



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

EPİLEPTİK NÖBET ANINDA GÖZ BULGULARININ GÖRÜNTÜ VE SİNYAL İŞLEME TEKNİKLERİ KULLANARAK TESPİTİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra Zekiye GÜZEY ŞANAL

Antalya, 2020



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

EPİLEPTİK NÖBET ANINDA GÖZ BULGULARININ GÖRÜNTÜ VE SİNYAL İŞLEME TEKNİKLERİ KULLANARAK TESPİTİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra Zekiye GÜZEY ŞANAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özgür DUMAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

***Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından desteklenmiştir. (Proje No: TTU-2018-3295)***

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli danışman hocam Prof. Dr. Özgür DUMAN'a;

Her daim bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren Anabilim Dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine;

Birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hastanemizin hemşire ve yardımcı personeline;

Sonsuz yardımlarından dolayı Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nün değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Melih GÜNAY, Yrd. Doç. Dr. Taner DANIŞMAN ve Melih ÖZ'e;

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk EEG ünitesinden İlknur KARAÇ'a;

Hayatımın her aşamasında sevgi ve hoşgörüyle beni yetiştiren, kuşkusuz bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, en zor günlerimde desteğini esirgemeyen sevgili annem, babam ve ablalarıma;

Hayatıma anlam katan, sevgisi ve desteğiyle bana her zaman güç veren eşime; bu süreçte zamanından bolca aldığım, yaşama sevincim, hayatımın gerçek anlamı, güzeller güzeli kızıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra Zekiye GÜZEY ŞANAL

Ekim 2020

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağı Epilepsileri	2
2.1.1. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi	2
2.1.2. Epileptik Nöbet Tanımı	2
2.1.3. Epilepsi Tanımı	2
2.1.4. Epidemiyoloji	4
2.1.5. Patofizyoloji	4
2.1.6. Etiyoloji	5
2.1.7. Sınıflandırma	5
2.1.8. Epilepsi Tanısı	11
2.1.9. Ayırıcı Tanı	12
2.1.10. Epilepsi ve EEG	14
2.1.11. Epilepside Tedavi	15
2.2. Göz Hareketleri	15
2.2.1. Göz Hareketlerinin Mekaniği	16
2.2.2. Göz Hareketlerinin Sınıflandırılması	17
2.2.3. Epileptik Göz Hareketleri	19
2.2.3.1. Epileptik Nistagmus	19
2.2.3.2. Göz kapağı Miyoklonileri	20
2.2.3.3. Göz Kırpma	21
2.2.3.4. Oksipital Lop Nöbetlerinde Zorlu Göz Kapamalar ve Kırpmalar	22
2.2.3.5. Gözlerin Deviasyonu (Versiv/Non-versiv Deviasyon)	22
2.2.3.6. Tonik Bakış Deviasyonu	23
2.2.3.7. İktal Midriyazis ve Miyozis	23

2.2.4. Epilepside Biyoışaretleyiciler ve EEG Tabanlı Olmayan Nöbet Tespit Cihazları	24
2.2.4.1. Epilepside Biyoışaretleyiciler	24
2.2.4.2. EEG Tabanlı Olmayan Nöbet Tespit Cihazları	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Video-EEG Monitörizasyonu ile Eş Zamanlı Göz Bulgularının Tespiti	30
3.2. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	51
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT	57
9. KAYNAKLAR	60
10. EKLER	72
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEİ	Anti-Epileptik İlaç
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromiyografi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	Gama-Aminobutirik Asit
HFO	Yüksek Frekanslı Osilasyon
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
İL	İnterlökin
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
İED	İnteriktal Epileptiform Deşarj
MLF	Medial Longitudinal Fasikulus
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
NMDA	N-metil-D-aspartik Asit
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPRF	Paramedian Pontin Retiküler Formasyon
REM	Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketi)
SEEG	Stereo-elektroensefalografi
sICAM-1	Çözünebilir İntersellüler Adezyon Molekülü-1
sVCAM-1	Çözünebilir Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEM	Video-EEG Monitörizasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ILAE'nin 2017 Epilepsi Sınıflandırması	6
2.2. Retinadaki imajın foveaya uzaklığı ile görme keskinliği arasındaki ilişki	16
2.3. Sakkadik sistem	18
2.4. Göz kapağı myoklonilerinin elektrokliniğini oluşturduğu düşünülen yolakların şematik gösterimi	21
2.5. İktal ve postiktal fazda midriyazis ve miyozis gelişimi	24
3.1. VEM sırasında tasarlanan cihaz ile göz görüntülerinin elde edilmesi	31
3.2. Etiketleme yazılımı kullanılarak göze ait noktaların hassas bir şekilde etiketlenmesi	32
3.3. Göz hareketleri ve EEG verilerinin eş zamanlı değerlendirilmesi.	33

