi genlerinde azalmış penetransın sık

olduğunu ve bu nedenle mutasyon taşıyıcılarının hastalanamayabileceğini göstermiştir. Poligenik epilepsilerde azalmış penetrasyonu göstermek ise oldukça zor olmaktadır. Lokus heterojenitesi (farklı lokuslarda yer alan mutasyonların aynı sendromun sebebi olabilme olasılığı) aynı sendroma sahip farklı ailelerin farklı genetik mutasyonlara sahip olabileceği anlamına gelmektedir. Örneğin, süren febril nöbetlerle birlikte jeneralize epilepsi spektrumuna giren fenotipler farklı ailelerde sodyum kanalı 1A (SCN1A), sodyum kanalı 1B (SCN1B) ve GABA 1A resptörü (GABR1A) genlerindeki mutasyonlara bağlanmıştır. Allellik heterojenitede ise aynı lokustaki farklı allellerin farklı sendromlara neden olabilmektedir ve bireyler aynı genin farklı mutasyonlarına sahiptirler. Örneğin Dravet sendromlu çocuklarda SCN1A geninde trunkasyon tarzında olan bir mutasyon izlenirken, aynı genin missense mutasyonunda ise süren febril nöbetlerle birlikte jeneralize epilepsi sendromunun hafif bir fenotipi gözlenmektedir (127).

2.13.2. Tek Gen Kalıtmılı Epilepsiler

Son yıllarda sık görülen idiyopatik epilepsilerdeki gibi fenotiplere sahip bazı ailelerde mendelyen geçişin gözlenmesi üzerine, bu ailelerin bağlantı analizleri yapılmış ve bazı lokuslar tespit edilmiştir (Tablo 2). Bu bozuklukların bazılarında, çoğunlukla iyon kanallarına ait olanlar olmak üzere sorumlu genler bulunmuştur (Tablo 3). Her ne kadar tek gen epilepsileri tüm epilepsilerin sadece % 1'ini oluşturmaktaysa da, sık görülen kompleks geçişli idiyopatik epilepsilerde de benzer mekanizmalar geçerli olabileceği için, epileptogeneze neden olan moleküler mekanizmaları anlamak açısından bunları incelemek önemlidir. Myoklonus ve distoni gibi diğer paroksizmal nörolojik bozukluklarla birlikte görülen bazı ilerleyici olmayan epilepsi sendromları, monogenik epilepsilerde rol aldığı bilinen iyon kanalı fonksiyon bozuklukluğunun bunların da mekanizmasının bir parçasını oluşturabileceğini düşündürmektedir (124).

Epilepsi genetiği üzerinde yakın gelişmelere rağmen, prognoz tahmini ve özellikle genetik danışmanlık ihtiyacının belirlenmesi, hala özellikle klinik çalışmalardan elde edilen istatistik verilerinin biriktirilmesine dayanmaktadır. Sonuçlar belirleyici bir temel teşkil etmemektedir ve bunun nedeni özellikle, epilepsilerin klinik heterojenitesinin çoğu çalışmada göz önüne alınmamasıdır. Yakın zamanlarda, epilepsi sendromlarına göre hastalığın sonuçlarının ve genetik risklerin belirlenmesine yönelik

ve epilepsi sendromlarının tahmin gücünü arttırması umulan çalışmalar olmuştur. Ancak, ailelerdeki dışavurumun farklılıkları, olası genetik heterojenite ve şiddetteki değişiklikler gibi bazı kontrol edilemeyen etmenler, tahminde bulunmayı riskli hale getirmektedir (124).

Açık olan şudur ki, sendromlardan çok epileptik antitelerin betimlenmesi ile birlikte multifaktöriyel kalıtımın mekanizmalarının anlaşılmasındaki gelişmeler epilepsilerden kaynaklanan problemlere daha iyi bir yaklaşım yapılmasına izin verecektir.

Tablo 2. Basit kalıtımla geçen genetik epilepsi sendromları (124)

Geçiş Yolu	Bağlantı
Otozomal dominant Ergenlik başlangıçlı idiyopatik jeneralize epilepsi	8p12, 8q12, 5p
Ailesel iyi gidişli yenidoğan konvulziyonu	2p11, 1q12.2
İyi gidişli rolandik epilepsi	15q24
Çocukluğun absans epilepsisi	8q24
Febril nöbetler	8q13, 19p, 5q14-15
İdiyopatik jeneralize epilepsiler	3q26, 14q23, 2q36, 16p12
Juvenil miyoklonik epilepsi	6p21, 5q14
Otozomal resesif Familyal idiyopatik miyoklonik epilepsi	16p13
Rolandik epilepsi-egzersiz ile ilişkili distoni-	16p12-11.2

Tablo 3. İdiyopatik epilepsi ile ilişkili tanımlanmış genler (124)

Gen	Lokus	Mutasyon	Epilepsi sendromu
GABRA1	5q34	Missense	Juvenil miyoklonik epilepsi
GABRG2	5q31	Missense	Febril konvulziyon, Çocukluk çağı absans epilepsi
SCN2A	2q24	Missense	Febril nöbetli jeneralize epilepsi
SCN1A	2q24	Missense	Febril nöbetli jeneralize epilepsi
SCN1B	19q13	Missense	Febril nöbetli jeneralize epilepsi
KCNQ2	20q13	Missense	Yenidoğanın ailevi iyi huylu konvulziyonu
KCNQ3	8q24	Missense	Yenidoğanın ailevi iyi huylu konvulziyonu
CHRNA4	20q13	Missense	OD nokturnal frontal lob epilepsisi
CHRNA2	1p21	Missense	OD nokturnal frontal lob epilepsisi
CLCN2	3p26	Stop kodon	İdiyopatik jeneralize epilepsi

2.14. Genetik Polimorfizm ve Çeşitleri

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülemeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumuna polimorfizm denilmektedir. Eğer toplumun % 1 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa bu durum polimorfiktir. İnsanda polimorfik olan genetik özelliklere örnek olarak Y kromozomu heterokromatin boyutu, kan grupları, insan lökosit antiyenleri, RFLP ve VNTR verilebilir. Aynı genin değişik biçimleri alleller olarak adlandırılır (135).

Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir işlev üstlenmiştir. Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırt edilebilmesi önemli bir konudur. Bundan dolayıdır ki günümüzde DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayılarında bir patlama yaşanmaktadır. Polimorfizm bu bakımdan bir genetik işaretleyici gibi görev yapmaktadır. Bu açıdan ebeveynlik testi, suçluların tanımlanması, organ nakilleri için doku tiplmesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıklarının heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması gibi durumlarda kullanıma girmiştir (136,137).

İnsan genomunun bütün bölgeleri boyunca DNA yapısında zararsız kalıtsal polimorfizmler vardır. Yani bir bireyin genomu her 100–200 nükleotidde 1-2 baz değişimi içermekte fakat bu durum kişilerde önemli bir hastalığa yol açmamaktadır. İnsan genomunda yer alan DNA polimorfizm örnekleri genel olarak 3 teknikle değerlendirilebilir (138).

- 1) Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi incelemesi (Restriction Fragment Length Polymorphism: RFLP)
- 2) Basit dizi tekrarları incelemesi (Simple Sequence Repeats: SSR)
- 3) Değişken sayıda ardışık dizi tekrarları incelemesi (Variable Number of Tandem Repeats: VNTR)

Restriksiyon enzimleri, DNA'daki dizileri özgül olarak tanır ve sonuç olarak genomik DNA'da dizi değişiklikleri, belirli kesim bölgeleri yaratır veya onları yok eder. Bu nedenden dolayı boyutları değişen bir veya birden fazla DNA fragmenti Southern

blot ve klonlanmış DNA probu ile hibridizasyondan sonra görünür hale gelir. 1970'lerin sonunda genom analizi için Southern blot tekniğinin uygulanmasından kısa bir süre sonra, restriksiyon enzim bölgelerinin dağılımının bütün insanlarda tam olarak aynı olmadığı keşfedilmiştir. Her ne kadar bazı nükleotid değişikliklerinin varlığı, mutasyon ve protein polimorfizmleri hakkındaki bilgiler vasıtası ile saptanabiliyorsa da, Southern blotting tekniğiyle belirlenen değişim derecesi bir sürpriz olarak ortaya çıkmıştır. Southern blot ile belirlenen enzim kesim yerlerindeki DNA değişimleri, Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLPs) olarak adlandırılır (138).

Belirli restriksiyon endonükleaz kesilme bölgelerindeki değişimlerden oluşan RFLP'ler, tek nükleotid polimorfizmleri olarak bilinirler. Tek nükleotid polimorfizmleri genetik haritalar için belirleyici olarak kullanılabilir. Kompleks hastalıklardan sorumlu belirli genlerin kalıtımını incelemek için tek nükleotid polimorfizmlerine gerek vardır. DNA sarmalı özgül restriksiyon enzimleri ile kesildiği zaman farklı uzunluklarda fragmentler oluşur ve bu fragmentler, elektroforetik davranışlarındaki farklılıklar ile jel elektroforezinde gözlemlenebilirler (138).

Tek nükleotid polimorfizmleri Southern blot ile ortaya konabildiği gibi, polimeraz zincir reaksiyonunun ardından restriksiyon enzim kesimi yöntemi kullanılarak da belirlenebilir. Bunun için polimorfik bölgeyi içine alan primerler kullanılarak PCR aracılığıyla bölge çoğaltılır. Uygun restriksiyon enzimi ile PCR ürününün kesiminin ardından elde edilen fragmentler agaroz jel elektroforezinde yürütülür ve analiz edilir (139).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), herhangi bir DNA örneğinde istenen bölgenin çoğaltılmasını sağlayan hızlı bir in vitro yöntemdir. PCR, elde bulunan DNA örneklerinde seçici olarak istenen bölgenin çoğaltılmasını sağladığı için, çoğaltılacak bölge hakkında önceden bilgi sahibi olunmasını gerektirmektedir. Bu bilgi, istenen bölgeyi çoğaltmak için gereken, 15-25 nükleotid arasında değişen uzunluklarda bir çift primerin belirlenebilmesi için şarttır. Denatüre edilen kalıp DNA içerisine primerler eklendikten sonra, bu primerler tamamlayıcı dizilerine bağlanırlar. Uygun bir polimeraz enzimini ve dört çeşit deoksiniükleozid trifosfattan (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) yeterli miktarda bulunması halinde, primerler hedef DNA'nın komplementlerinin sentezlenmesini sağlarlar (139).

2.15. Potasyum İyonu, Potasyum Kanalları ve KCNJ10 Geni

Potasyum hücre içi ana katyondur. Serum düzeyi 3,5-5,5 mEq/L olup, vücuttaki K^+ dengesinde böbrekler önemli rol oynamaktadır. Kısa dönemde hücrelerarası geçiş ile denge sağlanırken, uzun dönemde K^+ metabolizması böbreklerde sağlanmaktadır. Böbrekte filtre olan potasyumun % 50'si proksimal tübülden su ile beraber pasif olarak geri emilir. Aktif olarak ise Henle kulpunun inen kolu ve distal tübülüste emilir ya da atılabilir. Aktif geçiş $Na^+/K^+/2Cl^-$ pompası ile sağlanır (140,141).

Bakterilerden bitkilere ve hayvanlara, potasyum kanalları neredeyse tüm hücrelerde mevcuttur (142). Hücre hacim düzenlenmesinden, uyarılabilir hücrelerde elektriksel uyarıların üretimine kadar pek çok alanda işlev görürler. Tüm potasyum kanalları, potasyum iyonlarının geçişine izin veren, ancak sodyum geçişini engelleyen seçici geçirgenliğe sahiptir. Elektrokimyasal gradiyente bağlı olarak potasyum iyonları porlardan içeri veya dışarı pasif bir şekilde geçerler. Çoğu K kanalında, eşit veya ters yönlü gradiyentlerde de potasyum iyonları her iki yöne aşağı yukarı aynı kinetik etkinlik ile geçiş yapar. Dahili düzenleyici kanalları (İRK) adı verilen farklı bir tür potasyum kanalı ise potasyum iyonlarını yalnızca tek yöne, hücre içine yönlendiren eşsiz kanallardır (143).

Dahili düzenleyici potasyum kanalları ilk olarak 1949 yılında Katz tarafından iskelet kaslarında bulunmuştur. Benzer potasyum kanalları hem uyarılma özelliği olan hem de olmayan hücre tiplerinde bulunmuştur. Bu kanallar hücrenin istirahat potansiyelini ve giriş direncini kontrol etmekte ve bunun yanında membran yeterince depolarize ise kardiyak ya da oosit hücre membranlarının aksiyon potansiyeli üretimine ve uzamış depolarizasyonuna izin vermektedir. İç düzenleyici potasyum kanallarından bazıları hücrenin transmitter hareketleri ya da enerji seviyesi tarafından düzenlenmektedir, bu sayede hücrenin uyarılabilirliğine izin vererek dış sinyallerle ya da hücrenin metabolik durumu ile değiştirilebilmesine olanak sağlarlar (144).

'Dahili düzenleyici' aslında elektronik bir terimidir ve elektronların yalnızca tek yöne geçişine izin veren cihazları temsil eder. Biyolojide ise İRK kanallarındaki düzenleme hücre zarındaki istirahat voltajını kontrol ettiği için önemlidir. Bu kanallar dinlenme halinde açık olduğunda, hücre membranındaki voltajın potasyum Nernst potansiyeline yakın olmasını sağlar (hücreye göre değişmekle birlikte 60 mV ila 90 mV arasında). Ancak elektriksel aktivite sırasında, membran voltajı sodyum iyonlarının

nörotransmitter aracılıklı ve voltaj bağımlı sodyum kanalları sayesinde hücre içine girişi sebebiyle daha fazla pozitifdir. Böylesi bir elektriksel aktiviteye açık potasyum kanalları zarar verebilirler ve tek yönlü akımla çalıştıkları için IRK kanalları buna uygun olarak kapanır (145).

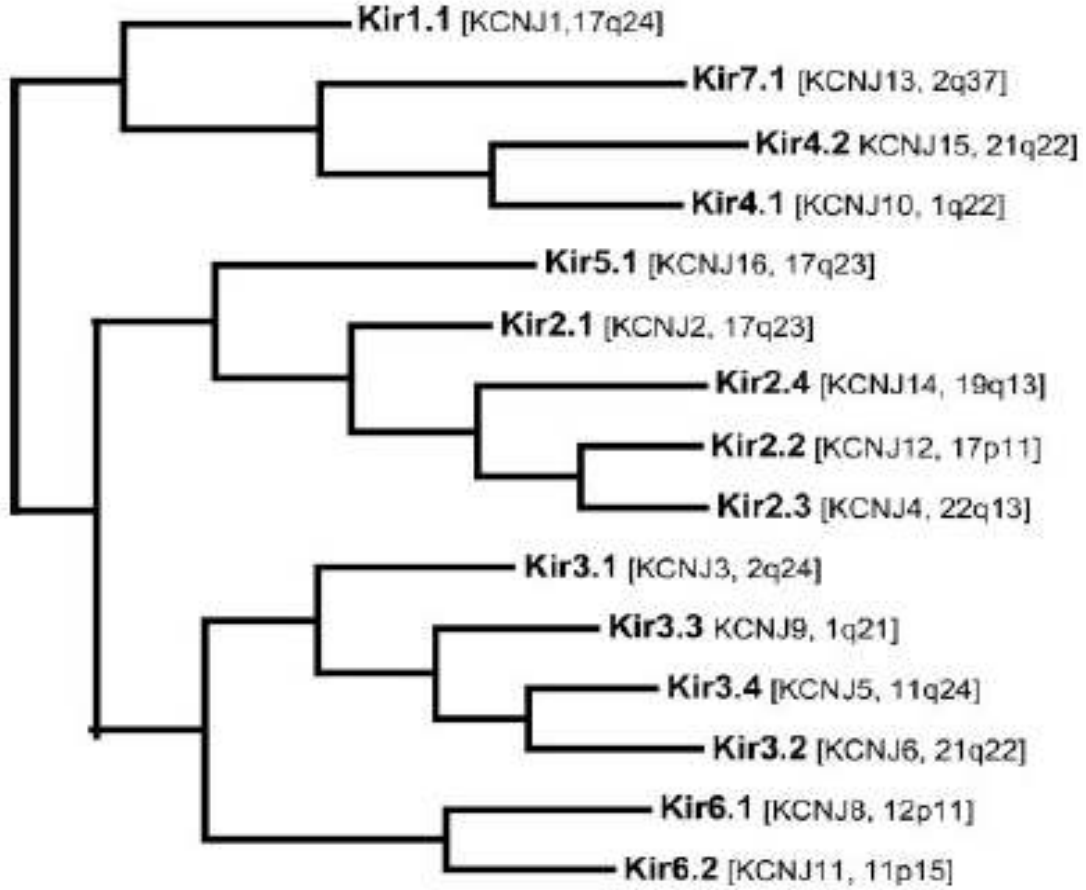
Dahili düzenleyici kanallarının tek yönlü çalışmasının sebebi fenomenolojik seviyede açıklanmıştır; dışarıya doğru akımın gerektiği voltajlarda potasyum iyonlarının akımı intraselüler katyonların, en çok da Mg'nin ve poliaminlerin geri dönüşümlü bloklaması sayesinde durdurulur. Bu iyonlar sitoplazmadan pora giriş yapar fakat seçici geçirgenlik sebebiyle karşı tarafa geçemez (146).

Dahili düzenleyici kanalları, geçitin açılmasını sağlamak için gereken uyarı bakımından da eşsizdirler. Örneğin bazı IRK kanalları G protein alt ünitelerinin bağlanması ile açılırlar. G protein ile açılan dahili düzenleyici kanalları (GIRK) vagal sinir uyarısını takiben kalp atım sayısının azaltılmasında görevlidirler. Nöron terminalinden salınan asetilkolin kalp hücrelerinde bulunan muskarinik G protein bağlayıcı reseptörlere bağlanarak G protein alt ünitelerinin (G_i- ve G_o-) intraselüler zar yüzeyinde reseptörden ayrılmasını sağlar. G-kompleksi GIRK kanallarına bağlanarak bunların açılmasını sağlar, sonuç olarak hücre membranı hiperpolarize olur ve aksiyon potansiyeli sıklığı ve kalp hızı yavaşlar. GIRK kanalları merkezi sinir sistemindeki farklı nöron türlerinde de bulunmuştur, buradaki işlevlerinin inhibitör nörotransmitter eylemini düzenlemek olduğu düşünülmektedir (145,146).

Dahili düzenleyici potasyum kanalları (Kir, IRK), potasyum seçici iyon kanalları içinde özel bir alt kümedir. Bugüne kadar değişik memeli hücrelerinde 7 altgrup tanımlanmıştır (147). Ekstrasellüler K⁺ iyon konsantrasyonu ile nöronal uyarılabilirlik arasındaki ilişki günümüzde ayrıntılı olarak tanımlanabilmiştir. Ekstrasellüler K⁺ konsantrasyonu 2 mmol/l'tnin altına düştüğünde veya 5 mmol/l'tnin üzerine çıktığında nöronların uyarılabilirliği belirgin olarak artmaktadır. Bundan dolayı Kir'deki varyasyonların, nöronların aşırı deşarjı esnasında veya sonrasında ekstrasellüler K⁺ konsantrasyonunun belirlenmesinde önemli role sahip oldukları düşünülmektedir (141). 1993 yılında ilk dahili düzelticiler olan Kir1.1 ve Kir2.1'in ilk cDNA'nın klonlamasından bu yana bu ailenin takip eden yeni üyeleri de (G protein bağlı Kir 3 ve ATP-sensitif Kir6) tanımlanmıştır. Bu maddeler beyin, kalp, böbrekler, endokrin hücreler, kulaklar ve retina gibi pek çok organın işlevlerinde önemli bir fizyolojik rol

oynamaktadır.

Şekil 1’de gösterilen filojenik ağaç amino asit sıralamasına dayanan 7 Kir alt grubu arasındaki ilişkiyi göstermektedir (147).



Şekil 1: Kir kanallarının filojenik ağacı (147)

The Compendium of Voltage-Gated Ion Channels’in 2002 baskısında bu haritanın yayınlanmasından bu yana bahsi geçen ailenin hiçbir yeni üyesi bulunmadığını düşünürsek, keşfedilecek yeni bir üyenin kalmadığını söylemek yanlış olmaz. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda potasyum iyon kanalları ile ilgili aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir kısmının, ikişekli proteinlerin tanımlanması ve belirli Kir genleri ve insan hastalıkları arasındaki bağlantıyı açıklaması dikkate değerdir. Böylesi bulguların artarak devam etmesi beklenmektedir (148).

1) Kir1.1’in, postsinaptik zona okludens kompleksinde Na/H değişim düzenleyici faktör 2 ile olan ilişkisi gösterilmiştir (149).

- 2) Kir 2.1 kanallarının sinaps ilişkili protein 97, kalmodulin-bağımlı serin protein kinaz, Veli ve Mint1 ile oluşturduğu bileşkeler ve bunların protein alışverişine katkıları gösterilmiştir (150).
- 3) Glia hücrelerindeki Kir 4.1 ve kaslardaki Kir 2.2'nin sinotropin aracılığıyla distropin-glikoprotein kompleksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (151).
- 4) Kir 4.1 epilepsi ile hem neden olarak, hem de önleyici faktörlerden biri olarak ilişkilendirilmiştir (150,152).
- 5) Pendred sendromunda Kir 4.1 ekspresyonunun kaybının endokoklear potansiyeli bozarak sağırılığa yol açtığı gösterilmiştir (153).
- 6) Farelerde Kir 6.1 genindeki bozulmanın vazospastik anjinadakine benzer fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olduğu belirtilmiştir (154).
- 7) Kir 6.2 genindeki aktifleşmiş bir mutasyonun kalıcı neonatal diyabete yol açtığı gösterilmiştir (155).

Burada bahsedilmemiş olsa da, günümüzdeki gelişmelerden en heyecan verici olanlarından bazıları da Kir 3.1'in sitoplazmik bölgesinin yapısını tanımlayan çalışmaların da içinde bulunduğu X-ray kristal yapı analizleri, bakteriyel Kir 1.1 kanalının ve Kir 2.1'in sitoplazmik bölgelerinin tüm yapısı üzerine yapılmış olanlardır. Bu çalışmalar dahili düzenleyici K kanallarının uzun sitoplazmik porlara sahip olduğunu göstermiş ve sitoplazmik porların duvarlarında bulunan negatif yüklü amino asitlerin dahili düzeltim üzerinde kritik bir rol oynadığı görüşünün önemini ispatlamışlardır. Bu çalışmalar aynı zamanda G proteinler ve fosfatidilinositol 4,5 bifosfat gibi ligandların geçişine ait regülasyon mekanizmaları için yapı tabanlı ipuçları sağlamıştır. Kristal yapıların analizleri sonucu elde edilen bilgiler, yapı-işlev ilişkilerini belirlemeye yönelik daha kesin yaklaşımlara ön ayak olacağı için son derece önemlidir. Bu kanalların fonksiyonlarının dinamik yönleri üzerinde florasana ile işaretlenmiş moleküllerin florasana rezonans enerji transfer analizleri kullanılarak yapılan çalışmalardan da söz etmek gerekir. Kir kanal fonksiyonlarının bu dinamik yönleri üzerindeki bilgilerin yakın gelecekte artması beklenebilir (148,152).

Potasyum düzenleyen kanallar iskelet kası yanında, kalp kasında, nöron hücrelerinde, osteoklastlarda, endotel hücrelerinde ve iç kulakta endolenfde de bulunur. Membranların istirahat potansiyellerinin sağlanmasında, kalp hızının kontrolünde ve hormon salgılanmasında önemli rol oynamaktadır. Kir aynı zamanda K^+ 'un

ekstrasellüler konsantrasyonunu sağlamakta, hücre membran istirahat potansiyelinin oluşumunda ve K^+ 'un hemostazının idame ettirilmesinde temel rol oynamaktadır (156). Aktif ve pasif elektriksel aktivite oluşumuna yardımcı olur. ATP bağımlı çalışan bu kanallarda hücre içinde ATP kullanılır ve azalır, K^+ hücre dışına atılır ve hücre içi Na^+ miktarı ise artar (157,158).

Potasyum düzenleyen kanalları (Kir), membranın iki tarafını kateden M1, M2 proteinlerinden ve bunları çevreleyen P, devam eden H5 segmentlerinden meydana gelir. H5 ve M2 segmentler karboksil terminali hidrofilik özellikleri ile K^+ geçirgenliğinde önemlidir. H5 potasyum kanallarında özellikle iyon selektif geçirgenliğini sağlamaktadır (159).

Kir kanalları 5 ana grupta toplanmış olup;

1. Grup: Klasik potasyum kanalları (IRK Ailesi-Kir 2)
2. Grup: G protein aktiviteli K^+ kanalları (GIRK Ailesi-Kir 3)
3. Grup: ATP duyarlı çalışan K^+ kanalları (Kir 6)
4. Grup: ATP bağımlı çalışan K^+ kanalları (Kir 1,1 ve Kir 4,1)
5. Grup: Diğer Kir kanalları şeklinde sınıflandırılmıştır (157).

Kir4.1 potasyumun hücre içine doğru geçişine izin vermesiyle ile karakterizedir. Kir4.1 başka bir potasyum kanalıyla heterodimer oluşturabilir ve beyinde glial hücrelerde potasyumun tamponlanmasından sorumludur.

Kir 1,1 ve 4,1 böbrek distal tübülünde tanımlanmış olup böbrek iyon taşınmasında anahtar rolü oynamaktadır. Kir 4,1 beyinde ilk kez glial hücrelerde (oligodendroglia ve astrosit) tanımlanmış olup bu hücrelerdeki ekstraselüler K^+ konsantrasyonunun dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır. Kir 4,1 ayrıca serebellum, korpus kallozum, talamus, inferior kollikülüs ve beyin hücrelerinde de bulunmaktadır. Glial hücrelerde ve diğer beyin hücrelerinde K^+ hemostazında, bu hücrelerin istirahat membrane potansiyellerinin oluşumunda, sinaptik uyarılara yanıtta, nörotransmitter salınımında ve nöronların uyarılma potansiyelleri üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Bu gendeki mutasyonlar yaygın idiopatik jeneralize epilepsi sendromlarına yakınlıkla ilişkilendirilmiştir (156,158).

Kir4.1'in fizyolojik özellikleri değişik çalışmalara konu olmuştur. Beyinde glial hücrelerde potasyum tamponlanmasında görev aldığı, iç kulak ve böbrekte potasyum hemostazını sağladığı gösterilmiştir (160,161). Akuaporin-4 ile yakın lokalizasyonu su

hemostazında rolü olduğunu düşündürmektedir (162). Oligodendrosit oluşumu ve miyelinizasyona katkısı olduğu öne sürülmüştür (163). Heteromerik Kir4.1/5.1 kanallarının beyin sapındaki CO₂ sensörleri gibi etki gösterdiği düşünülmektedir (164). Kir4.1'in yıkımı normal bir fenotiple birlikte retinada defektlere ve endotrahlear potansiyel kaybına yol açmaktadır (153,165). Değişik çalışmalarda KCNJ10 aşırı uyarılmaya yatkınlık veya direnç ile ilgili muhtemel bir epilepsi lokusu olarak tanımlanmıştır (152,166).

Kir4.1 hem koruyucu hem de neden oluşturan rolleriyle epilepsi ile ilişkili bulunmuştur (152,166). Glia hücrelerindeki Kir4.1'in α -sintrofin aracılığıyla oluşan distrofin-glikoprotein kompleksiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (167).

Günümüzde iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonların, 'kanalopati' olarak adlandırılabilen bir takım hastalıklara neden oldukları ortaya konmaktadır. Bu iyon kanalı bozukluklarının moleküler temelini ortaya koymak tarama, erken tanı ve tedavide önemli ve yeni fırsatlar sağlayabilmektedir. Kir kanalları ilk kez yarım yüzyıl önce tanımlanmıştır. Ancak sadece belli genler klonlanmıştır. Kir kanalları diğer iyon kanallarından daha basit bir yapıya sahiptir. Bu potasyum kanal gen ailesi 16 farklı genden oluşan ve aminoasit diziliminde % 42 civarında homojenite gösteren yaklaşık olarak 360-500 aminositten oluşan proteinleri kodlamaktadır (141).

Dahili düzenleyici potasyum kanalı ailesinden olan Kir4.1'i KCNJ10 geni kodlar. KCNJ10 geni Kir 4.1 kanallarından sorumlu 1q22-23 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. KCNJ10, ilk olarak 1995 yılında Takumi tarafından tanımlanmış olan bir düzenleyici iç potasyum kanalı membranıdır. Bir KCNJ10 subuniti iki transmembran sarmalından ve bir gözenekli alandan oluşmaktadır; fonksiyonel bir kanal oluşturmak üzere dört subunitin bir araya geldiğine inanılmaktadır. KCNJ10 homomerleri 20-30 pS' lik tek kanallı iletkenlik ile % 70-80 oranında yüksek açık bir olasılık göstermektedir. Bunlar, pH 6,0 – 6,4 oranında bir IC₅₀ ile voltajdan bağımsız sitosolik pH hassasiyeti ile karakterize olurlar. Alkalın aktivasyonu ile tek kanallı iletkenliğin etkin olmaması durumunda, intraselüler pH' ın açık olasılığın artışına sebep olduğu varsayılmaktadır. İç düzenleyici potasyum kanallarının özel pH hassasiyetinin altında yatan moleküler mekanizmalar karmaşıktır ve kanal proteinlerinin birçok bölgesini kapsadığı görülmektedir (168).

Son yıllarda hazırlanan raporlar KCNJ10' un Ca^{2+} algı reseptörü (CaR) ile inhibe edildiğini göstermiştir. CaR, paratiroid bezinde, böbrekte ve diğer epitelyum dokularda ifade edilen çift G protein reseptörü süper ailesinin bir üyesidir. En büyük fizyolojik rolü, plazmadaki Ca^{2+} aktivitesindeki artışa yanıt olarak paratiroid hormon salınımının baskılanmasına racılık etmek gibi plazma Ca^{2+} 'yı algılamaktır. Böbrekte CaR, elektrolitlerin ve suyun renal ekskresyonun değiştiği tüm nefron segmentlerinde etkili olmaktadır. Distal tubullerde CaR ve KCNJ10 basolateral membran içerisinde kolokalle olmuşturlardır ve CaR'nin aktivasyonu kanalın inhibisyonuna öncülük etmektedir. CaR'nin bir "fonksiyon kazanma" mutasyonunun, Bartter sendromunun bazı işaretlerini ve semptomlarını andıran bir duruma öncülük ettiğı ortaya konulmuştur. Bu rahatsızlık renal Na^+ , K^+ ve Cl^- kaybı, hipomagnezemi, hiperkalsüri, hipokalsemi ve çok düşük paratriod hormon seviyesi ile karakterizedir.. Bu fenotip için predominant mekanizma muhtemelen KCNJ10'nun inhibisyonudur. Tahminen, CaR'nin "fonksiyon kazanma" mutasyonu ile KCNJ10'nun inaktivasyonu, düşük bazolateral hiperpolarizasyon ve sırasıyla Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi ve tuz taşınımının zarar gördüğü düşük K^+ döngüsü aracılığıyla klinik semptomların belirlenmesine katkıda bulunur (168).

Beyinde, KCNJ10 glial hücrelerde, özellikle sinapsis çevresinde bulunan astrositlerde ve kan hücrelerinde, ayrıca oligodendrosit hücre yapısında ifade edilmektedir. KCNJ10'nun, nöronal hücrelerin dinlenme membran potansiyelini sağlaması için gerekli olan "Uzaysal K^+ dengeleme" olarak adlandırılan bir işlevin içerisinde yer aldığına inanılmaktadır (169,170). Nöronların repolarizasyonu boyunca K^+ , nöronal depolarizasyona, hipereksisitebiliteye öncülük eden ekstraselüler alanda birikmekte ve alıkoyma eşğini düşürmektedir. Astrositlerin önemli bir fonksiyonu bu lokal ekstraselüler K^+ birikimini, K^+ iyonlarını, K^+ oranının arttığı yerden düşük K^+ oranı olan yere taşıyarak, ortadan kaldırmaktır. KCNJ10'nun, ekstraselüler alandan K^+ 'un temizlenmesini sağlayan glial hücrelerindeki önemli bir bir potasyum kanalı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (171). Fonsiyonel KCNJ10'dan yoksun farelerde, ataksia ve stres ile tetiklenen nöbetlere yol açmasıyla tespit edilmektedir (cümleinin öznesi ne?) . Ayrıca, fare retinasında, uzaysal K^+ dengeleme konusunda KCNJ10'nun da bir rolü olduğu gözlemlenmiştir (170,171).

KCNJ10 genindeki mutasyonların bazı epilepsi tiplerine sebep olduğu ve nöbete yatkınlıkta rol oyandığı düşünülmektedir. Farelerde KCNJ10 geninin tekli nükleotid

polimorfizmini (SNP) kodlayan bölgesindeki varyasyonun nöbete yatkınlıkla ilgili olduğu düşünülmektedir. KCNJ10 geninde yapılan haplotip analizinde Treonin262Serin aminoasitlerindeki polimorfizmin nöbete yatkınlıkla ilgili olduğu belirtilmektedir (172). Buono ve ark. (152) insanlarda KCNJ10 geninde Arginin271Sistein arasındaki genetik varyasyonun fokal ve generalize epilepsi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Yaklaşık 70'ten fazla genin dahil olduğu gen mutasyonları, günümüzde insan ve hayvanlarda nadir görülen monojenik epilepsi formlarına yol açan biyolojik yolları tanımlamaktadır. Hayvan modelleri ve kantitatif özellikli lokusların (QLT) analizleri, nöronal eksitabilitenin kilit bölgelerinin ayrıştırılmasında ve altta yatan genetik faktörlerin tanımlanmasında önemli araçlar sunmaktadır. Farelerdeki potasyum kanal geni KCNJ10, en güçlü aday olan gendir. KCNJ10 proteini, beyinde geniş bir ekspresyon göstermekte ve aynı türden olan çeşitli fare suşlarında nöbetlere yatkınlığın yüksekliği ve düşüklüğünün belirlenmesinde rol oynayan KCNJ10 genindeki pek çok fizyolojik fonksiyonun polimorfizminde (Threonine262Serine) aracılık etmektedir (157,158).

İnsanlarda yapılan çalışmalar, generalize epilepsi sendromları ile iki farklı potasyum kanal geni arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Benzer kanıtların ışığında, bu özgün potasyum kanallarını hedef alan antikonvülzan ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmaların yapılması beklenmektedir. Genetik ilişkiyi gösteren iki çalışma, Kir 4'teki yanlış anlamlı (missense) varyasyonlar ile nöbetlere yatkınlık arasındaki ilişkiyi göstermiştir. DBA/2 fare suşu, C57BL/6 suşuna oranla uyarılmış nöbetlere yatkınlık göstermektedir. Daha önceki QLT haritalama çalışmalarında, fare kromozomu 1'in distal bölgesinde bir nöbete yatkınlık loküsü belirlenmiş ve daha sonraki haritalama çalışmalarında bu ilişkinin muhtemel sorumlusu olarak KCNJ10'daki bir yanlış anlamlı varyasyonun varlığı (Thr262Ser) göstermiştir. İkinci bir bağlantı çalışmasında, insan KCNJ10 genindeki bir varyasyonun (Arg271Cys), fokal veya generalize epilepsisi olan hasta gruplarında nöbetlere dirençlilik ile ilişkili bulunmuştur (173,174).

Epilepsi patogenezinde aralarından biri nöbetlere yatkınlığın temelinde yer alan poliformizm konusunda olası bir önem arzeden KCNJ10 olmak üzere, birkaç aday gen önem arz etmektedir. Potasyum kanallarının membran fizyolojisindeki benzersiz görevi, daha önceki iyon kanalı gen mutasyonları ve nöbet fenotipleri arasındaki ilişkiyle ikiye katlanarak, KCNJ10 genine daha fazla dikkat çekmektedir. Buono ve ark.

(152). KCNJ10 Cys271 aleli ile geniş bir yelpazedeki fokal ve generalize epilepsi nöbetlerine dirençlilik arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir. İnsan KCNJ10 geninin analizi, fokal ve generalize epilepsilere yatkınlığı etkileyen ortak bir KCNJ10 yanlış anlamlı varyasyon (Arg271 Cys) varlığını göstermiştir. Nöbete yatkınlıktan sorumlu ve nöbetlere karşı korumayı sağlayan potasyum iyon kanallarını kodlayan bir gen olduğu düşünülen KCNJ10'un delesyonunun, spontan nöbetler ve artmış nöbet yatkınlığı ile sonuçlandığı belirtilmektedir.

İnsan KCNJ10 Arg271Cys yanlış anlamlı varyasyonu, murin KCNJ10 yanlış anlamlı varyasyonu (Thr262Ser) ile yakın bir pozisyonadadır. Her iki varyasyon da, iyon iletimi, kanal subunit-dimerizasyonu ve plazma membranına tutunmada rol oynayan KCNJ10 karboksil ucunda yerleşimlidir. Ancak, KCNJ10 Cys271 varyasyonuna atfedilebilecek nöbete dirençlilik etkisi küçük bir etki olarak görünmektedir (175).

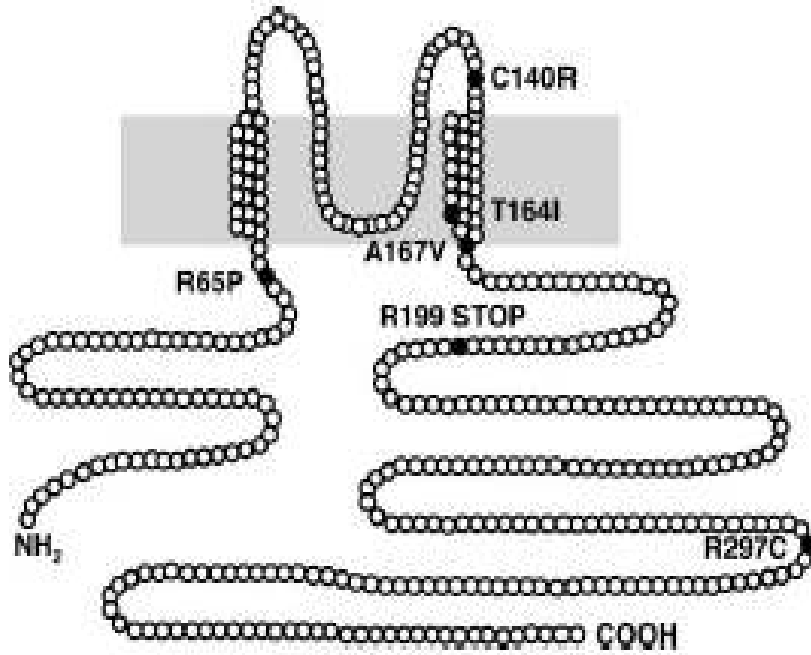
Bazı genetik faktörlerin, sık görülen IGE sendromların epileptogenezinde rol oynadığı gerçeği dikkate alınmalıdır. Nörofizyolojik çalışmalarda, genetik altyapı ile etkileşimi göz ardı edildiğinde, KCNJ10 nöbet rezistansı alel'inin altta yatan fonksiyonel etkisine açıklık getirmek zor olabilir. KCNJ10 Cys271alel'in IGE ile ilişkili nöbetlere dirençlilik sağladığı hipotezinin incelenmesi için, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KCNQ2 ve KCNQ3 alt üniteleri bir potasyum kanalı oluşturmak için dimerize hâle geçerler, bu kanal esasen nöronların elektriksel uyarılabilirlik alt eşiğini belirlemede kritik bir rol oynayan yavaş aktiflenen dışarıya potasyum geçişi ile görevli M akımı ile aynı biyofiziksel özellikleri ve farmakolojik duyarlılıkları göstermektedir. Belirtilen kanalların tıkanması ile ortaya çıkan bu iyi huylu bozuklukta tekrarlayan deşarjlar olasıdır. Bu kanallarda 25'ten fazla mutasyon tanımlanmıştır (176,177). İnfantın ciddi myoklonik nöbetlerinin aksine neonatal ve infantil dönemde meydana gelen nöbetler, tipik olarak erken çocukluk dönemine geçişle birlikte ortadan kaybolur. Bu nedenle ilk nöbetten sonra yapılacak genotipleme, bu iki hastalığı birbirinden ayırmak ve klinik yönetim için önem arzeder (178).

Kir1.1 kanal genindeki mutasyon ve fonksiyon kaybına sahip bir bireyde temporal lob kaynaklı parsiyel epilepsi varlığı gösterilmiştir (179). Bu gendeki kalıtsal hatalar daha önce yalnızca miyokimi ve epizodik ataksi ile ilişkilendirilebilmişti. Bu kanal beyinde yaygın bir biçimde eksprese edildiğinden ve

nöronal fenotipin anormal tekrarlayıcı deşarjlarla seyredeceği tahmin edildiğinden dolayı bu bozuklukta epilepsinin neden sıkça görülen bir semptom olmadığı ve bu hastada epilepsinin neden yalnızca temporal loba sınırlı kaldığının açıklaması henüz yapılamamıştır (180).

Scholl ve ark.'nın (181) çalışmasında Na-K pompasının normal aktivitesi için bazolateral membranda potasyum döngüsüne ihtiyaç olduğundan böbreğin distal kıvrımlı tübüllerinde tuz geriemiimi için KCNJ10 geninin gerekliliği öne sürülmektedir. KCNJ10 geninin beyinde glia ve spinal korda nöronal repolarizasyon sonucu salınan potasyumu tuttuğu, kohleada endolenf oluşumunda rol aldığı ve distal nefronların bazolateral membranında bulunduğu düşünülmektedir. İlgili potasyum kanallarında fonksiyon kaybına neden olan KCNJ 10 geninde mutasyon olan kişilerde nöbet geçirme, sensorinöral sağırılık, ataksi, mental retardasyon ve elektrolit imbalansı (SeSAME sendromu) görülebilir. Bu KCNJ10 geninin beyin, iç kulak ve böbrekte etki ettiğini göstermektedir. SeSAME sendromlu hastalarda KCNJ10 mutasyonlarının lokalizasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: SeSAME sendromlu hastalarda KCNJ10 mutasyonlarının lokalizasyonu (181). (Şekilde proteinin hücre içi C- ve N- uçları görülmektedir. Griye boyanmış alan plazma membranını, siyah işaretler mutasyonları göstermektedir.)