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Temel Sınıflandırması	7
2.2. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Versiyon Sınıflandırması	8
2.3. Çocuklarda görülen epilepsi dışı paroksizmal olaylar	12
4.1. Hastaların demografik, klinik ve nörolojik muayene özellikleri	35
4.2. Hastaların Kranial MRG Bulguları	36
4.3. Hastaların EEG bulguları	37
4.4. Hastaların klinik nöbet aktiviteleri	37
4.5. Hastaların EEG bulguları, klinik nöbet ve göz hareketi başlangıç zamanlarının karşılaştırılması	38
4.6. Hastaların nöbet özellikleri	39
4.7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre nöbet ve göz hareketi sürelerinin karşılaştırılması	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi beynin anormal aktivitesi sonucu ortaya çıkan, altta tetikleyici sebep bulunmayan, tekrarlayan nöbetlere denir. Epileptik nöbetlerin tespiti özellikle klinik bulgulara ve EEG monitörizasyonuna bağlı olmaktadır (1). Şu ana kadar literatürde nöbeti belirleyebilecek EEG ve klinik veriler dışında uygun laboratuvar veri veya yöntem bulunamamıştır.

Epilepsisi olan hastalarda çeşitli fizyolojik, otonomik değişiklikler olduğu; göz hareketlerinin, göz ısısının, pupil çapının, sklera kanlanması etkilediği belirtilmekle birlikte literatürde göz bulgularının detaylı incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise epilepsi hastalarının EEG monitörizasyonu sırasında geçirdikleri nöbetlerin göz ve göz hareketleri üzerine etkisini makine görme ve yapay zeka teknikleri kullanarak önce öğrenmek ve veri toplamak; sonrasındaysa nöbet anının ve hatta mümkünse öncesinin ve sonrasının otomatik olarak tespit edilmesi hedeflenmiştir. Mümkün olduğunca pupil çapı, deviye göz hareketleri, nistagmoid hareketler gibi anormal hareketler de kaydedilerek, EEG deki elektrografik bulgularla gözdeki kayıtlamaların anlamlılığının artırılması amaçlanmaktadır.

Birçok hastada özellikle kognitif etkilenmesi olan çocuklarda, mental etkilenimi olan bireylerde nöbetler net olarak belirlenememektedir. Ayrıca psikojen nöbetler, bazı nonepileptik paroksizmal olaylar epilepsiden ayırt edilememektedir. Bu amaçla birçok biyobelirteç değerlendirilmiş ancak etkin bir gösterge bulunamamıştır.

Çalışmamızın sonucunda elde edeceğimiz veriler, hastanın nöbet geçirdiğini fark ederek rutin hayatta olabilecek birtakım olumsuzluklara ve risklere karşı önlem alınmasına ve neticede hem hastanın hem de yakınlarının hayat kalitesinin iyileşmesine fırsat verecektir. Ayrıca veriler doğrultusunda, çalışmamızla mümkünse hastanın nöbet geçireceğinin önceden farkına varılabileceği verilerin de toplanması ve bu sayede hastanın nöbete yönelik önlemler alabilmesi için yardımcı olabileceği kanısındayız. İleride bu amaca yönelik geliştirilebilecek işlevsel cihazlar elde edilmesi ana hedefimizdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Epilepsileri

2.1.1. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi

Epilepsi, insanlığın başlangıcından beri var olduğu düşünülen; her çağda ve her toplumda görülebilen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2). Epilepsi sözcüğü eski Yunancada “yakalamak” ve “kavramak” anlamlarına gelen “epilambanein” kelimesinden türemiştir (3).