Vücudun su ve elektrolit homeostazisinde, böbrekler büyük bir rol oynamaktadırlar. Böbreklerin tübüler sistemi boyunca, özel taşıma prosesleri

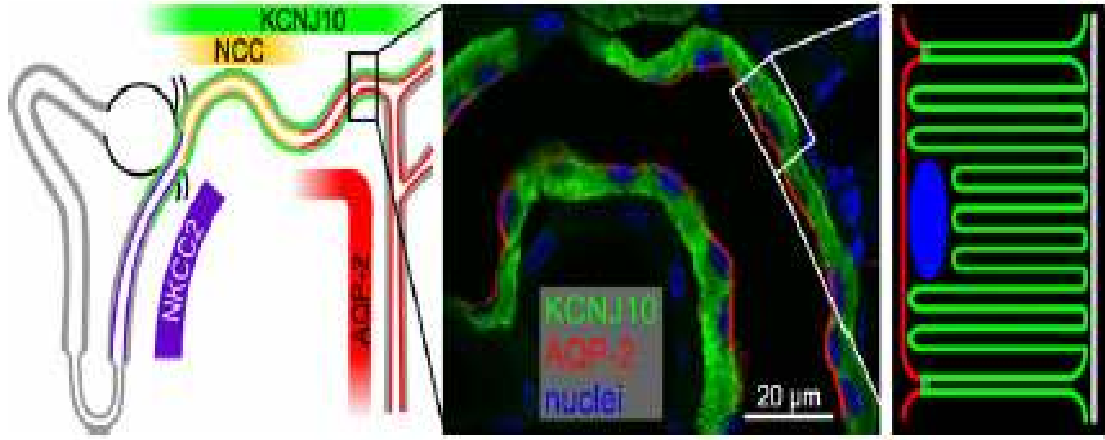
filtrelenmiş birçok sıvının ve suyun geri emilimini sağlar ve ürenin son bileşimini belirler. Tüm nefron boyunca yer alan K⁺ kanalları, bu taşıma proseslerinin önemli parçalarıdır. Nefronun ilk bölümünde (proksimal tubülü ve kalın tırmanan dalları olan Henle halkası), süzüntünün büyük bir çoğunluğu reabsorbsiyon ile vücuda geri alınır. Nefronun son bölümlerindeki macula densada (distal kıvrımlı tübül, bağlantı tübülü ve toplama kanalı) ince ayarda bulunmaktadır ve son üre bileşimini belirlenmektedir. Fiziksel ihtiyaca göre yapılan bu tuz ve su ekstresyonu ayarlamasının tam düzenli olması gerekir. Bu sebeple, nefronun distal bölümünde transepitelyal taşıma çeşitli hormon ve aracı maddeler ile kontrol edilir. Kalıtsal tuz tüketim sendromlarında, renal tübüler taşıma taşıma proteinlerini veya taşımayı düzenleyici proteinleri kodlayan genlerin mutasyonları ile bozulmaktadır (32). Distal toplayıcı kanallarda, birçok K⁺ kanalı bulunmaktadır ve bu kanalların bazılarında oluşan mutasyonlar kalıtsal tuz tüketim bozukluklarına öncülük etmektedir. Distal toplayıcı kanallar içerisindeki K⁺ kanallarına ilişkin genel bir açıklama Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4: Distal toplayıcı kanallarda K⁺ kanalları

Kanal	Lokalizasyon	Görev	Patoloji
KCNJ10	Bazolateral	İyon transferi, Cl eksportu	EAST/SeSAME Sendrom
KCNJ16	Bazolateral	İyon transferi, Cl eksportu	Bilinmiyor
KCNQ1	Bazolateral	İyon transferi, Cl eksportu	Hipokalemi
KCNJ1	Luminal	K ⁺ sekresyonu, luminal membran repolarizasyonu	Bartter Sendromu Tip 2
KCNA1	Luminal	Luminal membran repolarizasyonu	OD hipomagnezemi
KCNK1	Luminal	Luminal membran repolarizasyonu	Bilinmiyor

Bandulik S. ve ark. (168) güncel çalışmasında; epilepsi, ataksi sensorinöral sağırılık ve tuz kaybettiren tübülopati birlikteliği EAST/SeSAME sendromu olarak tanımlanmıştır. EAST/SeSAME sendromunda görülen distal kıvrımlı tübüllerdeki fonksiyonel kayıp bazolateral bir potasyum kanalı olan KCNJ10 üzerine dikkat çekmektedir. Bu hastalarda azalmış veya bozulmuş KCNJ10 fonksiyonu bazolateral membranı depolarize eder ve transport aktivitesini ciddi şekilde bozmaktadır. Ayrıca fonksiyonel KCNJ10 kaybı, nöronlardan salınan potasyumun ekstraselüler alanda birikmesine ve fizyolojik uyarılabilirliğin bozulmasına yol açmaktadır. Böbrek

tübüllerinde KCNJ10'un lokalizasyonu Şekil 3'de, KCNJ10 mutasyonlarının kanal fonksiyonlarına etkileri Tablo 5'de gösterilmiştir (168).



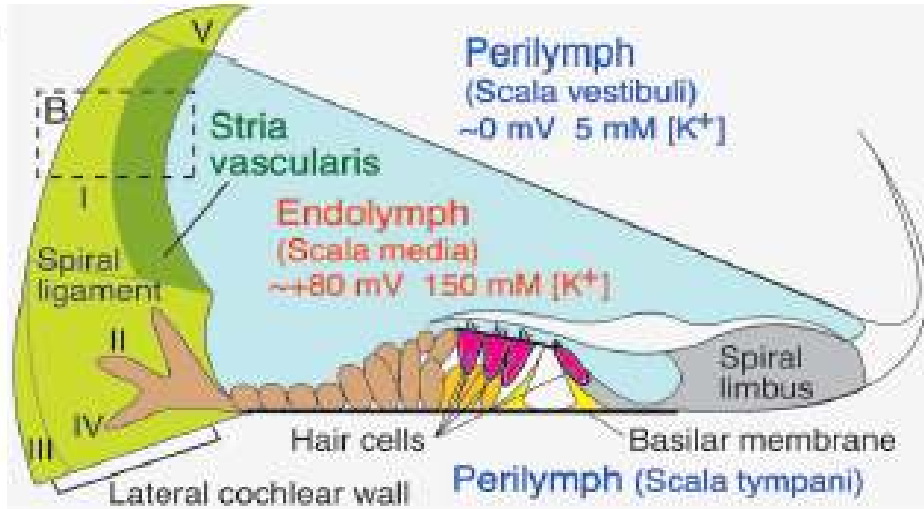
Şekil 3: Böbrek tübüllerinde KCNJ10'un lokalizasyonu (168)

Tablo 5: KCNJ10 mutasyonlarının kanal fonksiyonlarına etkileri (168).

Mutasyon	pH 7.4'de kanal fonksiyonu	Membran ekspresyonu	pH sensitivitesi (ic50)	Açıklık olasılığı	Tek kanal geçirgenliği
WT KCNJ10	++++	++	Normal (-6.3)	70-80%	25-30 pS
A167V	+++	+	Normal (-6.3)	Yok	Yok
R65P	++	++	Alkalın shift (-8)	20-30%	25-30 pS
R175Q	+	Yok	Alkalın shift (>9)	10-15%	25-30 pS
R297C	(+)	+	Alkalın shift (>7.5)	Yok	Yok
G77R	(+)	+++	Yok	0.5%	25-30 pS
C140R	-	+++	Yok	Yok	Yok
T164I	(+)	+++	Alkalın shift (>7.5)	Yok	Yok
R199X	-	-	Yok	Yok	Yok

Duymak için +80 mV endotrahlear potansiyel gerekmektedir. Endotrahlear potansiyel iç kulaktaki stria vaskularisteki potasyum difüzyon potansiyellerine ve elektriksel bariyere bağlıdır. Kir4.1 kanalı stria vaskulariste açığa çıkar ve duymayı sağlayan duysal saçlı hücrelerinin stereosilialarını çevreleyen endolenf sıvısının oluşumu için önemlidir. Bu komponentlerin birindeki hata duymaya engel olabilir (182).

Bazolateral yüzeydeki saçlı hücrelerinin uyarılmasından sonra potasyum perilenf, destek hücreleri, spiral ligament ve stria vaskularisi kapsayan yolak ile endolenf içine geri dönmelidir. Şekil 4'de kohlea ve lateral duvarının yapısı gösterilmektedir (182).



Şekil 4: Kohlea ve lateral duvarının yapısı (182)

Striadaki potasyum taşıyıcılarının anoksi, quabain ve bumetanid ile inhibe edilmesi potasyumun strial boşlukta artmasına ve marginal hücrelerde intraselüler potasyumun azalmasına yol açar. Bu da hem strial hem de endokohlear potansiyellerde düşmeye neden olur (182).

Kir4.1 ekspresyon kaybının Pendred sendromunda endotrahlear potansiyeli bozarak sağırlığa neden olduğu bilinmektedir. Pendred sendromu, pendrin proteinini kodlayan SLC26A4 mutasyonu sonucu oluşan konjenital sağırılık ve guatr ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Pendred sendromunda görülen pendrin disfonksiyonunun KCNJ10 protein ekspresyonunda azalmaya ve endotrahlear potansiyel kaybına yol açtığı gösterilmiştir (162).

Son yıllarda uzun QT sendromu ile potasyum kanalları arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Konjenital uzun QT sendromu, fatal kardiyak aritmilere sekonder ani kardiyak ölüm ile sonuçlanabilen kalıtsal bir hastalıktır. Kir3.4'ü kodlayan KCNJ5, uzun QT sendromuna neden olan bir gen olarak tanımlanmıştır (183).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Grupların Oluşturulması ve Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

3.1.1. Grupların Oluşturulması

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde epilepsi nedeniyle takip ve tedavi edilen 200 hasta dahil edildi. Çalışma için yerel (Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurulu onay alındı (Tarih: 16.12.2010, karar no:12/2010-23). Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerine yapılacak olan çalışma hakkında bilgi verilerek, çalışmaya katılmak isteyen ebeveynlerden olur alındı. Hastalar, hastane kayıtlarından telefon numaraları bulunup polikliniğe çağrılarak veya poliklinik kontrollerinde değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, bilinen ciddi veya kronik hastalığı, astmatik veya alerjik yakınmaları ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan, gaitada parazit ve parazit yumurtası bulunmayan, bilinen genetik bir hastalığı veya şüphesi olmayan Sağlam Çocuk Polikliniği'ne rutin sağlık kontrolü ve aşı yapılmak üzere başvuran 200 çocuk alındı. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, epilepsi alt tipi, mental retardasyon eşlik edip etmediği, dirençli epilepsi olup olmadığı bilgileri kaydedildi.

3.2. Materyal ve Yöntem

Epilepsi tanısı konmuş hastalardan 10 ml kadar kan alındı ve DNA izolasyonu yapılma aşamasına kadar – 20 °C de saklandı.

3.2.1. Kandan DNA Eldesi

I. gün: EDTA'lı tüpe alınan kanların oda sıcaklığına gelmesi beklendikten sonra üzerlerine hacimleri kadar saf su eklendi. İyiçe altüst edildikten sonra 4000 devir/dakika'da 20 dakika santrifüj edildi ve üstteki sıvı kısım atıldı. Bu işlem üç kez tekrar edildi. Üçüncü santrifüjün ardından, atılan sıvı kısmın yerine her bir tüpe 3 mL üreli parçalama çözeltisi eklendi. Ardından 400 µL %20'lik SDS ve 100 µL 10mg/mL proteinaz K eklenerek 37 oC'de 1 gece için inkübasyona bırakıldı.

II. gün: İnkübasyondan çıkarılan örnekler 2 mL 5M NaCl eklendi ve örnekler 10-15 dakika altüst edildi. Üzerlerine 8 mL kloroform konularak 4000 devir/dakika'da 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda oluşan 3 kısımdan üstteki kısım temiz bir tüpe alınarak, üzerine hacmi kadar soğuk %96'lık etil alkol eklendi. Alkol ilavesi ile çöken DNA'lar pipet ucu ile 1,5 mL'lik santrifüj tüpüne alınarak üzerlerine 1000 µL %70'lik etil alkol eklendi. Tüpler 13000 devir/dakika'da 10 dakika santrifüj edilerek DNA'ların tüpün dibine yapışması sağlandı. Bu işlem 3 kez tekrar edildi. En son santrifüj işleminden sonra, alkol dikkatli bir şekilde döküldü. Tüplerin dibine yapışması sağlanan DNA'lar kurumaya bırakıldı ve üzerlerine steril su eklendi. Bir gün +4°C'de bekletilerek çözünmesi sağlanan DNA'lar saklanmak üzere -20°C'lik derin dondurucuya kaldırıldı

3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

KCNJ10 polimorfizmi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) ve Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) yöntemleri kullanılarak belirlendi. KCNJ10 geni tarafımızdan 3 bölgeye ayrıldı ve SNP1, SNP2 ve SNP3 olarak isimlendirildi. 430 bp'lik SNP1 bölgesi 5'-ACC ATT GCC ACG CTG ATT TG -3' (Forward), 5 '-CCA GTG TTA CCA TAT TGA ATT G -3' (Reverse), 276 bp'lik SNP2 bölgesi SNP2 5'-CAC CAG TGC CAC CTG TCA G-3' (Forward), 5 '-CAT CAG ACA TTG CTG ATG CG -3' (Reverse), 393 bp'lik SNP3 bölgesi (rs2486253) 5'-AGA TCA AAC TCA GCC TAT TCC -3' (Forward), 5'-GTT TAC TGT AGA TGG ACA CCG -3' (Reverse) primerleri kullanılarak PCR ile çoğaltıldı. Kullanılan primer çiftlerinin en verimli çalışabilecekleri erime sıcaklıklarının tespit edilmesi için 1 örnek DNA seçildi ve gradient PCR yapılarak uygun sıcaklık belirlendi.

Tablo 6. KCNJ 10 – SNP Bölgeleri

	YERLEŞİM	SNP	PCR PRİMERİ (5'-3')
KCNJ10 SNP1	Promoter	T/C	F-ACCATTGCCACGCTGATTG R-CCAGTGTTACCATATTGAATTG
KCNJ10SNP2	Exon2	G/A	F-CAC CAG TGC CAC CTG TCA G R-CAT CAG ACA TTG CTG ATG CG
KCNJ10 SNP3	3'-UTR	G/T	F-AGA TCA AAC TCA GCC TAT TCC R-GTT TAC TGT AGA TGG ACA CCG

SNP1 bölgesinin PCR'ı için 16,1 µL steril deiyonize su, 2,5 µL Buffer, 2 µL 25 mM MgCl₂, 2,5 µL 2 mM dNTP karışımı, 0,4 µL 50 mM F primeri, 0,4 µL 50 mM R primeri, 0,1 µL 5 U/µL Taq DNA polimeraz kullanılarak 25 µL 'lik miks hazırlandı. Kandan izole edilen DNA'lardan 1µL kullanılarak Applied Biosystem GeneAmp® PCR System 9700 PCR cihazı ile PCR yapıldı.

SNP1 bölgesi için ilk denatürasyon 94 °C'de 4 dakika, denatürasyon 94 °C'de 1 dakika, bağlanma 58 °C'de 45 saniye, uzama 72 °C'de 45 saniye 30 tekrar, son uzama 72 °C'de 5 dakika PCR tepkime koşulları uygulandı.

SNP2 bölgesinin PCR'ı için 16,6 µL steril deiyonize su, 2,5 µL Buffer, 2 µL 25 mM MgCl₂, 2,0 µL 2 mM dNTP karışımı, 0,4 µL 50 mM F primeri, 0,4 µL 50 mM R primeri, 0,1 µL 5 U/µL Taq DNA polimeraz kullanılarak 25 µL 'lik miks hazırlandı. Kandan izole edilen DNA'lardan 1µL kullanılarak Applied Biosystem GeneAmp® PCR System 9700 PCR cihazı ile PCR yapıldı.

SNP2 bölgesi için ilk denatürasyon 94 °C'de 4 dakika, denatürasyon 94 °C'de 1 dakika, bağlanma 58,8 °C'de 45 saniye, uzama 72 °C'de 45 saniye 30 tekrar, son uzama 72 °C'de 4 dakika PCR tepkime koşulları uygulandı.

SNP3bölgesinin PCR'ı için 16,1 µL steril deiyonize su, 2,5 µL Buffer, 2 µL 25 mM M MgCl₂, 2,5 µL 2 mM dNTP karışımı, 0,4 µL 50 mM F primeri, 0,4 µL 50 mM R primeri, 0,1 µL 5 U/µL Taq DNA polimeraz kullanılarak 25 µL'lik miks hazırlandı. Kandan izole edilen DNA'lardan 1µL kullanılarak Applied Biosystem GeneAmp® PCR System 9700 PCR cihazı ile PCR yapıldı.

SNP4 bölgesi için ilk denatürasyon 94 °C'de 4 dakika, denatürasyon 94 °C'de 45 saniye, bağlanma 55,7 °C'de 45 saniye, uzama 72 °C'de 45 saniye 30 tekrar, son uzama 72 °C'de 4 dakika PCR tepkime koşulları uygulandı.

3.2.3. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Bütün PCR ürünleri SNP analizine özgü spesifik restriksiyon kesim enzimleri kullanılarak kesim yapıldı.

SNP1bölgesi kesim bölgesi 5'...C↓C G C...3' *SsiI* (*AciI*) restriksiyon enzimi

3'...G G C↑G...5'

kullanılarak kesildi.

0,1 µl *SsiI* (*AciI*) Restriksiyon enzimi, 2 µl *SsiI* (*AciI*) Restriksiyon enzimi 0 tamponu,

15 µl PCR ürünü, 3 µl Bidistile su kullanılarak 20,1 µl Reaksiyon hacmi kesim tüplerine eklendi ve 37 °C 16 saat enzim aktivasyonu için bekletildi. Enzim inaktivasyonu için 65 °C de 20 dakika bekletildi.

SNP2 bölgesi kesim bölgesi 5'...G↓A N T C...3' olan *Hinf I* restriksiyon enzimi
3'...C T N A ↑G...5'

kullanılarak kesildi.

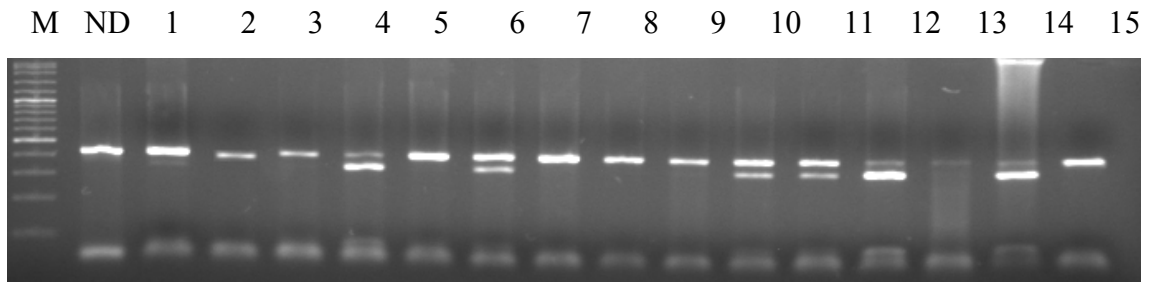
0,1 µl *Hinf I* Restriksiyon enzimi, 2 µl *Hinf I* Restriksiyon enzimi V3 tamponu, 15 µl PCR ürünü, 3 µl bidistile su kullanılarak 20,1 µl reaksiyon hacmi kesim tüplerine eklendi ve 37 °C 16 saat enzim aktivasyonu için bekletildi.

SNP3 bölgesi kesim bölgesi 5'...G A T↓ A T C...3' olan *EcoR V* restriksiyon enzimi
3'...C T A ↑T A G...5'

kullanılarak kesildi.

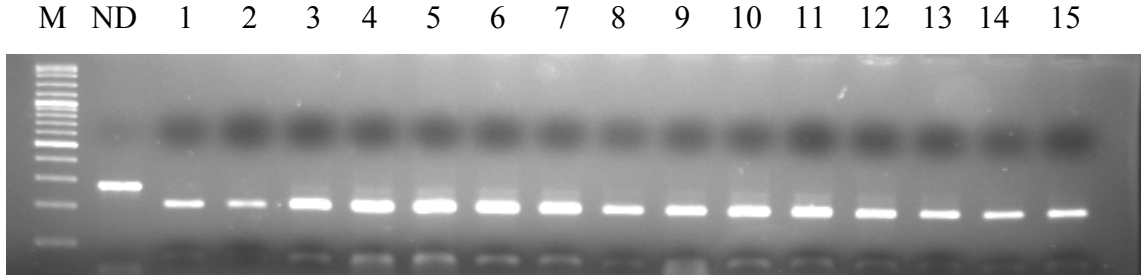
0,1 µl *EcoR V* Restriksiyon enzimi, 2 µl *EcoR V* Restriksiyon enzimi V3 tamponu, 10 µl PCR ürünü, 3 µl Bidistile su kullanılarak 15 µl Reaksiyon hacmi kesim tüplerine eklendi ve 37 °C 16 saat enzim aktivasyonu için bekletildi.

PCR ürünlerinin kesilip kesilmediklerini kontrol etmek için agaroz jel elektroforezi kullanıldı. Örnekler, yüzde 2 oranında hazırlanmış olan agaroz jelde 100 voltta 40 dakika kadar yürütüldü ve etidyum bromür ile boyanarak UV ışık altında görüntülendi.



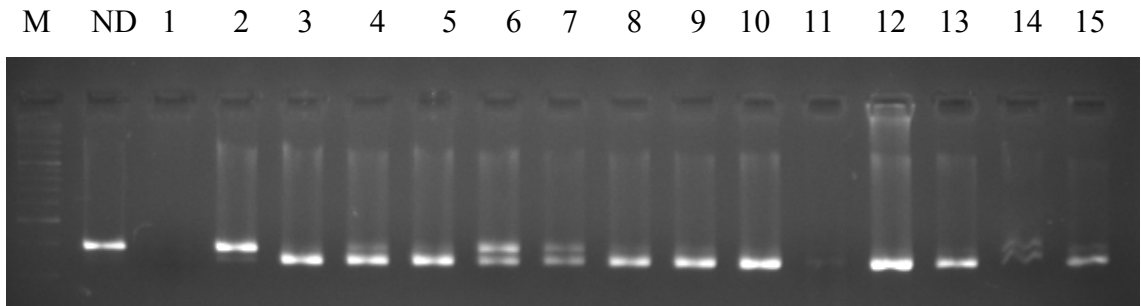
Şekil 5. KCNJ10 geni SNP1 bölgesi PCR-RFLP mutasyon analizi: Kesilenler wild type

GG, çift bant gösterenler heterozigot AG, kesilmeyenler mutant AA. 1,2,3,5,7,8,9,13 ve 15. örnekler AA, 6, 10 ve 11. örnekler GA, 4, 12 ve 14. örnekler ise GG olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 6. KCNJ10 geni SNP2 bölgesi PCR-RFLP mutasyon analizi: Kesilenler wild type

GG, çift bant gösterenler heterozigot GA, kesilmeyenler mutant AA. Elektroforez görüntüsüne göre tüm örnekler ise GG olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 7. KCNJ10 geni SNP3 bölgesi PCR-RFLP mutasyon analizi: Kesilenler wild type

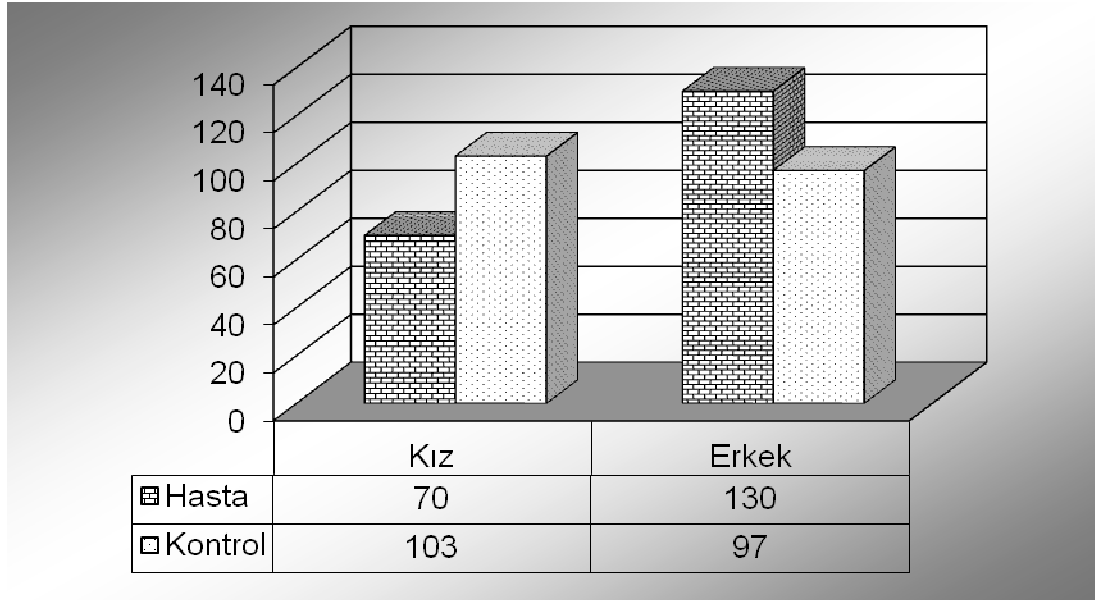
GG, çift bant gösterenler heterozigot GT, kesilmeyenler mutant TT. 3,4,5,8,9,10,11,12,13,15. örnekler GG, 6,7. ve 14. örnekler GT ve 2. örnek TT olarak tanımlanmaktadır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda ortaya çıkan verilerde, kategorik iki değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde ki-kare analizi ve Odds oranlarının tahmininde binary lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Ayrıca normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerin gruplara göre farklılıkları Kruskal Wallis analizi ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri ile belirlendi. Tanıtıcı istatistik olarak kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, diğer değişkenler için ortalama-standart sapma değerleri verildi. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS for windows 11,5 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Epilepsi tanısı alan 200 hasta ve 200 sağlıklı kontrol grubu toplam 400 çocuk değerlendirildiğinde hasta grubunun 70'i (% 35) kız, 130'u (% 65) erkekti. Kontrol grubunun 103'ü (% 52) kız, 97'si (% 48) erkekti. Şekil 8'de cinsiyetin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı gösterilmiştir.

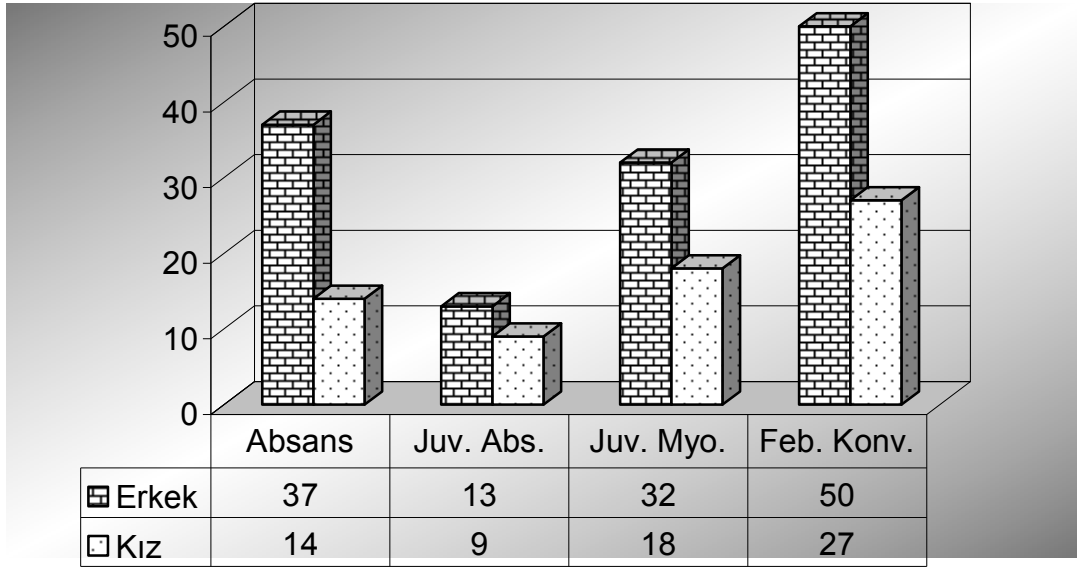


Şekil 8. Cinsiyetin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Hastalar 0-3 yaş, 3-5 yaş, 5 yaş ve üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hasta grubunda 0-3 yaş aralığında hiç hasta bulunmazken, 3-5 yaş aralığında 24 (% 12) olgu olup bunların 9'u (% 36) kız, 15'i (% 64) erkek, 5 yaş ve üzerinde ise 176 (% 88) olgu yer alırken bunların 59'u (% 33,5) kız, 117'si (% 66,5) erkekti.

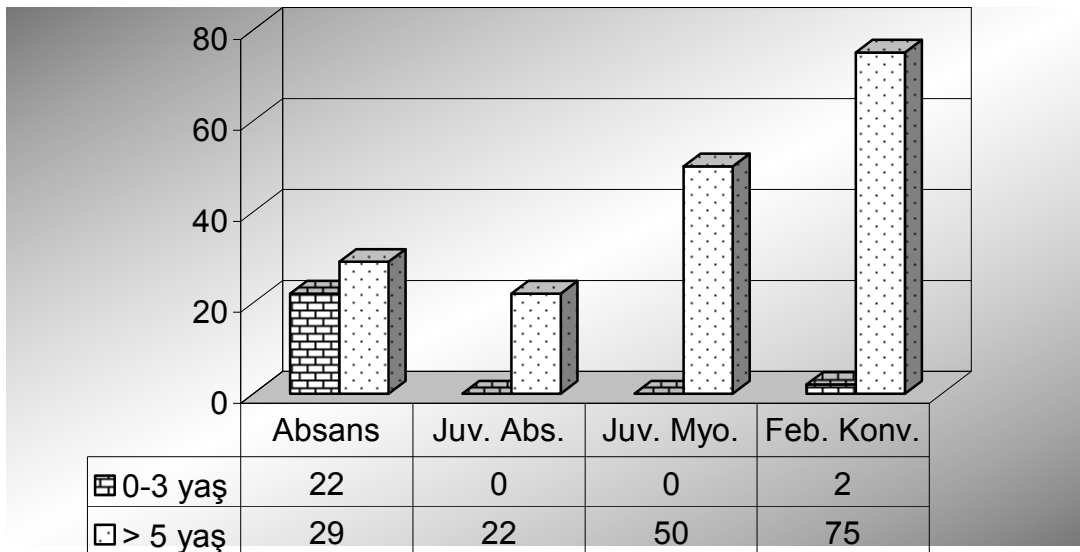
Hastalar nöbet tipine göre absans, juvenil absans, juvenil myoklonik ve febril konvülsiyon olmak üzere dört gruba ayrıldı. Erkek hastaların 37'si absans, 13'ü juvenil absans, 32'si juvenil myoklonik ve 50'si febril konvülsiyon şeklinde nöbet tiplerine sahipti. Kız hastaların 14'ü absans, 9'u juvenil absans, 18'i juvenil myoklonik ve 27'si febril konvülsiyon şeklinde nöbet tiplerine sahipti. Nöbet tipi ile cinsiyet arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.66$). Nöbet tipinin cinsiyete göre dağılımı şekil 9’da gösterilmiştir.



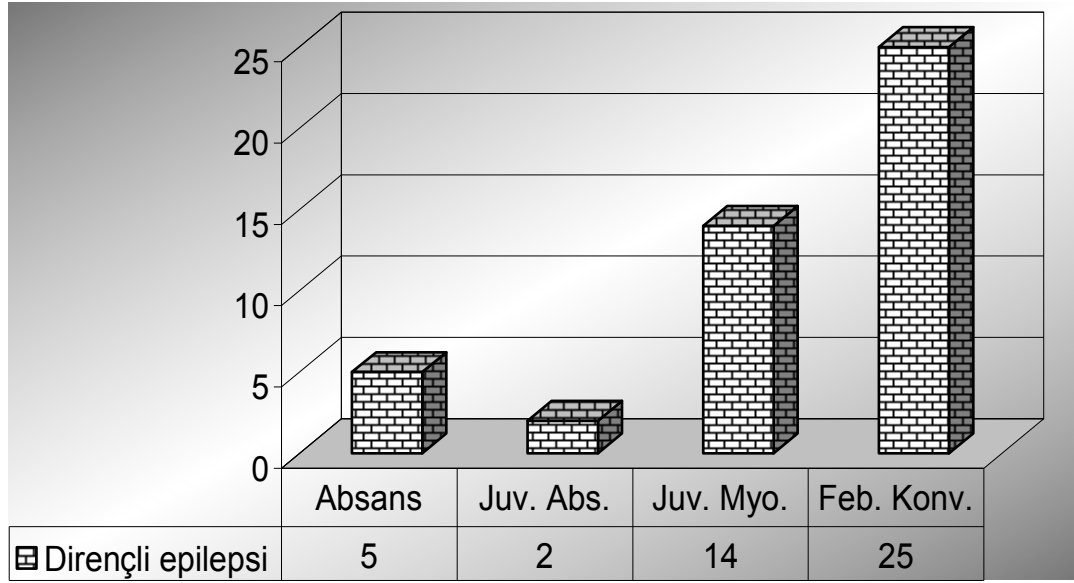
Şekil 9. Nöbet tipinin cinsiyete göre dağılımı ($p=0.66$)

Absans nöbet tipinde 3-5 yaş arasında 22 hasta varken 5 yaş ve üzeri 29 hasta vardı. Juvenil absans nöbet tipinde 3-5 yaş arasında hiç hasta yokken 5 yaş ve üzerinde 22 hasta vardı. Juvenil myoklonik nöbet tipinde 3-5 yaş arasında hiç hasta yokken 5 yaş ve üzerinde 50 hasta vardı. Febril nöbet tipinde 3-5 yaş arasında 2 hasta varken 5 yaş ve üzerinde 75 hasta vardı. Nöbet tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı şekil 10’da gösterilmiştir.



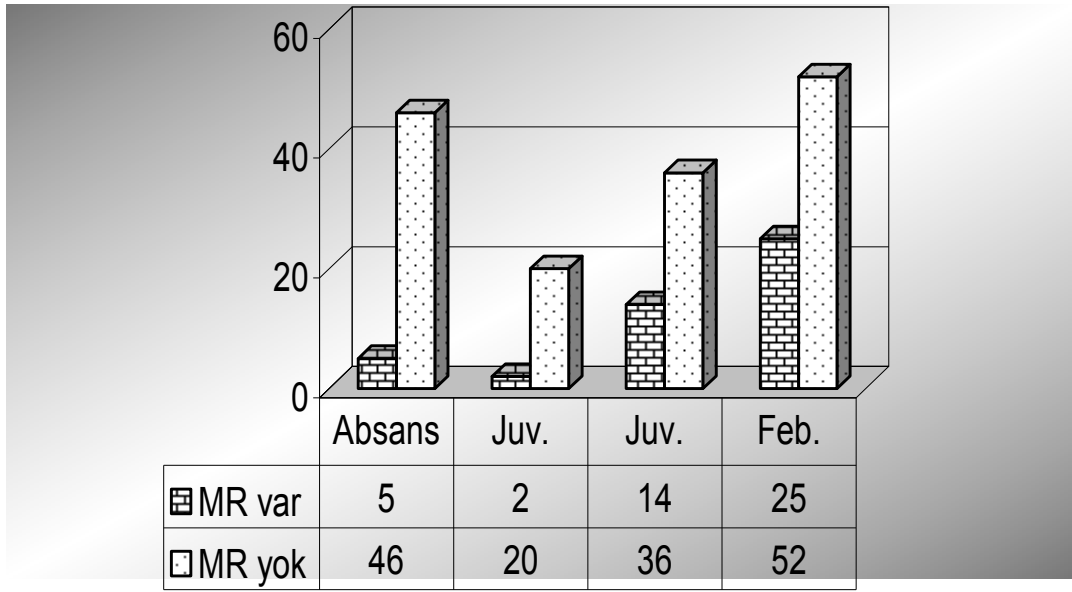
Şekil 10. Nöbet tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Absans nöbet tipinde 5 hasta, juvenil absans nöbet tipinde 2 hasta, juvenil myoklonik nöbet tipinde 14 hasta, febril nöbet tipinde 25 hasta dirençli seyir göstermekteydi. Nöbet tipleri ile dirençli epilepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.62$). Nöbet tipleri ile dirençli epilepsili hastalar arasındaki ilişki şekil 11’de gösterilmiştir.



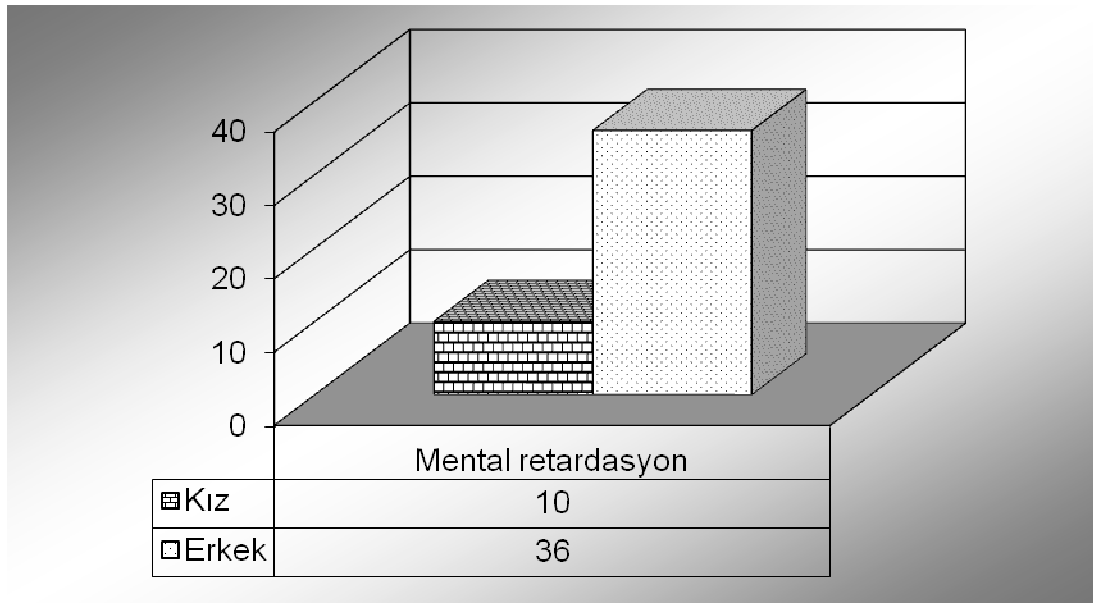
Şekil 11. Nöbet tipleri ile dirençli epilepsili hastalar arasındaki ilişki ($p=0.62$)

Absans nöbet tipinde 5 hasta, juvenil absans nöbet tipinde 2 hasta, juvenil myoklonik nöbet tipinde 14 hasta, febril nöbet tipinde 25 hastada mental retardasyon vardı. Nöbet tipi ile mental retarde hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.07$). Nöbet tipi ile mental retarde hastalar arasındaki ilişki şekil 12’de gösterilmiştir.



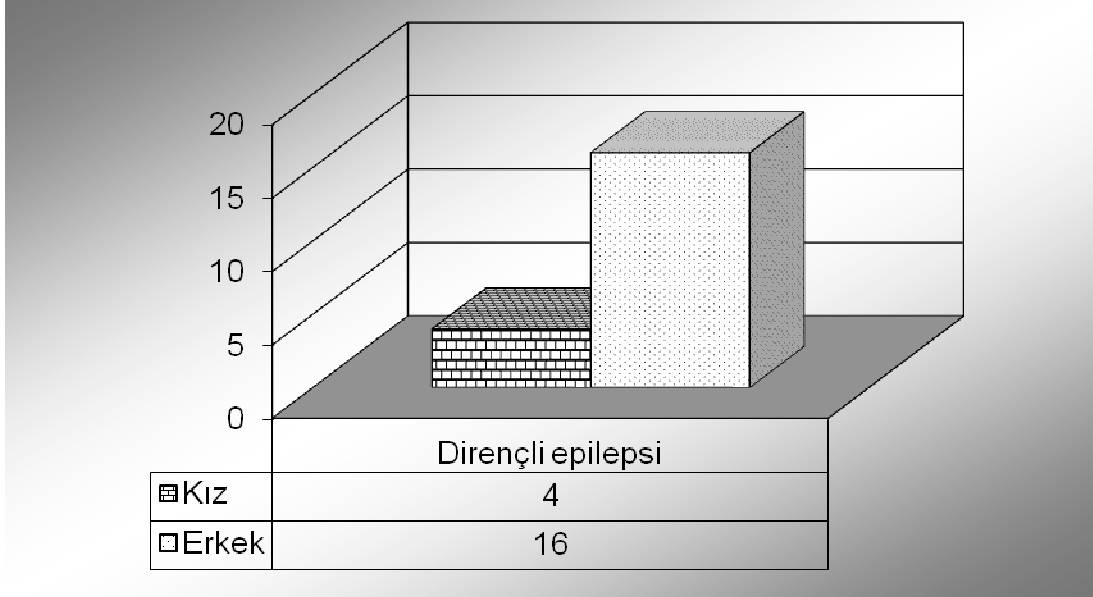
Şekil 12. Nöbet tipi ile mental retarde hastalar arasındaki ilişki ($p=0.07$)

Kız hastaların 10'unda, erkek hastaların 36'sında mental retardasyon mevcuttu. Mental retardasyon ile erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.046$). Mental retarde hastaların cinsiyete göre dağılımı şekil 13'de gösterilmiştir.



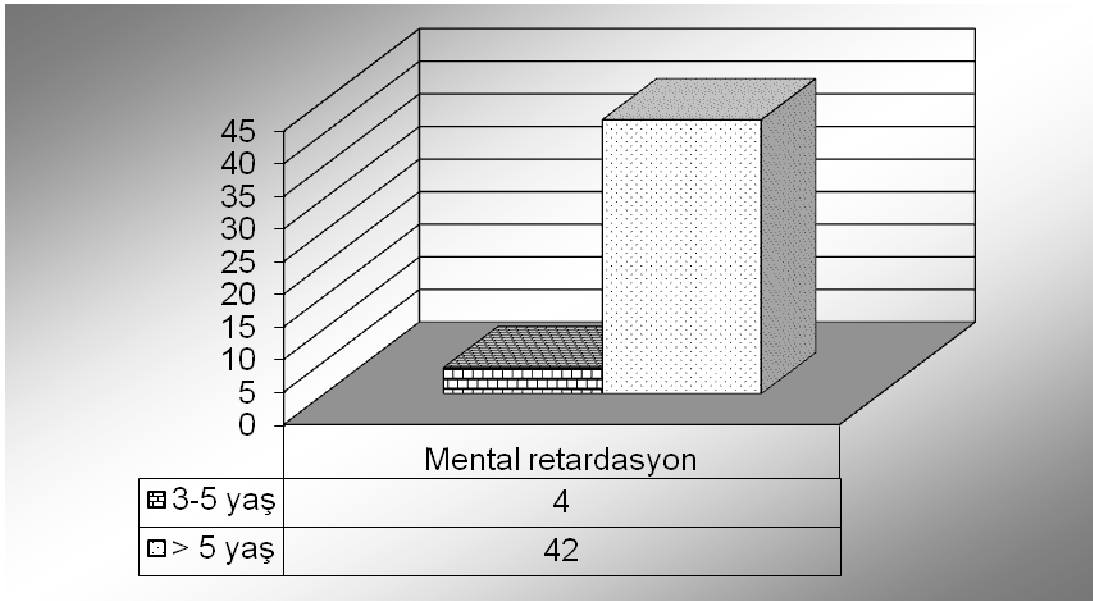
Şekil 13. Mental retarde hastaların cinsiyete göre dağılımı ($p=0.046$)

Kız hastaların 4'ünde (% 6), erkek hastaların 16'sında (% 12) dirençli epilepsi mevcuttu. Dirençli epilepsi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.165$). Dirençli epilepsili hastaların cinsiyete göre dağılımı şekil 14'te gösterilmiştir.