Epilepsinin ilk gerçek tanımı, Hipokrat tarafından yapılmıştır. Hipokrat, epilepsinin beyinden kaynaklandığını belirtmiş, kutsal hastalık anlamına gelen “sacred disease” ifadesini kullanmış ve epilepsinin diyet ve ilaç ile tedavi edilebileceğini öne sürmüştür (4).

2.1.2. Epileptik Nöbet Tanımı

Epileptik nöbet; anormal elektriksel deşarjlara bağlı olarak ortaya çıkıp motor, duyuşal, psişik ve/veya otonomik paroksizmal değişikliklere yol açan nöronların geçici disfonksiyonu olarak bilinir. Bu durumun belirtileri, kortekste tutulum alanına, bu alanın işlevine ve deşarjın diğer anatomik bölgelere yayılımına bağlı olarak değişir (5). Nöbetler, genelde EEG’de (elektroensefalografi) anormal elektriksel aktivite ile beraber anormal deşarjların morfolojisinde ve voltajında değişiklik ile karakterize olurlar (6).

2.1.3. Epilepsi Tanımı

Epilepsi; nöronların anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan, istemsiz motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren, düzenli ilaç kullanımını gerektiren ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır. Tek bir nöbet epilepsi tanısı için yeterli değildir (7–9). Akut bir hastalığın

bulgusu olarak beliren ve o hastalık ile birlikte sonlanan ya da herhangi bir uyaran olmadan sadece bir kez görülen nöbet epilepsi tanımına girmez. Epilepsi beyinde çeşitli nedenler ile meydana gelen kronik işlev bozukluğunun bir bulgusudur (10). Genetik, metabolik ya da yapısal birçok sebepten dolayı ortaya çıkabilmektedir (11).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından epilepsi; beyinde uyarılabilir duruma gelmiş bir nöron grubunun, tekrar eden anormal deşarjlarına bağlı olarak ani başlangıçlı, geçici, motor, duyuşsal, istemsiz, bilişsel bir olay ile neticelenen, beynin tamamının ya da bir kısmının fonksiyon bozukluğu şeklinde tanımlanmıştır (12).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'ne göre epilepsi, aşağıdaki koşullardan herhangi birini sağlayan bir beyin hastalığıdır.

- 24 saatten fazla ara ile en az 2 provoke edilmemiş (tetiklenmemiş) nöbet geçirmek
- Tetiklenmemiş bir nöbet ve sonraki 10 yıl içinde meydana gelen iki tetiklenmemiş nöbet sonrası genel rekürrens riskine benzer (en az % 60) başka bir nöbet olasılığı,
- Herhangi bir epilepsi sendromu tanısı almış olmak (13).

Önceki tanımlamalara göre en az 24 saat arayla iki nöbet geçiren kişi epilepsi tanısı alırken, yeni tanımlamalarda tek nöbet ile başvuran fakat ikinci nöbet geçirme olasılığı olan hastalara da epilepsi tanısı konabilir. ILAE'nin yeni tanımlamasının amacı; ikinci nöbeti beklemenin tanı atlanmasına, tanının geç konmasına ve tedavinin geç başlamasına neden olmasını engellemektir. Ayrıca yeni tanımlamada son 5 yılı ilaçsız olmak üzere en az 10 yıl nöbet geçirmemişse epilepsi tanısının ortadan kalktığı belirtilmiştir (13).