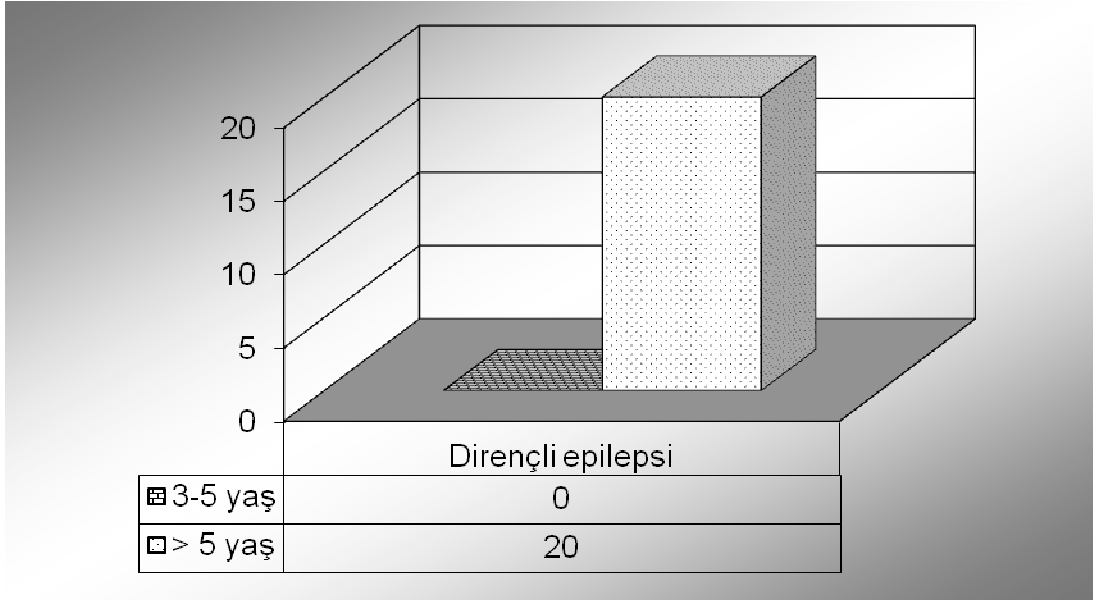
Şekil 14. Dirençli epilepsili hastaların cinsiyete göre dağılımı ($p=0.165$)

Mental retarde hastaların 4'ü 3-5 yaş arasında, 42'si 5 yaş ve üzerindedir. Mental retarde hastaların yaş grubuna göre dağılımı şekil 15'de gösterilmiştir.



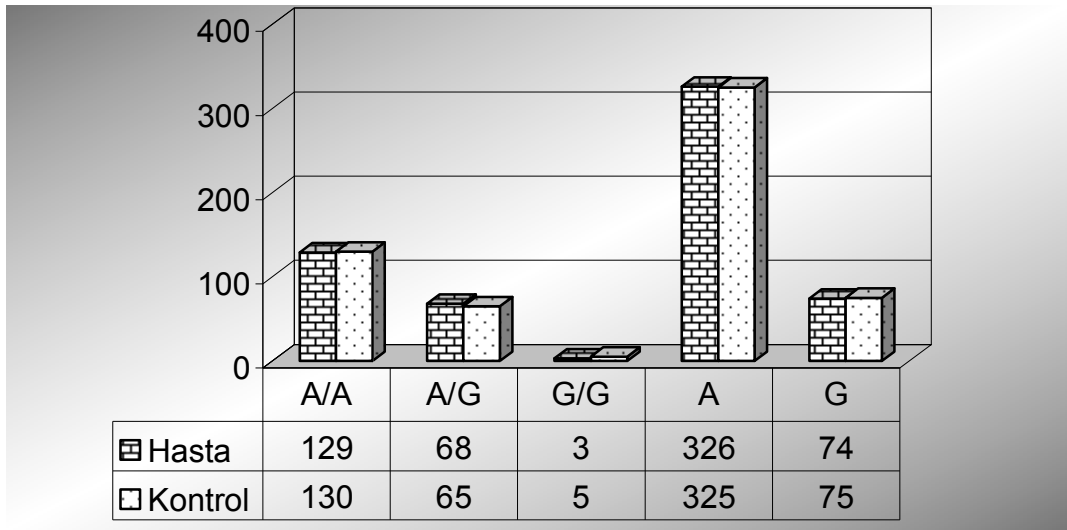
Şekil 15. Mental retarde hastaların yaş grubuna göre dağılımı

Dirençli epilepsili hastaların 0-3 yaş ve 3-5 yaş arasında hiç hasta yokken 5 yaş ve üzerinde 20 hasta vardı. Dirençli epilepsi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.165$). Dirençli epilepsili hastaların yaş grubuna göre dağılımı şekil 16’da gösterilmiştir.



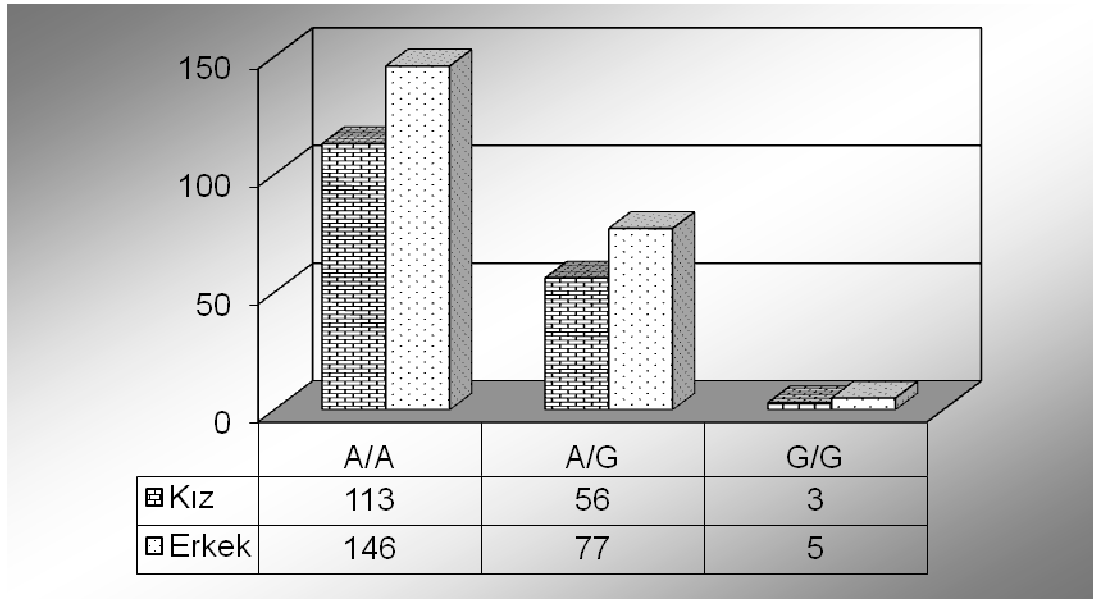
Şekil 16. Dirençli epilepsili hastaların yaş grubuna göre dağılımı ($p=0.165$)

Hasta grubunda SNP1 bölgesinde 129 hastada A/A homozigot genotipi, 68 hastada A/G heterozigot genotipi, 3 hastada G/G homozigot genotipi, 326 hastada A genotipi, 74 hastada G genotipi saptandı. Kontrol grubunda 130 kişide A/A homozigot genotipi, 65 kişide A/G heterozigot genotipi, 5 kişide G/G homozigot genotipi, 325 kişide A genotipi, 75 kişide G genotipi saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.8044$, $p=0.9836$). Hasta ve kontrol grubunda SNP1 bölgesindeki polimorfizm dağılımı şekil 17’de gösterilmiştir.



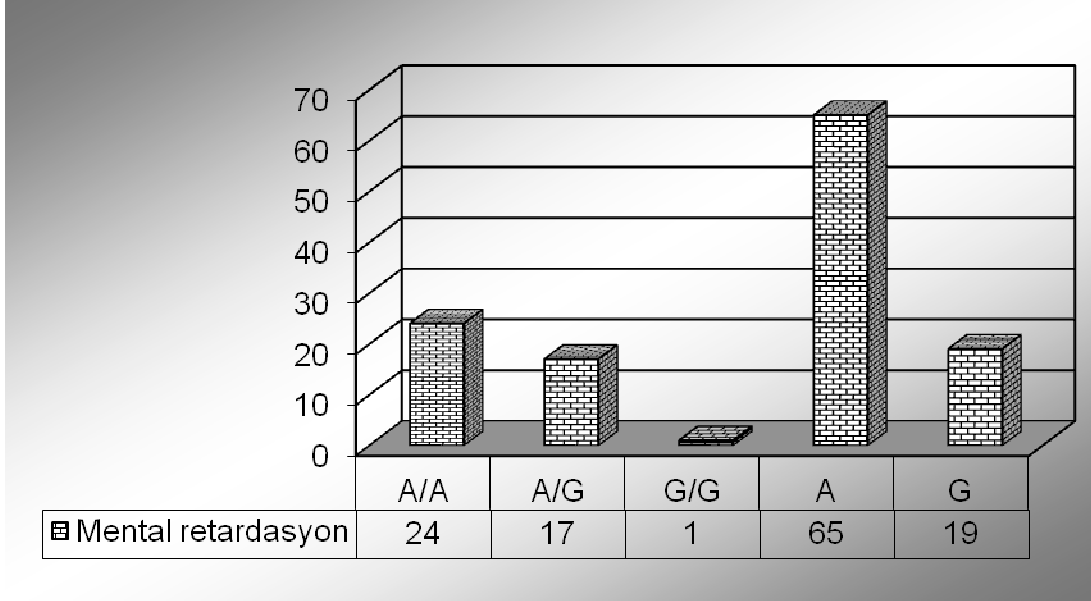
Şekil 17. Hasta ve kontrol grubunda SNP1 bölgesindeki polimorfizm dağılımı

Hasta grubunda 132 kız hastanın 84'ünde AA, 46'sında AG ve 2'sinde GG, 68 erkek hastanın 45'inde AA, 22'sinde AG ve 1'inde GG genotipi saptandı. Kontrol grubunda ise 96 kız olgunun 62'sinde AA, 31'inde AG ve 3'ünde GG, 104 erkek olgunun 68'inde AA, 34'ünde AG ve 2'sinde GG genotipi saptandı. Gerek hasta ve kontrol grubu içinde gerekse total olarak değerlendirildiğinde SNP1 ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Cinsiyet ile SNP1 arasındaki ilişki şekil 18'de gösterilmiştir.



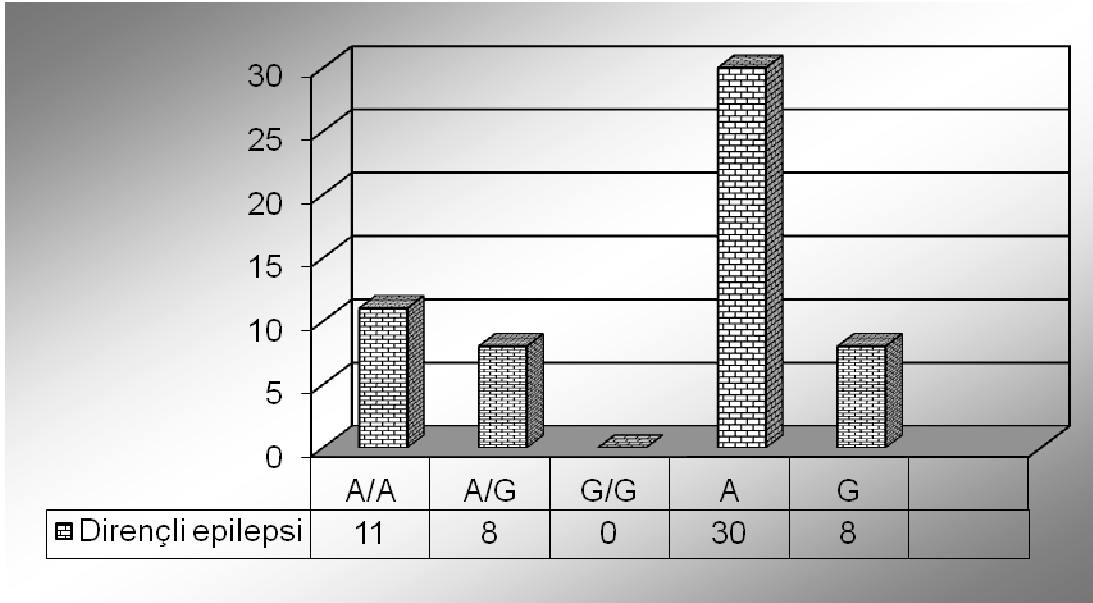
Şekil 18. SNP1 bölgesindeki polimorfizmlerin cinsiyete göre dağılımı

Mental retarde hastaların 24'ünde A/A homozigot genotipi, 17'sinde A/G heterozigot genotipi, 1'inde G/G homozigot genotipi, 65'inde A genotipi, 19'unda G genotipi saptandı. Mental retarde hastalarda SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.3203$, $p=0.4483$). Mental retarde hastalarda SNP1 bölgesindeki polimorfizmlerin dağılımı şekil 19'da gösterilmiştir.



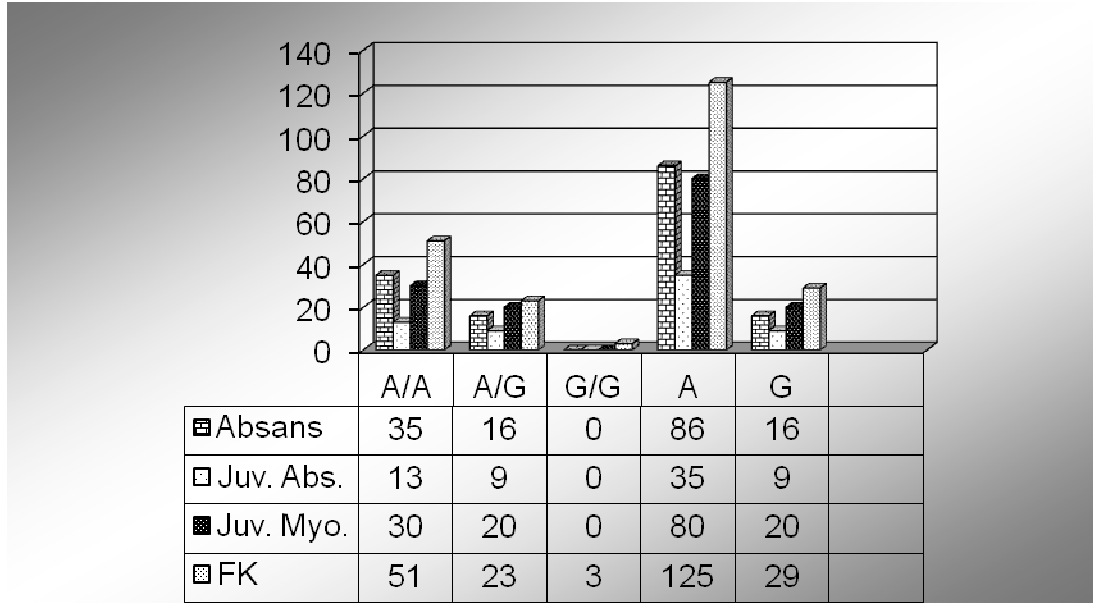
Şekil 19. Mental retarde hastalarda SNP1 bölgesindeki polimorfizmlerin dağılımı

Dirençli epilepsili hastaların 11'inde A/A homozigot genotipi, 8'inde A/G heterozigot genotipi, 30'ünde A genotipi, 8'inde G genotipi saptandı. Dirençli epilepsili hastalarda SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.4551$, $p=0.6703$). Dirençli epilepsili hastalarda SNP1 bölgesindeki polimorfizmlerin dağılımı şekil 20'de gösterilmiştir.



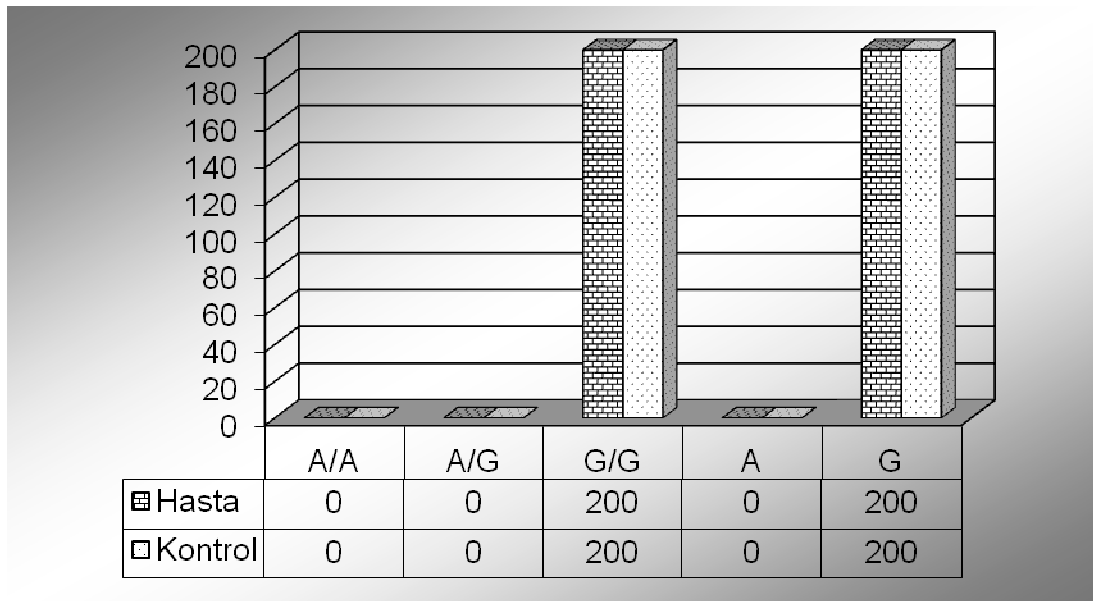
Şekil 20. Dirençli epilepsili hastalarda SNP1 bölgesindeki polimorfizmlerin dağılımı

Absans nöbet tipine sahip 35 hastada A/A homozigot genotipi, 16 hastada A/G heterozigot genotipi, 86 hastada A genotipi, 16 hastada G genotipi saptandı. Juvenil absans nöbet tipine sahip 13 hastada A/A homozigot genotipi, 9 hastada A/G heterozigot genotipi, 35 hastada A genotipi, 9 hastada G genotipi saptandı. Juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 30 hastada A/A homozigot genotipi, 20 hastada A/G heterozigot genotipi, 80 hastada A genotipi, 20 hastada G genotipi saptandı. Febril konvülziyon nöbet tipine sahip 51 hastada A/A homozigot genotipi, 23 hastada A/G heterozigot genotipi, 3 hastada G/G homozigot genotipi, 125 hastada A genotipi, 29 hastada G genotipi saptandı. Nöbet tipleri ile SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.7908$, $p=0.5651$). Nöbet tipleri ile SNP1 bölgesindeki polimorfizmler arasındaki ilişki şekil 21’de gösterilmiştir.



Şekil 21. Nöbet tipleri ile SNP1 bölgesindeki polimorfizmler arasındaki ilişki

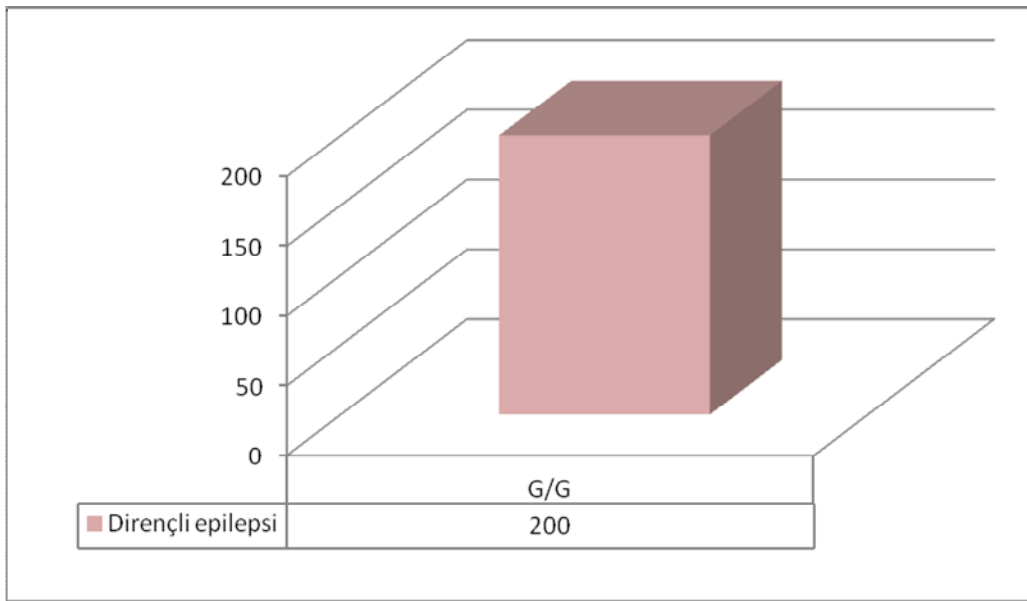
Hasta grubunda SNP2 bölgesinde 200 hastada G/G homozigot genotipi, 200 hastada G genotipi saptandı. Kontrol grubunda SNP2 bölgesinde 200 kişide G/G homozigot genotipi, 200 hastada G genotipi saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP2 polimorfizmi genotip ve allel açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:hesaplanamadı). Hasta ve kontrol grubunda SNP2 bölgesindeki polimorfizm dağılımı şekil 22’de gösterilmiştir.



Şekil 22. Hasta ve kontrol grubunda SNP2 bölgesindeki polimorfizm dağılımı

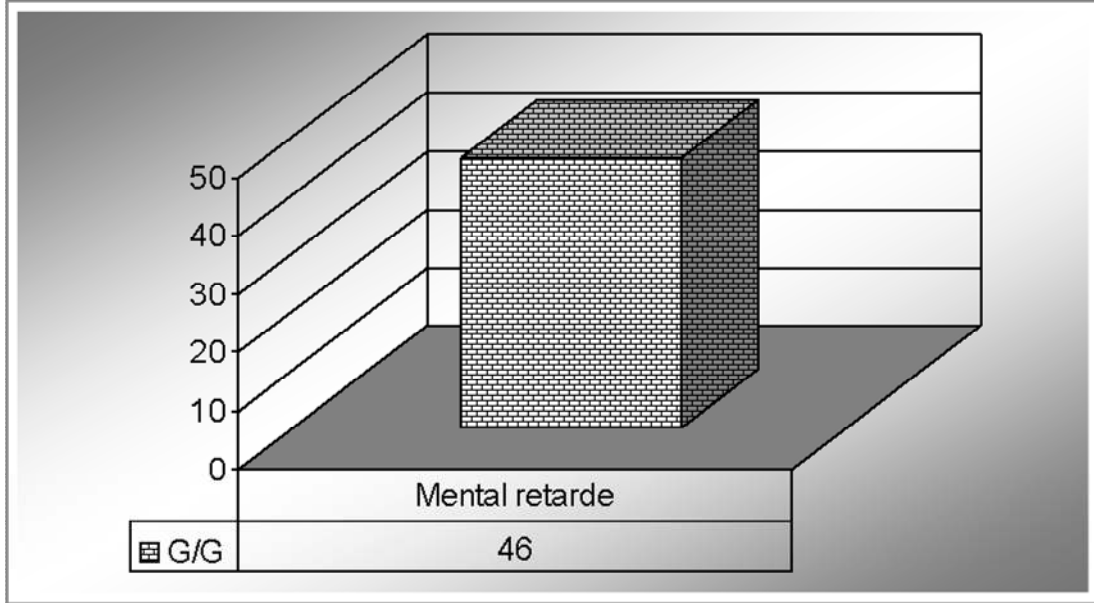
Hasta grubundaki 68 kız ve 132 erkek hastanın tamamında ve kontrol grubunda 160 kız ve 40 erkek kontrollerinin tamamında G/G genotipi saptandı. Cinsiyet ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:hesaplanamadı).

Dirençli epilepsili 20 hastada SNP2 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Dirençli epilepsi ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Dirençli epilepsili hastalarda SNP2 bölgesindeki polimorfizm sayısı şekil 23’de gösterilmiştir.



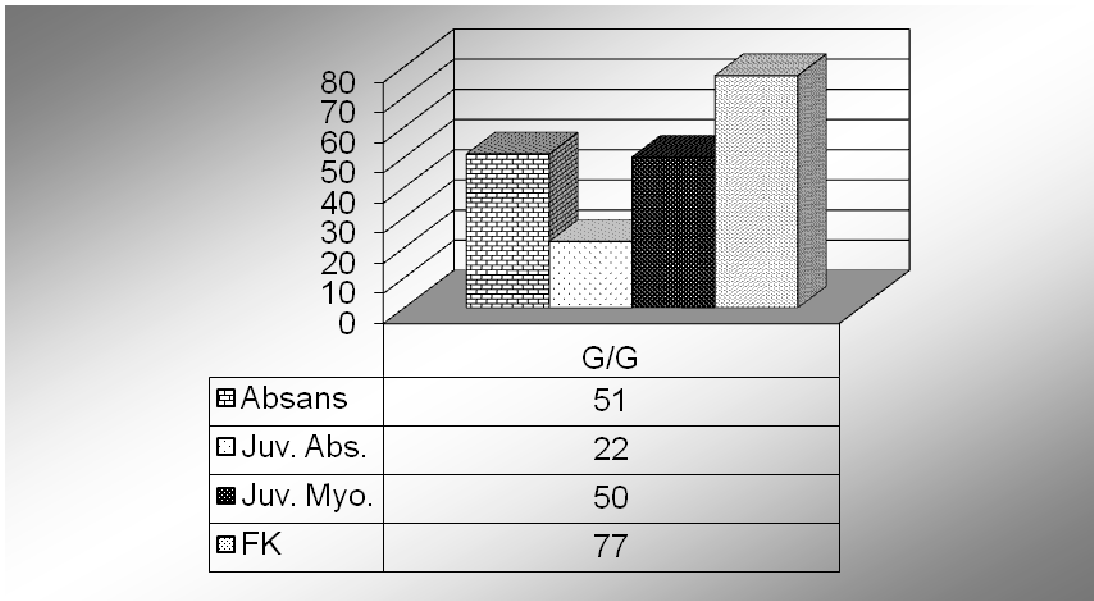
Şekil 23. Dirençli epilepsili hastalarda SNP2 bölgesindeki polimorfizm sayısı

Mental retarde 46 hastada SNP2 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Mental retardasyon ile ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Mental retarde hastalarda SNP2 bölgesindeki polimorfizmin sayısı şekil 24’de gösterilmiştir.



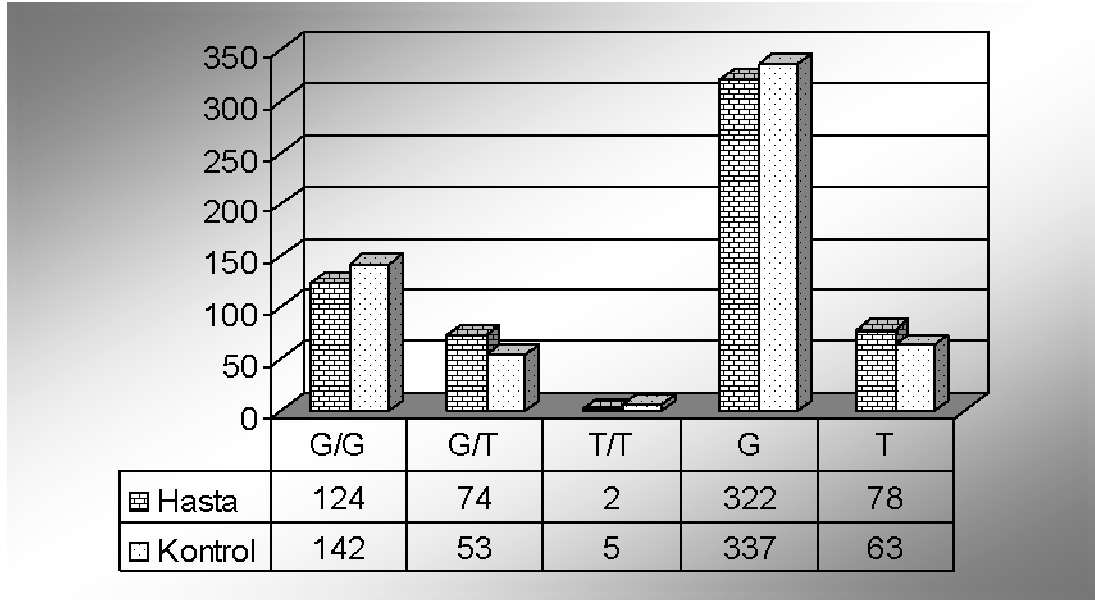
Şekil 24. Mental retarde hastalarda SNP2 bölgesindeki polimorfizmin sayısı

Absans nöbet tipine sahip 51 hastada, Juvenil absans nöbet tipine sahip 22 hastada, juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 50 hastada, febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 77 hastada SNP2 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Nöbet tipi ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Nöbet tipleri ile SNP2 bölgesindeki polimorfizm arasındaki ilişki şekil 25’de gösterilmiştir.



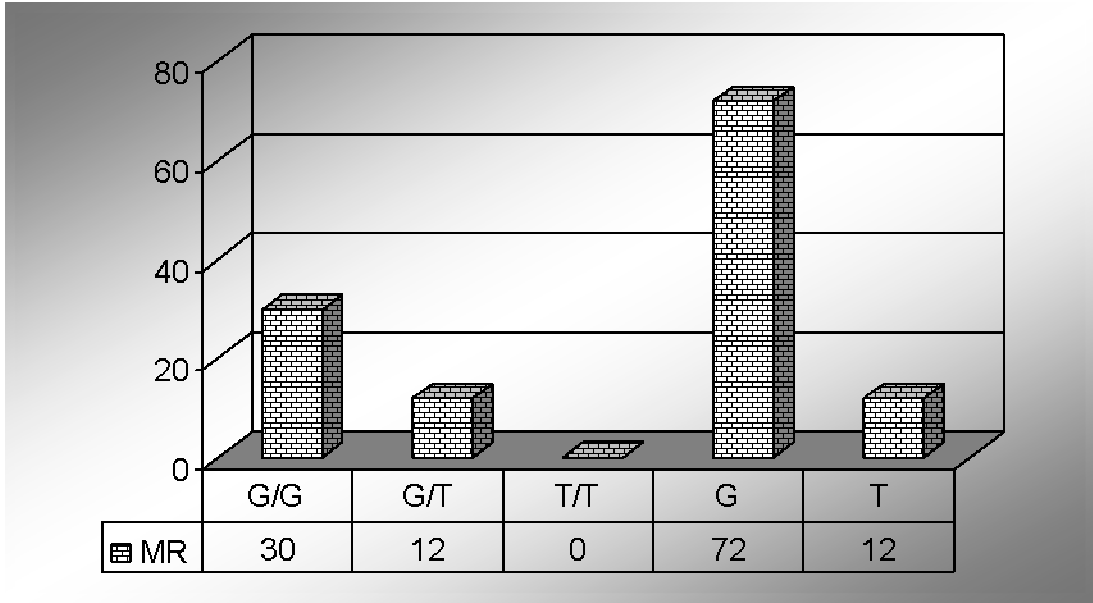
Şekil 25. Nöbet tipleri ile SNP2 bölgesindeki polimorfizm arasındaki ilişki

Hasta grubunda SNP3 bölgesinde 124 hastada (% 62) G/G homozigot genotipi, 74 hastada (% 37) G/T genotipi, 2 hastada (% 1) T/T homozigot genotipi, 322 hastada (% 80) G genotipi, 78 hastada (% 20) T genotipi saptandı. Kontrol grubunda SNP3 bölgesinde 142 kişide (% 71) G/G homozigot genotipi, 53 kişide (%26,5) G/T heterozigot genotipi, 5 kişide (%2,5) T/T homozigot genotipi, 337 kişide (% 84) G genotipi, 63 kişide (% 16) T genotipi saptandı. SNP3 bölgesinde G/T genotipinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı ($p=0.037$, $OR=1,599$). Hasta ve kontrol grubunda SNP3 bölgesindeki polimorfizm dağılımı şekil 26’da gösterilmiştir.



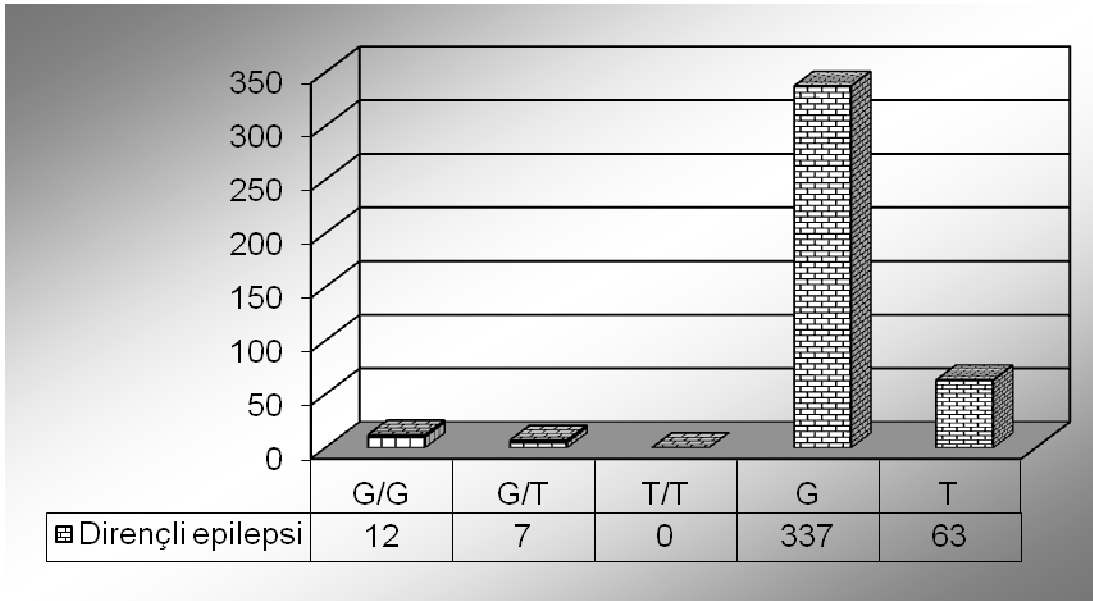
Şekil 26. Hasta ve kontrol grubunda SNP3 bölgesindeki polimorfizmlerin dağılımı

Mental retarde 30 hastada SNP3 bölgesinde G/G homozigot genotipi, 12 hastada G/T heterozigot genotipi, 72 hastada G genotipi, 12 hastada T genotipi saptandı. Mental retardasyon ile SNP3 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.85$, $p=0.86$). Mental retarde hastalarda SNP3 bölgesindeki görülen polimorfizmlerin sayısı şekil 27’de gösterilmiştir.



Şekil 27. Mental retarde hastalarda SNP3 bölgesindeki polimorfizmlerin dağılımı

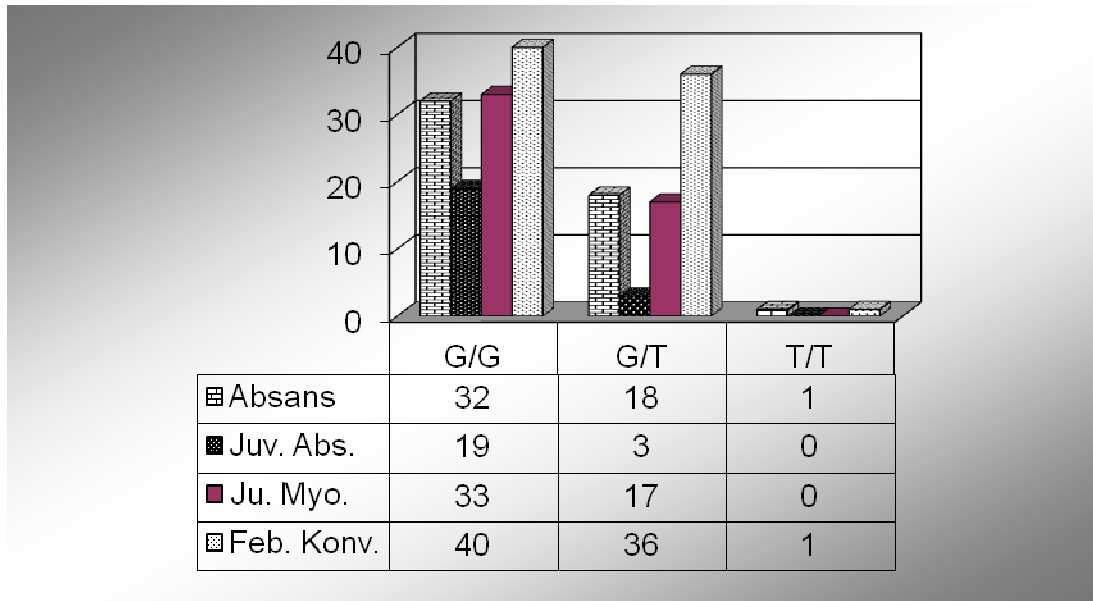
Dirençli epilepsili 12 hastada SNP3 bölgesinde G/G homozigot genotipi, 7 hastada G/T heterozigot genotipi, 337 hastada G genotipi, 63 hastada T genotipi saptandı. Dirençli epilepsili hastalarda SNP3 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.42$, $p=0.64$). Dirençli epilepsili hastalarda SNP3 bölgesindeki görülen polimorfizmlerin sayısı şekil 28’de gösterilmiştir.



Şekil 28. Dirençli epilepsili hastalarda SNP3 bölgesindeki polimorfizmlerin dağılımı

Hasta grubunda erkeklerde G/T genotipi 43 (% 33), G/G genotipi 87 (% 66) ve T/T genotipi 2 (% 1) hastada izlenirken kız hastalarda ise G/T genotipi 31 (% 46), G/G genotipi 37 (% 54) hastada izlendi. Kontrol grubunda erkeklerde G/T genotipi 28 (% 29), G/G genotipi 66 (% 69) ve T/T genotipi 2 (% 2) kişide izlenirken kızlarda ise G/T genotipi 25 (% 24), G/G genotipi 76 (% 73,5) T/T genotipi 3 (% 1,5) kişide izlendi. Cinsiyet ile SNP3 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.32$, $p=0.44$).

Absans nöbet tipine sahip 32 hastada, Juvenil absans nöbet tipine sahip 19 hastada, juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 33 hastada, febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 40 hastada SNP3 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Absans nöbet tipine sahip 18 hastada, Juvenil absans nöbet tipine sahip 3 hastada, juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 17 hastada, febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 36 hastada SNP3 bölgesinde G/T heterozigot genotipi saptandı. Absans nöbet tipine sahip 1 hastada, febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 1 hastada SNP3 bölgesinde T/T homozigot genotipi saptandı. Tonik klonik epilepsili hastalarda G/T genotipinin sıklığının istatistiksel olarak artmış olduğu saptandı ($p=0.0015$, $OR=2,4$). Aynı hasta grubunda, T allelinin yine istatistiksel olarak artmış olduğu saptandı ($p=0.0148$, $OR=1,752$). Nöbet tipleri ile SNP3 bölgesindeki polimorfizmler arasındaki ilişki şekil 29’da gösterilmiştir.



Şekil 29. Nöbet tipleri ile SNP3 bölgesindeki polimorfizmler arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Epilepsi, çocukluk ve ergenlik döneminde en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Çocukluk çağındaki nöbetler yaşamı olumsuz etkilemekte, mental motor gelişme geriliğinin yanısıra ölümlere de yol açmaktadır. Doğru tanı konulup tedavi edildiğinde hastaların hayat kalitesi belirgin şekilde artmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından özellikle gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin önlenmesini ve kontrolünü amaçlayan projeler oluşturulmuştur.

Epilepsi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu sebeple hastalığın sıklığının belirlenmesi, etiyolojisinin aydınlatılması, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Bunu yanında yapılabiliriyorsa nörofizyolojik incelemenin de çalışmaya dahil edilebileceğini bunun epilepsi tipinin tayininde faydalı olacağını belirtmektedir. Epilepside genetik yatkınlık konsepti son 40 yıldır yapılan çalışmalarda incelenmektedir. Epilepsiler bir çok diğer sık görülen hastalıklar gibi kompleks kalıtım gösterirler. Bugüne kadar bulunan idiyopatik epilepsi genlerinin çoğu iyon kanallarının alt ünitelerini kodlamaktadır. Bu iyon kanalları ligand kapılı ya da voltaj kapılıdır. Yani idiyopatik epilepsileri bugün için ailesel kanalopatiler olarak düşünmek olası görülmektedir (184). Biz de çalışmamızda potasyum kanal geni olan KCNJ10 genindeki 3 bölgede mutasyon taraması yapmayı amaçladık.

Çalışmamızda epilepsi tanısı alan 200 hastanın 70'i kız (% 35) ve 130'u (% 65) erkekti. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da epilepsi sıklığı erkek cinsiyette daha fazla saptadık. Literatürde epilepsi sıklığı ve prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Forsgren ve ark. (185) tarafından Avrupa'da yapılmış 23 prevalans çalışmasının incelendiği derlemede, biri dışındaki tüm çalışmalarda erkek cinsiyette epilepsinin daha sık olduğu görülmektedir. Bununla birlikte yine aynı çalışmada erkek cinsiyette epilepsi daha fazla görülmesine rağmen bunlardan ancak iki çalışmada bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu belirtilmektedir. Burneo ve ark. (186), Güney Amerika'da yapılmış 32 prevalans çalışmasını inceledikleri derlemelerinde 16 çalışmada cinsler için ayrı prevalans değerlerinin bildirildiğini, bunların hiç birinde

istatistiki anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Epilepsi prevalansının kız cinsiyette erkeklere göre daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmakla birlikte bunların çoğunda da istatistiki anlamlı fark belirtilmemektedir. Ülkemizde yapılan çalışma sonuçlarına göre de genel olarak erkek cinsiyette prevalans değerleri kız cinsiyete göre yüksek düzeylerde (187,188). Bununla birlikte ülkemizde de Serdaroğlu ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmanın dışında hiçbir çalışmada cinsiyetler arası istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Epilepsi sıklığının cinsler arasındaki dağılımı açısından çalışmamızın sonuçları genel olarak literatürlerle ve kaynak kitaplarla benzerlik göstermektedir.

Epilepsi prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Bununla birlikte epilepsinin ilk iki dekada daha sık olduğu, vakaların yaklaşık % 75'inin 20 yaşından önce başladığı bildirilmektedir (2). Aydın ve ark. (189)'nın İzmir'de 4654 ilköğretim ve lise öğrencisi (7-17 yaş arası) ile yaptıkları çalışmada, epilepsi başlangıcı 6 yaş altında % 46, 6 – 10 yaş arasında % 41 bulunmuştur. Serdaroğlu ve ark. (5) 'nın yaptığı geniş örneklem tabanlı çalışmada prevalans en yüksek 1-3 yaş ve 5-7 yaş arasında saptanmıştır. Hem Aydın ve ark. (189) hem de Serdaroğlu ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmalarda epilepsi vakalarının yaşlara göre dağılımında istatistiki anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda epilepsi tanımlı hastaların % 12'si 3-5 yaş aralığında iken % 88'i 5 yaş üzeri gruptaydı. Hastaların ortalama yaşı $10 \pm 3,5$ olarak saptandı. Çalışmamızda vakaların yaşlara göre dağılımında istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da ülkemizde yapılan ve yaşlara göre dağılım verileri bulunan çalışmalarla uyumludur.