Epilepsinin tüm formlarının doğal gidişleri ve tedaviye verdikleri yanıtlar birbirinden farklıdır (14). Bu farklılık muhtemelen altta yatan sebeplerin farklı etiyolojik mekanizmalara sahip olmalarına, klinik ve patolojik özellikleri bakımından birbirinden ayrılan epilepsi sendromlarının çeşitliliğine bağlıdır (15). Dünya nüfusunun %8-10'unun hayatı boyunca bir kez nöbet geçirme riski vardır (16). Uygun antiepileptik ilaç tedavisinin seçimi, tedavi süresi ve seyir ile ilgili öngörüler epilepsi tipinin belirlenmesi ile mümkün olabilir. Epilepsiler ILAE'nin kabul ettiği son

sınıflamaya göre sınıflanır. Bu sınıflamada nöbet kliniği ve etiyoloji göz önüne alınır (10).

2.1.4. Epidemiyoloji

Dünyada epilepsisi olan yaklaşık 50 milyon insan vardır ve bunların % 75'i tıbbi hizmetlere ve tedaviye erişimi çok az olan ya da hiç olmayan, tıbbi tanı ve tedavi kaynaklarından yoksun ülkelerde yaşamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlar görünmektedir. Epilepsi prevalansı ortalama her 1000 kişide 4-10 iken; insidansı gelişmiş ülkelerde yaklaşık 50/100000, gelişmekte olan ülkelere ise 100-190/100000 civarında seyretmektedir (17).

Gelişmiş ülkelerde çocukların %6-7'si hayatları boyunca en az bir ya da daha fazla nöbet geçirmekte ve bu oranın gelişmekte olan ülkelere ise iki katı olduğu (%7-15) tahmin edilmektedir (18).

Ülkemizde Serdaroğlu ve ark. 2004 yılında yaşları 0-16 arasında değişen 4683 çocuk ile yaptıkları anket tarama çalışmasında epilepsi prevalansı %0,8 olarak bulunmuştur. Erkek cinsiyetin ve erken doğumun epilepsi gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir (19). Kızlarda hayatın ilk 5 yılında epilepsi görülme sıklığı biraz daha fazla iken, bütün yaşlar değerlendirildiğinde erkeklerde daha sık görülmektedir (20).

2.1.5. Patofizyoloji

Epilepsiye neden olduğu düşünülen birçok mekanizma öne sürülmüş ancak hücresel temeli henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Nöronal ağda inhibitör ve eksitator özellik taşıyan mekanizmalar dengeli olarak çalışmaktadır (21). Nörotransmitterler nöronlar arasında iletiyi sağlarlar. Presinaptik uçtan salgılanır ve postsinaptik uça eksitasyon ya da inhibisyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik zarın sodyuma geçirgenliğini arttırmırlar ve buna bağlı olarak hücre içi voltaj farkı oluşturarak impulsun diğer nörona iletimini sağlarlar. Aspartat, glutamat ve asetilkolin eksitator nörotransmitterlerdir. Bazı nörotransmitterler ise klor iyonlarına geçirgenliği artırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Glisin, gama-aminobutirik asit

(GABA), noradrenalin, dopamin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir (22,23). Nöbet durumunda eksitator ve inhibitör güçlerin dengesi eksitasyon lehine bozulmaktadır (21).

Bazı epileptik sendromlarda ise genetik etkenlerin rolü vardır. Örneğin; gen mutasyonları iyon kanallarında anormal fonksiyonlara yol açabilmekte ve anormal ağ bağlantılarına neden olabilmektedir (24). Tek gen epilepsilerinin büyük bir kısmı, nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (25). İyon kanallarındaki mutasyonlar inhibitör ve eksitator nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine neden olmakta; buna bağlı olarak eksitator nörotransmisyonun artmasına ya da inhibitör fonksiyonun azalmasına neden olmaktadır (26).

2.1.6. Etiyoloji

Epilepsinin etiyolojisi klinik seyir ve prognozun en önemli belirleyicisidir (27). Yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik durum ve epilepsi sendromunun tipi etiyolojide önemli rol oynar. Gelişmiş ülkelerde gelişim anomalileri, genetik, vasküler ve dejeneratif hastalıklar sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlar, parazitler, kafa travmaları etiyolojide ön sıralarda yer alır (28).

Tedavi üzerine etkileri incelenerek pek çok etiyolojik faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler yapısal, genetik, enfeksiyon, metabolik, immün ve bilinmeyen (idiyopatik) olarak etiyolojik gruplar altında toplanabilir (29).