Febril konvülziyon çocukluk çağı konvülziyonlarının en sık görülenidir. Tüm çocukların % 4-5'inde görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da sıklığı % 2-4 Japonya'da % 9-10 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Sıklığının ülkelere göre değişik bulunması FK tanımının farklı olması, genetik yatkınlık ve sosyoekonomik faktörlerle açıklanabilir (99,100). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak epilepsi grubundaki kız çocukların % 40'ında erkek çocukların ise % 37'sinde febril konvülziyon saptandı. Nöbet tiplerinin cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çocuklarda epilepsinin prognozu her bir hastada önemli ölçüde epilepsi sendromunun tipine bağlıdır. Ancak, prognozla ilgili bazı genel göstergeler vardır. Nöbetlerin organik bir sebebinin olması, mental ve/veya nörolojik anomalilerin oluşu,

sık Grand mal atakları ve/veya tonik ve atonik nöbetler dahil olmak üzere birden çok nöbet tipinin olması tedaviye direnci de beraberinde getirmektedir (2). Literatürde epilepsi tipleri ile tedaviye direnç ilişkisini ile ilgili veriye rastlamadı. Çalışmamızda epilepsi hastalarından absans nöbet tipinde tedaviye direnç oranı % 10 olarak saptanırken juvenil absansda % 10, juvenil myoklonik epilepside % 28 ve febril konvulsiyonda % 30 oranında saptandı. Nöbet tipleri ile tedaviye direnç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak mental retardasyonun eşlik etmediği ve altta yatan organik bir patolojinin olmadığı primer idiyopatik epilepsili hastalarda epilepsi tipleri ile tedaviye direnç ilişkisinin araştırılması daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Epilepsili hastaların yaklaşık olarak % 20-30'unda mental retardasyon da görülmektedir. Epilepsi ve mental retardasyon birlikteliğinde ise nöbet kontrolü ve hastalığın remisyona girmesi zorlaşmaktadır (190). Camfield ve ark. (191) Kanada'da populasyon tabanlı kohort çalışmasında 692 epilepsi hastasının 147 (% 21)'sinde mental retardasyonun eşlik ettiği saptanmıştır. Bu hastaların 70 (% 48)'i kız iken 77 (% 52)'si erkekti. Mental retardasyon ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak epilepsi hastalarının 46 (% 23)'sında mental retardasyon saptanmıştır. Bu hastaların 10 (% 22)'u kız iken 36 (% 78)'sı erkekti. Mental retardasyon ile erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.046$). Bunun sebebinin ülkemiz koşullarında mental retardasyonu olan kız çocuklarının kontrollere erkek çocuklarına kıyasla daha az getirilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 132 erkek epilepsi hastasının 16 (% 12)'sında dirençli epilepsi saptanırken 68 kız epilepsi hastasının 4 (% 6)'ünde dirençli epilepsi saptandı. Dirençli epilepsi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Doğan ve ark. (192) Bursa'da 60 dirençli epilepsi tanısı alan hastayla yaptıkları çalışmada hastaların 25 (% 41,7)'i kız iken 35 (% 58,3)'i erkekti ve dirençli epilepsi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Nedeni belirlenemeyen genel epilepsiler genel nüfusun % 0,3'lük kısmına ve çocuklukta ve gençlikte görülen şuur kayıplı epilepsiler, yeni doğan bebeklerde görülen iyi huylu idiyopatik nöbetler, dirençli nöbetlerle seyreden genel epilepsiler, 6 yaş üstündeki çocuklarda görülen nöbet ve gençlerde görülen miyoklonik epilepsiler de

dahil olmak üzere tüm epilepsililerin % 30'luk kısmına etki eder. Nedeni belirlenemeyen genel epilepsilerin ayırt edici özelliği, tespit edilmiş beyin lezyonları olmadığı halde tekrarlayan nöbetlerin görülmesidir. Nedeni belirlenemeyen genel epilepsilerin çeşitli alt grupları başlangıçlarında, çeşitli yaşlara göre farklılık gösterir. Genetik farklılık ortak özelliktir. Son yıllarda Mendel kanunlarının genetik temellerinin ve tek genle bağlantılı nedeni belirlenemeyen genel epilepsilerin anlaşılmasında önemli ilerlemeler olmaktadır. Bu epilepsilerin çoğu iyon kanalları ile ilgili bozukluklardır. Son bulgular, tutarlı sayıdaki iyon kanalı ile ilgili genlerin etiyolojilerinde önemli olduğunu göstermektedir (193). Buono ve ark. (152) dirençli nöbetlerle seyreden fokal ve generalize epilepsili hastalarda yaptıkları çalışmada KCNJ10 genindeki Cys 271 alelindeki Arg271 Cys varyasyonunun belirli bir epilepsi tipiyle ilişkili olmasa da genel olarak dirençli nöbetlere yatkınlıkla ilgili olabileceğini belirtmişlerdir. Lenzen ve ark. (9) Almanya'da benzer bir çalışmada nedeni belirlenemeyen epilepsi hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında epilepsi hastalarında Cys271 alelinin görülme sıklığının dikkate değer bir artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Nedeni belirlenemeyen genel epilepsi alt grupları arasında gençlerde görülen myoklonik epilepsi grubunda Cys271 aleline hiç rastlanmamıştır. Bununla birlikte Shang ve ark. (8) yaptıkları çalışmada Arg271Cys alelindeki varyasyonun iyon kanalının işleyişinde önemli bir sorun yaratmadığını ve araştırmaların bu kromozom bölgesindeki diğer muhtemel genler üzerine de odaklanması gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise KCNJ10 geninin SNP1 ve SNP2 bölgelerindeki A/G incelendiğinde hasta ve kontrol grubu arasında hem genotip hem de allel açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yine dirençli epilepsi, mental retardasyon ve nöbet alt tipleri ile KCNJ10 geninin ilgili bölgesiyle genotip ve allel bazında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bununla birlikte çalışmamızda KCNJ10 geni SNP3 bölgesinde G/T genotipinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Bu sonuçlar G/T genotipine sahip bireylerde epilepsiye yatkınlığın arttığı düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca epilepsi alt sınıfları ile kontrol grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise tonik klonik febril konvülsiyonlu hastalarda G/T genotipinin sıklığının istatistiksel olarak artmış olduğunu saptadık. Tonik klonik febril konvülsiyonlu hastalarda T allelinin yine istatistiksel olarak artmış olduğunu saptadık. Bu sonuçlar ışığı altında G/T genotipine

sahip bireylerin tonik klonik febril konvülsiyona artmış bir yatkınlıklarının olduğu ve T allelinin de bu yatkınlıkta rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu sonuçlar Buono ve ark. (152) ile Lenzen ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak epilepsili hastalarda nöbeti kolaylaştırıcı ve tedaviye dirençten sorumlu faktörleri belirlemek, çok sayıda ilaç kullanmaya bağlı tıbbi, sosyal ve ekonomik problemlerin ve sık nöbet geçirmeye bağlı davranış ve psikolojik problemlerin önlenmesinde oldukça önemlidir. Dolayısıyla epilepsili hastalarda altta yatan olası patolojiler dikkatle araştırılmalıdır. Bu çalışmada KCNJ10 gen polimorfizminin epilepsiye yatkınlıkta önemli bir rolünün olduğunun saptanması literatüre katkı açısından önemli olup, bu veriler ileri çalışmalar için bir aşama olacaktır. Epilepsi hastalarında KCNJ10 genindeki polimorfizmlerin kesin rollerinin belirlenebilmesi için genotip ve fenotiplerin birlikte değerlendirildiği daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Epilepsi tanısı alan 200 hasta ve 200 sağlıklı kontrol grubu toplam 400 çocuk değerlendirildiğinde hasta grubunun 70'i (% 35) kız, 130'u (% 65) erkekti. Kontrol grubunun 103'ü (% 52) kız, 97'si (% 48) erkekti.
- 2) Hasta grubunda 0-3 yaş aralığında hiç hasta bulunmazken, 3-5 yaş aralığında 24 (% 12) olgu olup bunların 9'u (% 36) kız, 15'i (% 64) erkek, 5 yaş ve üzerinde ise 176 (% 88) olgu yer alırken bunların 59'u (% 33,5) kız, 117'si (% 66,5) erkekti.
- 3) Erkek hastaların 37'si absans, 13'ü juvenil absans, 32'si juvenil myoklonik ve 50'si tonik klonik febril konvülsiyon şeklinde nöbet tiplerine sahipti. Kız hastaların 14'ü absans, 9'u juvenil absans, 18'i juvenil myoklonik ve 27'si tonik klonik febril konvülziyon şeklinde nöbet tiplerine sahipti. Nöbet tipi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.66$).
- 4) Absans nöbet tipinde 3-5 yaş arasında 22 hasta varken 5 yaş ve üzeri 29 hasta vardı. Juvenil absans nöbet tipinde 3-5 yaş arasında hiç hasta yokken 5 yaş ve üzerinde 22 hasta vardı. Juvenil myoklonik nöbet tipinde 3-5 yaş arasında hiç hasta yokken 5 yaş ve üzerinde 50 hasta vardı. Tonik klonik febril konvülsiyon nöbet tipinde 3-5 yaş arasında 2 hasta varken 5 yaş ve üzerinde 75 hasta vardı.
- 5) Absans nöbet tipinde 5 hasta, juvenil absans nöbet tipinde 2 hasta, juvenil myoklonik nöbet tipinde 14 hasta, febril nöbet tipinde 25 hasta dirençli seyir göstermekteydi. Nöbet tipleri ile dirençli epilepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.62$).
- 6) Absans nöbet tipinde 5 hasta, juvenil absans nöbet tipinde 2 hasta, juvenil myoklonik nöbet tipinde 14 hasta, febril nöbet tipinde 25 hastada mental retardasyon vardı. Nöbet tipi ile mental retarde hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.07$).
- 7) Kız hastaların 10'unda, erkek hastaların 36'sında mental retardasyon mevcuttu. Mental retardasyon ile erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.046$).

8) Kız hastaların 4'ünde (% 6), erkek hastaların 16'sında (% 12) dirençli epilepsi mevcuttu. Dirençli epilepsi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.165$).

9) Dirençli epilepsili hastaların 0-3 yaş ve 3-5 yaş arasında hiç hasta yokken 5 yaş ve üzerinde 20 hasta vardı. Dirençli epilepsi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.165$).

10) Hasta grubunda SNP1 bölgesinde 129 hastada A/A homozigot genotipi, 68 hastada A/G heterozigot genotipi, 3 hastada G/G homozigot genotipi, 326 hastada A genotipi, 74 hastada G genotipi saptandı. Kontrol grubunda 130 kişide A/A homozigot genotipi, 65 kişide A/G heterozigot genotipi, 5 kişide G/G homozigot genotipi, 325 kişide A genotipi, 75 kişide G genotipi saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.8044$, $p=0.9836$).

11) Mental retarde hastaların 34'ünde A/A homozigot genotipi, 17'sinde A/G heterozigot genotipi, 1'inde G/G homozigot genotipi, 65'inde A genotipi, 19'unda G genotipi saptandı. Mental retarde hastalarda SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.3203$, $p=0.4483$).

12) Dirençli epilepsili hastaların 11'inde A/A homozigot genotipi, 8'inde A/G heterozigot genotipi, 30'unda A genotipi, 8'inde G genotipi saptandı. Dirençli epilepsili hastalarda SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.4551$, $p=0.6703$).

13) Absans nöbet tipine sahip 35 hastada A/A homozigot genotipi, 16 hastada A/G heterozigot genotipi, 86 hastada A genotipi, 16 hastada G genotipi saptandı. Juvenil absans nöbet tipine sahip 13 hastada A/A homozigot genotipi, 9 hastada A/G heterozigot genotipi, 35 hastada A genotipi, 9 hastada G genotipi saptandı. Juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 30 hastada A/A homozigot genotipi, 20 hastada A/G heterozigot genotipi, 80 hastada A genotipi, 20 hastada G genotipi saptandı. Tonik klonik febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 51 hastada A/A homozigot genotipi, 23 hastada A/G heterozigot genotipi, 3 hastada G/G homozigot genotipi, 125 hastada A genotipi, 29 hastada G genotipi saptandı. Nöbet tipleri ile SNP1 polimorfizminin genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.7908$, $p=0.5651$).

14) Hasta grubunda SNP2 bölgesinde 200 hastada G/G homozigot genotipi, 200 hastada G genotipi saptandı. Kontrol grubunda SNP2 bölgesinde 200 kişide G/G homozigot genotipi, 200 hastada G genotipi saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında SNP2 polimorfizmi genotip ve allel açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı(p =hesaplanamadı).

15) Hasta grubundaki 68 kız ve 132 erkek hastanın tamamında ve kontrol grubunda 160 kız ve 40 erkek kontrollerinin tamamında G/G genotipi saptandı. Cinsiyet ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p =hesaplanamadı).

16) Dirençli epilepsili 20 hastada SNP2 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Dirençli epilepsi ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p = hesaplanamadı).

17) Mental retarde 46 hastada SNP2 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Mental retardasyon ile ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p =hesaplanamadı).

18) Absans nöbet tipine sahip 51 hastada, Juvenil absans nöbet tipine sahip 22 hastada, juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 50 hastada, febril konvülziyon nöbet tipine sahip 77 hastada SNP2 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Nöbet tipi ile ile SNP2 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı (p =hesaplanamadı).

19) Hasta grubunda SNP3 bölgesinde 124 hastada (% 62) G/G homozigot genotipi, 74 hastada (% 37) G/T genotipi, 2 hastada (% 1) T/T homozigot genotipi, 322 hastada (% 80) G genotipi, 78 hastada (% 20) T genotipi saptandı. Kontrol grubunda SNP3 bölgesinde 142 kişide (% 71) G/G homozigot genotipi, 53 kişide (%26,5) G/T heterozigot genotipi, 5 kişide (%2,5) T/T homozigot genotipi, 337 kişide (% 84) G genotipi, 63 kişide (% 16) T genotipi saptandı. SNP3 bölgesinde G/T genotipinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı($p=0.037$, $OR=1,599$).

20) Mental retarde 30 hastada SNP3 bölgesinde G/G homozigot genotipi, 12 hastada G/T heterozigot genotipi, 72 hastada G genotipi, 12 hastada T genotipi saptandı. Mental retardasyon ile SNP3 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.85$, $p=0.86$).

21) Dirençli epilepsili 12 hastada SNP3 bölgesinde G/G homozigot genotipi, 7 hastada G/T heterozigot genotipi, 337 hastada G genotipi, 63 hastada T genotipi saptandı. Dirençli epilepsili hastalarda SNP3 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.42$, $p=0.64$).

22) Hasta grubunda erkeklerde G/T genotipi 43 (% 33), G/G genotipi 87 (% 66) ve T/T genotipi 2 (% 1) hastada izlenirken kız hastalarda ise G/T genotipi 31 (% 46), G/G genotipi 37 (% 54) hastada izlendi. Kontrol grubunda erkeklerde G/T genotipi 28 (% 29), G/G genotipi 66 (% 69) ve T/T genotipi 2 (% 2) kişide izlenirken kızlarda ise G/T genotipi 25 (% 24), G/G genotipi 76 (% 73,5) T/T genotipi 3 (% 1,5) kişide izlendi. Cinsiyet ile SNP3 genotip ve allel açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.32$, $p=0.44$).

23) Absans nöbet tipine sahip 32 hastada, Juvenil absans nöbet tipine sahip 19 hastada, juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 33 hastada, tonik klonik febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 40 hastada SNP3 bölgesinde G/G homozigot genotipi saptandı. Absans nöbet tipine sahip 18 hastada, Juvenil absans nöbet tipine sahip 3 hastada, juvenil myoklonik nöbet tipine sahip 17 hastada, tonik klonik febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 36 hastada SNP3 bölgesinde G/T heterozigot genotipi saptandı. Absans nöbet tipine sahip 1 hastada, febril konvülsiyon nöbet tipine sahip 1 hastada SNP3 bölgesinde T/T homozigot genotipi saptandı. Tonik klonik febril konvülsiyonlu hastalarda G/T genotipinin sıklığının istatistiksel olarak artmış olduğu saptandı($p=0.0015$, $OR=2,4$). Tonik klonik febril konvülsiyon hastalarda T allelinin yine istatistiksel olarak artmış olduğu saptandı ($p=0.0148$, $OR=1,752$).

24) Epilepsili hastalarda nöbeti kolaylaştırıcı ve tedaviye dirençten sorumlu faktörleri belirlemek, çok sayıda ilaç kullanmaya bağlı tıbbi, sosyal ve ekonomik problemlerin ve sık nöbet geçirmeye bağlı davranış ve psikolojik problemlerin önlenmesinde oldukça önemlidir. Dolayısıyla epilepsili hastalarda altta olası patolojiler dikkatle araştırılmalıdır. Bu çalışmada KCNJ10 gen polimorfizminin epilepsiye yatkınlıkta önemli bir rolünün olduğunun saptanması literatüre katkı açısından önemli olup, ileri çalışmalar için bir aşama olacaktır. Epilepsi hastalarında KCNJ10 genindeki polimorfizmlerin kesin rollerinin belirlenebilmesi için genotip ve fenotiplerin birlikte değerlendirildiği daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia, WB Saunders, 2004;1993–2009.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389–399.
3. Guberman A, Bruni J. Essentials of Clinical Epilepsy (2nd ed). Wildwood Avenue, Butterworth-Heinemann, 1999:1–50.
4. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37:19–23.
5. Serdaroğlu A, Gücüyener K. Türkiye'de epilepsi prevalansı: Re-codex çalışması. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği. XVI. Çocuk Nörolojisi Süreli Eğitim Semineri Özet Kitabı; Ankara, Türkiye. Ankara:1997:44–45.
6. Adams RD, Viktor M, Ropper AH. Epilepsy and other seizure disorder. Adams RD (eds). Principles Of Neurology (7th ed). New York, McGraw-Hill, 2001:273–279.
7. Willmore LJ, Ueda Y. Genetics of epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:18–27.
8. Shang L, Lucchese CJ, Haider S, Tucker SJ. Functional characterisation of missense variations in the Kir4.1 potassium channel (KCNJ10) associated with seizure susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;139:178–83.
9. Lenzen KP, Heils A, Lorenz S, Hempelmann A, Hofels S et al. Supportive evidence for an allelic association of the human KCNJ10 potassium channel gene with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005;63:113–8.

10. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management(1st ed). Oxfordshire, Bladon Medical Publishing, 2005;1–23.
11. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2002;131-158.
12. Bolluk B, Yiğit A. Epileptolojide Sınıflamalar. Türkiye Klinikleri Nöroloji. 2004;2:102-106.
13. Eşkazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. Bora I, Yani N, Gürses C (eds). Epilepsi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1-12.
14. Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. Epilepsia. 1991;32:798-809.
15. Griffin J. Wyles M. Epilepsy Towards Tomorrow. Journal of the Royal Society of Medicine. 1991;84:159-162.
16. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism. J Hist Neurosci. 2000;9:286-293.
17. Aktin E. Nörolojide Düünden Bugüne, Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları. A. Emre Öge (eds). Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul. 2004:4.
18. Karbowski K. Hans Berger (1873-1941). J Neurol. 2002;249:1130-31.
19. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies. Future directions. Epilepsia, 1997;38:614–618.
20. Jung HK, Kramer L, Dennis D. The neuropathology of epilepsy. Hopkins A, Sorvon S, Cacino G (eds). Epilepsy(2nd ed). London, Chapman-Hall Medical, 1995;243-263.
21. Zaidel DW, Esiri M, Oxbury JM. Regional differentiation of cell densities in the left and right hippocampi of epileptic patients. J Neurol. 1993;240:322.

22. Walton NY, Gunawan S, Treiman DM. Brain Amino acid Concentration Changes during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *Experimental Neurology*. 1990;108:61.
23. Cain DH, Boon P, Bevan M. Failure of Aspartame to Affect Seizure susceptibility in kindled rats. *Neuropharmacology*. 1989;28:433.
24. Guilarte TR. Regional changes in the concentrations of Glutamate, Glycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research*. 1989;14:889.
25. Barnstable CJ, Wei JY, Han MH. Modulation of synaptic function by cGMP and cGMP-gated cation channels. *Neurochem Int*. 2004;45:875-84.
26. Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Chandall PH. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *An Neurol*. 1982;12:529.
27. Green JD, Petsche H. Hippocampal electrical activity. *Clin Neurophysion*. 1961;13:868.
28. Michelson HB, Lothman EW. An in vivo electrophysiological study of the ontogeny of excitatory and inhibitory processes in the rat hippocampus. *Dev Brain Res*. 1989;47:113-122.
29. Ben-Ari Y, Khazipov R, Leinekugel X. GABA-A, NMDA and AMPA receptors: a developmentally regulated "menage a trois". *Trends Neurosci*. 1997;20:523-529.
30. Michelson HB, Wong RKS. Excitatory synaptic responses mediated by GABA-A receptors by the hippocampus. *Science*. 1991;253:1420-1423.
31. Pellegrini-Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MV. The GluR2(GluR-B) hypothesis: Ca²⁺ permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends Neurosci*. 1998;20:464-470.
32. Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies (3rd ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1995:565-571.

33. Fukuda A, Prince DA. Postnatal development of electrogenic Na pump activity in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res Dev Brain Res*. 1992;65:101-114.
34. Grisar T. Glial and neuronal Na-K pump in epilepsy. *Ann Neurol*. 1984;16:128-134.
35. Heinemann U, Albrecht D, Beck H, Ficker E, Haebler D et al. Potassium homeostasis and epileptogenesis in the immature hippocampus. In: Avanzini G, Fariello R, Heinemann U, Mutani R (eds). *Epileptogenic and Excitotoxic Mechanisms* (1st ed). London, John Libbey, 1993:99-105.
36. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, EL-Shanti H. Risk factors for childhood epilepsy: A case control study. *Seizure*. 2003;12:171-4.
37. Turanlı G: Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Dergisi*. 2003;2:148-154.
38. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
39. Commission on the classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for the classification of the epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26:268-278.
40. Engel J Jr. International league against epilepsy: 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.
41. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006;70:5-10.
42. Luders H, Acharya J, Baumgartner C. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-1013.
43. Benbadis SR, Thomas P, Pontone G. A prospective comparison between two seizure classifications. *Seizure*. 2001;10(4):247-249.

44. Kim KJ, Lee R, Chae JH, Hwang YS. Application of semiological seizure classification to epileptic seizures in children. *Seizure*. 2002;11(5):281-284.
45. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Research*. 2006;70:27-33.
46. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A et al. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord*. 2005;7(4):308-316.
47. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group; *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-1568.
48. Lüders OH, Noachtar S. *Atlas of Epileptic Seizures and Syndromes* (1st ed). Philadelphia, WB Saunders, 2001:2-3.
49. Lüders OH, Noachtar S. *Atlas of Epileptic Seizures and Syndromes* (1st ed). Philadelphia, WB Saunders, 2001:23-30.
50. Loiseau P, Panayiotopoulos CP. Childhood absence epilepsy. In: Gilman S (eds). *Neurobase* (1st eds). San Diego, Arbor Publishing, 2000:98-116.
51. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF et al. Survey of seizure disorders in the French southwest: Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1990;31:391-396.
52. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy: Concept and incidence. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:860-866.
53. Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Ed JR, Bureau CM, Dravet P, Genton CA, Wolf P (eds). *Childhood absence epilepsy and related syndromes* (3rd ed). Eastleigh, John Libbey & Co. Ltd, 2002:285-303.
54. Panayiotopoulos CP. Absence epilepsies. In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (2nd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997:2327-2346.

55. Degen R, Degen HE, Roth CH. Some genetic aspects of idiopathic and symptomatic absence seizures: waking and sleep EEG in siblings. *Epilepsia*. 1990;31:784-794.
56. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol*. 1998;43:435-445.
57. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for absence seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 1987;37:1309-1314.
58. Olsson I, Hagberg G. Epidemiology of absence: Clinical aspects. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:1066-1072.
59. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*. 1990;53:1742-1748.
60. Engel Jr J, Luben P, Kuhl DE, Phelps ME. Local cerebral metabolic rate for glucose during petit mal absences. *Ann Neurol*. 1985;17:121-128.
61. Cendes F, Stanley JA, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for discrimination of absence and complex partial seizures. *Ann Neurol*. 1997;41:74-81.
62. Sanada S, Murakami N, Ohtahara S. Changes in blood flow of the middle cerebral artery during absence seizures. *Pediatr Neurol*. 1988;4:158-161.
63. Bode H. Intracranial blood flow velocities during seizures and generalized epileptic discharges. *Eur J Pediatr*. 1992;151:706-709.
64. De Simone R, Silvestrini M, Marciani MG, Curatolo P. Changes in cerebral blood flow velocities during childhood absence seizure. *Pediatr Neurol*. 1998;9:265-269.
65. Yeni SN, Kabasakal L, Yalçınkaya C, Nişli C, Dervent A. Ictal and interictal SPECT findings in childhood absence epilepsy. *Seizure*. 2000;9:265-269.
66. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. *Brain*. 1989;112:1039-1056.

67. Kapucu LO, Serdaroglu A, Okuyaz C, Kose G, Güçüyener K. Brain single photon emission computed tomographic evaluation of patients with childhood absence epilepsy. *J Child Neurol.* 2003;18:542-548.
68. De Feo MR, Mecarelli O, Gianfranco R, Rina MF. The utility of ambulatory EEG monitoring in typical absence seizures. *Brain Dev.* 1991;13:223-227.
69. Nagao H, Morimoto T, Takahashi M, Habara S, Nagai H et al. The circadian rhythm of typical absence seizures: the frequency and duration of paroxysmal discharges. *Neuropediatrics.* 1990;21:79-82.
70. Bogacz J, Bogacz D, Bogacz A. Oculomotor phenomena in petit-mal. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:959-963.
71. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain.* 2000;123:318-330.
72. Hedström A, Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy: EEG findings and their predictive value. *Pediatr Neurol.* 1991;7:100-104.
73. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and their treatment. *Arch Dis Child.* 1999;81:351-355.
74. Duchowny MS, Resnick TJ, Deray MJ, Alvarez LA. Video EEG diagnosis of repetitive behavior in early childhood and its relationship to seizures. *Pediatr Neurol.* 1988;3:273-276.
75. Keilson MJ, Hauser WA, Magrill JP, Tepperberg J. Ambulatory cassette EEG in absence epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1987;3:273-276.
76. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Camfield CS, Dooley JM et al. Will a critical level of hyperventilation-induced hypocapnia always induce an absence seizure. *Epilepsia.* 1996;37:459-462.
77. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: An open label pilot study. *Seizure.* 2002;11:406-410.

78. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid, a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994;47:332-372.
79. Faingold CL, Browning RA. Mechanisms of anticonvulsant drug action: Drugs primarily used for absence epilepsy. *Eur J Pediatr*. 1997;146:8-14.
80. Berkovic SF, Anderman F, Guberman A, Hipola D, Bladin PF. Valproate prevents the recurrence of absence status. *Neurology*. 1989;39:1294-1297.
81. Lerman-Sagie T, Watemberg N, Kramer U, Shahar E, Lerman P. Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia*. 2001;42:941-943.
82. Shahar E, Andraus J, Lerman-Sagie T, Savitzki D. Valproic acid therapy inducing absence status evolving into generalized seizures. *Pediatr Neurol*. 2002;26:402-404.
83. Wilmore LJ. Treatment of benign epilepsy syndromes throughout life. *Epilepsia*. 2001;42:6-9.
84. Wirrell EC. Natural history of absence epilepsy in children. *Can J Neurol Sci*. 2003;30:184-188.
85. Panayiotopoulos CP, Agathonikou A, Sharoqi IA, Parker APJ. Vigabatrin aggravates absences and status. *Neurology*. 1997;49:1467.
86. Hughes JR, Kaydonava Y. Long term studies on patients with absence and bilateral spike-wave complexes: 430 patients, up to 52 years follow-up. *Clin Electroencephal*. 1997;28:193-206.
87. Bartolomei F, Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C et al. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur Neurol*. 1997;37:169-175.
88. Leuven KU, Pauwels J, Monte CP, Verhelle B, Vervisch J. Frontal absences in children. *Eur J Pediatr Neurol*. 2001;5:243-251.
89. Olsson I, Campenhausen G. Social adjustment in young adults with absence epilepsies. *Epilepsia*. 1993;34:846-851.

90. Wolf P, Inoue Y. Juvenile absence epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence* (3rd ed). Eastleigh, John Libbey&Co Ltd, 2002;331-334.
91. Obeid T. Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 1994;241:487-491.
92. Sander T, Hildman T, Kretz R, Fürst R, Sailer U et al. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism. *Am J Med Genet*. 1997;74:416-421.
93. Matricardi M, Brinciotti M, Paciello F. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involed in the diagnosis and treatment. *Epilepsia*. 1991;32:672-676.
94. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involed in the diagnosis and treatment. *Epilepsia*. 1991;32:672-676.
95. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel J, Padley TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (2nd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997:2389-2400.
96. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3rd ed). Eastleigh, John Libbey&Co Ltd, 2002;335-355.
97. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol*. 1989;25:391-397.
98. Sholomo Shinnar. Febrile Seizures. In: Harvey SS, Erich HK, Lhartman A, Crawford OT (eds). *Treatment of Pediatric Neurologic Disorders*(3rd ed). Boca Raton, Taylor-Francis Group, 2005:73-78.
99. Annegers JF, Blakely SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsion in a population-based cohort. *Epilepsy Res*. 1990;5:209-216.
100. Gökyiğit A, Çalışkan A. İstanbul Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinde febril konvülziyon prevalansı. *Tıp Fak Mecmuası*. 1985;48:102-7.

101. Shinnar S, Glauser TA. Febrile Seizures. *J Child Neurol*. 2002;17:44-52.
102. Millichap JG and Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Ped Neurol*. 2006;35:165-172.
103. Shinnar S. Febrile Seizures. In: Swaiman K, Ashwal S, Ferriero DM (eds). *Pediatric Neurology Principles and Practice* (4th ed). Philadelphia, Mosby Comp, 2006:1079-1089.
104. American Academy of Pediatrics: Provisional Committee on Quality Improvement: Practice parameter. The neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 1996;97:769-775.
105. Baumann JR, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures. The AAP Practice parameter. *Ped Neurol*. 2000;23:11-17.
106. Löscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol*. 1998;342:1-13.
107. Sander JW. The Use of Antiepileptic Drugs: Principles and Practice. *Epilepsia*. 2004;45:28-34.
108. Turanlı G. Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri, Pediatri Özel Dergisi*. 2003;2:148-154.
109. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res*. 2003;53:1-17.
110. Ettore B. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *The Lancet Neurology*. 2004;3:618-21.
111. Bazil CW, Pedley TA. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26:38-52.
112. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics*. 2001;19:22.

113. Bourgeois Blaise FD. Valproate. In: Wyllie E (eds). The Treatment of Epilepsy Principles and Practice (3rd ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2001;843-53.
114. French JA, Kanner AM, Bautista J. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004;45:401–409.
115. Ramsay RE, De Toledo J. Intravenous administration of fosphenytoin: options for the management of seizures. *Neurology*. 1996;46:17-19.
116. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (7. Baskı). Ankara, Feryal Matbaacılık, 1995:2027-2054.
117. Onat F, Eşkazan E. Antipileptik ilaçlar. Bora İ. Yani N. Gürses C (eds). *Epilepsi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;595-607.
118. Scheuer ML, Van Cott AC. Antiepileptic drugs. In: Rowland LP (eds). *Current Neurologic Drugs* (2nd ed). Philadelphia, Williams and Wilkins, 1999;127-166.
119. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. (Çev. Emre M) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006:294-296.
120. Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy*. 2000;20:191-199.
121. Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology*. 1998;51:15-20.
122. Grünwald R. Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46:154-60.
123. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000;85:77-85

124. Alexis A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi'nin Çocuklarda Epilepsi. (Çev. E Eşkazan). İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2007:312-324.
125. Anderson E, Berkovic S, Dulac O. ILAE Genetics Commision Conference Report: molecular analysis of complex genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2002;43:1262-1267.
126. Jennett B. Predicting outcome after head injury. *Journal of the Royal College of Physicians*. 1975;9:231-237.
127. Ottman R. Family Studies. In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy* (3rd ed). Philadelphia, Lipponcott-Raven, 1997:177-183.
128. Lennox WG. In: Lennox MA, Lennox WG (eds). *Epilepsy and Related Disorders* (1st ed). Boston, Little, Brown and Company, 1960:532-574.
129. Andermann E, Straszac M. Family studies of epileptiform EEG abnormalities and photosensitivity in focal epilepsy. In: Akimoto H, Kazamatsuri H (eds). *Advances in Epiloptology, 13th Epilepsy International Symposium*. New York, Raven Press, 1982:105-112.
130. Bray PF, Wiser WC. Hereditary characteristics of family temporal central focal epilepsy. *Pediatrics*. 1965;36:207-211.
131. Angererers JF, Hauser WA, Anderson VE. The risk of seizure disorders among relatives of patient with childhood onset epilepsy. *Neurology*. 1982;32:174-179.
132. Hauser WA, Anderson VE. Genetics of epilepsy. In: Pedley TA, Meldrom BS (eds). *Recent advances in epilepsy* (3rd ed). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986:21-36.
133. Beck-Mannegatta G, Janz D, Hoffmeister U. Morbidity risk for seizures and epilepsy in offspring of patients with epilepsy. In: Beck-Mannegatta G, Janz D, Anderson VE, Doose H (eds). *Genetics of epilepsies*. Berlin, Springer Verlag, 1989:119-126.
134. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL, Andermann F et al. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol*. 1998;43:435-445.

135. Sato S, Ikegaki I, Asano T, Shimokawa H. Antiischemic properties of fasudil in experimental models of vasospastic angina. *Jpn J Pharmacol.* 2001;87:34-40.
136. Bao W, Hu E, Tao L, Boyce R, Mirabile R, et al. Inhibition of Rho-kinase protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2004;61:548-58.
137. Del Re DP, Miyamoto S, Brown JH. RhoA/Rho kinase up-regulate Bax to activate a mitochondrial death pathway and induce cardiomyocyte apoptosis. *J Biol Chem.* 2007;282:8069-78.
138. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Cönelius FB. Thompson & Thompson Genetics in Medicine(6th ed). London, Saunders, 2005:79-95.
139. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics 2(2nd ed). BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford, 1999:49-74.
140. MacNight ADC. Epithelial transport of potassium homeostasis. *Kidney Int.* 1977;11:391-397.
141. Giebisch G, Wang W. Potassium transport: from clearance to channels and pumps. *Kidney Int.* 1996;49:1624-31.
142. Littleton JT, Ganetzky B. Ion channels and synaptic organization: analysis of the *Drosophila* genome. *Neuron.* 2000;26:35-43.
143. Jessel TM, Kandel ER, Schwartz JH. Ion Channels. In: Jessel TM, Kandel ER (eds). *Principles of Neural Science* (4th ed). New York, McGraw-Hill, 2000:105-124.
144. Yang J, Jan YN, Jan LY. Control of rectification and permeation by residues in two distinct domains in an inward rectifier K channel. *Neuron.* 1995;14:1047-1054.
145. Nishida M, MacKinnon R. Structural Basis of Inward Rectification: Cytoplasmic Pore of the G Protein-Gated Inward Rectifier GIRK1 at 1.8 Å Resolution. *Cell.* 2002;111:957-965.

146. Matsuda H, Saigusa A, and Irisawa H. Ohmic conductance through the inwardly rectifying K channel and blocking by internal Mg²⁺. *Nature*. 1987;325:156-159.

147. Kubo Y, Adelman JP, Clapham DE, Jan LY, Karschin A, Kurachi Y, Lazdunski M, Nichols CG, Seino S, Vandenberg CA (Dec 2005). "International Union of Pharmacology. LIV. Nomenclature and molecular relationships of inwardly rectifying potassium channels". *Pharmacol Rev* 57 (4): 509–26.

148. Yoshihiro K, Adelman JP, Clapman DE, Jan LY, Karschin A et al. International Union of Pharmacology LIV. Nomenclature and Molecular Relationships of Inwardly Rectifying Potassium Channels. *Pharmacol Rev*. 2005;57:509-526.

149. Yoo D, Flagg TP, Olsen O, Raghuram V, Foskett JK et al. Assembly and trafficking of a multiprotein ROMK (Kir 1.1) channel complex by PDZ interactions. *J Biol Chem*. 2004;279:6863-6873.

150. Leonoudakis D, Conti LR, Anderson S, Radeke CM, McGuire LMM et al. Protein trafficking and anchoring complexes revealed by proteomic analysis of inward rectifier potassium channel (Kir2x)-associated proteins. *J Biol Chem*. 2004;279:22331–22346.

151. Connors NC, Adams ME, Froehner SC, and Kofuji P. The potassium channel Kir4.1 associates with the dystrophin-glycoprotein complex via alpha-syntrophin in glia. *J Biol Chem*. 2004;279:28387–28392.

152. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, Sperling MR, O'Connor MJ et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2004;58:175–183.

153. Wangemann P, Itza EM, Albrecht B, Wu T, Jabba SV et al. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med*. 2004;2:30.

154. Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, Uemura H, Sato T et al. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med*. 2002;8:466-472.

155. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350:1838-1849.
156. Alper I Dai, Mohammad Wasay. Idiopathic epilepsy of childhood and potassium ion channels. *J Pak Med Assoc*. 2007;8:415-418.
157. Isomoto S, Kondo C, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their molecular heterogeneity and function. *Jpn J Physiol*. 1997;47(1):11-39.
158. Takumi T, Ishii T, Horio Y, Morishige K, Takahashi N, Yamada M et al. A novel ATP-dependent inward rectifier potassium channel expressed predominantly in glial cells. *J Bio Chem*. 1995;270:16339-46.
159. Jan LY, Jan YN. Potassium channels and their evolving gates. *Nature*. 1994;371:119-22
160. Brew H, Gray PT, Mobbs P, and Attwell D. End feet of retinal glial cells have higher densities of ion channels that mediate K buffering. *Nature*. 1986;324:466–468.
161. Fujita A, Horio Y, Higashi K, Mouri T, Hata F et al. Specific localization of an inwardly rectifying K channel, Kir4.1, at the apical membrane of rat gastric parietal cells; its possible involvement in K recycling for the H-K pump. *J Physiol*. 2002; 540:85–92.
162. Nagelhus EA, HorioY, Inanobe A, Fujita A, Haug FM et al. Immunogold evidence suggests that coupling of K siphoning and water transport in rat retinal Müller cells is mediated by a coenrichment of Kir4.1 and AQP4 in specific membrane domains. *Glia*. 2003;26:47–54.
163. Neusch C, Rozengurt N, Jacobs RE, Lester HA, Kofuji P. Kir4.1 potassium channel subunit is crucial for oligodendrocyte development and in vivo myelination. *J Neurosci*. 2001;21:5429–5438.
164. Yang Z, Xu H, Cui N, Qu Z, Chancevalap S et al. Biophysical and molecular mechanisms underlying the modulation of heteromeric Kir4.1-Kir5.1 channels by CO₂ and pH. *J Gen Physiol*. 2000;116:33–45.

165. Kofuji P, Ceelen P, Zahs KR, Surbeck LW, Lester HA et al. Genetic inactivation of an inwardly rectifying potassium channel (Kir4.1 subunit) in mice: phenotypic impact in retina. *J Neurosci*. 2000;20:5733–5740.
166. Ferraro TN, Golden GT, Smith GG, Martin JF, Lohoff FW et al. Fine mapping of a seizure susceptibility locus on mouse chromosome 1: nomination of KCNJ10 as a causative gene. *Mamm Genome*. 2004;15:239–251.
167. Connors NC, Adams ME, Froehner SC, and Kofuji P. The potassium channel Kir4.1 associates with the dystrophin-glycoprotein complex via alpha-syntrophin in glia. *J Biol Chem*. 2004;279:28387–28392.
168. Bandulik S, Schmidt K, Bockenhauer D, Zdebik AA, Humberg E et al. The salt-wasting phenotype of EAST syndrome, a disease with multifaceted symptoms linked to the KCNJ10 K channel. *Eur J Physiol*. 2011;461:423-435.
169. Djukic B, Casper KB, Philpot BD, Chin LS, McCarthy KD. Conditional knock-out of Kir4.1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci*. 2007;27:11354-11365.
170. Orkand RK, Nicholls JG, Kuffler SW. Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J Neurophysiol*. 1966;29:788-806.
171. Chever O, Djukic B, McCarthy KD, Amzica F. Implication of Kir4.1 channel in excess potassium clearance: an in vivo study on anesthetized glial-conditional Kir4.1 knock-out mice. *J Neurosci*. 2010;30:15769-15777.
172. Ferraro TN, Golden GT, Smith GG, Martin JF, Lohoff FW et al. Fine mapping of seizure susceptibility locus on Mouse chromosome 1: nomination of KCNJ10 as a causative gene. *Mamm Genome*. 2004;15:239-51.
173. Doupnik CA, Davidson N, Lester HA. The inward rectifier potassium channel family. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;5:268-77.
174. Inanobe A, Yamada M, Fshii M, Tada Y, Satoh E et al. Clustering and enhanced activity of inwardly rectifying potassium channel Kir 4.1 by an anchoring protein. *Brj*

Chrm. 1997;272:12885-88.

175. Gerlai R. Gene targeting studies of mammalian behaviour. Is it the mutation or the background genotype? *Trends Neurosci.* 1996;19:177-81.

176. Charlier C, Singh NA, Ryan SG. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet.* 1998;18:53-5.

177. Singh NA, Charlier C, Stauffer D. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet.* 1998;18:25-9.

178. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science.* 1998;279:403-6.

179. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain.* 1999;122:817-25.

180. Noebels JL. Exploring new gene discoveries in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44:16-21

181. Scholl UI, Choi M, Liu T, Ramaekers VT, Häusler MG et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:5842-5847.

182. Nin F, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y et al. The endocochlear potential depends on two K⁺ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:1751-1756.

183. Yang Y, Liang B, Liu J, Li J, Grunnet M et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 2010;86:872-880.

184. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, Grinton BE, Phillips LF et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia.* 2004;45:467-78.

185. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005;12:245-53.

186. Burneo JG, Tellez ZJ, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systemic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res.* 2005;66:63-74.
187. Karaagac N, Yeni SN, Senocak M, Bozluolcay M, Karaali Savrun F et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia.* 1999;40:637-42.
188. Karabiber H, Yakıncı C, Durmaz Y, Kutlu O, Soylu H. Prevalence of epilepsy in 3637 children of primary school age in the province of Malatya, Turkey. *J Trop Ped* 2001;47:188-9.
189. Aydın A, Ergor A, Ergor G, Dırık E. The prevalence of epilepsy amongst children in Izmir, Turkey. *Seizure.* 2002;11:392-6.
190. Besag FMC. Childhood epilepsy in relation to mental handicap and behavioral disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43:103-131.
191. Camfield C, Camfield P. Preventable and unpreventable causes of childhood onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics.* 2007;120:52-55.
192. Doğan A, Okan M, Özdemir Ö. Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde 1995-2001 Yılları Arasında Dirençli Epilepsi Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi. 4. Uludağ Pediatri Kış Kongresi Poster Özetleri; Bursa, Türkiye;2008;249.
193. Lucarini N, Verrotti A, Napolioni V, Bosco G and Curatolo P. Genetic Polymorphisms and Idiopathic Generalized Epilepsies. *Pediatr Neurol.* 2007;37:157-164.