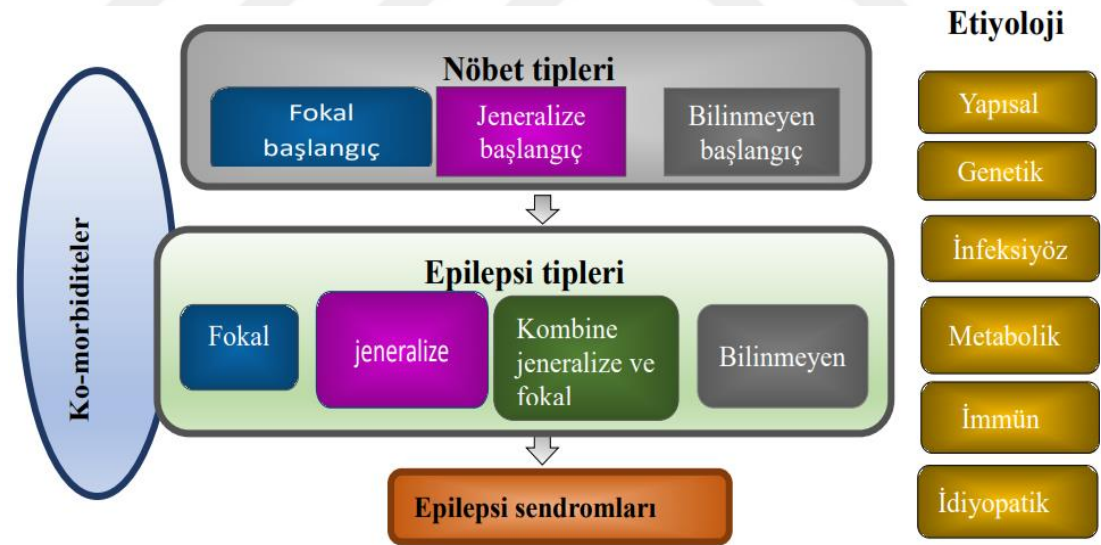
2.1.7. Sınıflandırma

Epilepsinin sınıflandırması tedavi ve prognozun belirlenmesinde oldukça katkı sağlar. ILAE, sınıflandırmaları 2017 yılında revize etmiştir. ILAE'nin yeni sınıflandırma sistemi hastalığın klinik yönlerini de vurgulamaktadır ve farklı klinik şartlarında epilepsiyi tanımlamak için tasarlanmış çok düzeyli bir sınıflandırma özelliği göstermektedir (30,31).

ILAE, epilepsileri üç seviyede sınıflandırmayı önermektedir. Bunlar nöbet tipleri, epilepsi tipleri ve epileptik sendrom şeklindedir (Şekil 2.1).

Epilepsi sınıflandırmasında başlangıç noktası nöbet tipini adlandırmaktır. Fokal, jeneralize veya bilinmeyen başlangıç olarak sınıflandırılır (29). İkinci seviye ise epilepsi tipidir. Epilepsi tipi jeneralize ve fokal epilepsilerin yanı sıra yeni isimlendirilen ‘Kombine Jeneralize ve Fokal Epilepsi’ kategorisi ve ‘Bilinmeyen’ kategorisini de içermektedir (29). Üçüncü seviye bir epilepsi sendromu tanısıdır. Epilepsi sendromu, nöbet tipleri, EEG ve görüntüleme özelliklerini içeren pek çok özellik içermektedir. Başlangıç yaşı, remisyon durumu, nöbet tetikleyicileri, günlük varyasyonları, prognoz ve yaşa bağlı özellikleri de vardır (29).

Komorbiditeler: Epilepsilerin çoğuna öğrenme, psikolojik ve davranış problemleri gibi komorbiditeler eşlik eder. Epilepsili her hasta için, etiyoloji gibi sınıflamanın her aşamasında komorbidite varlığının da göz önünde bulundurulması erken tanı ve uygun yönlendirmenin sağlanması açısından önemlidir (29).



Şekil 2.1. ILAE'nin 2017 Epilepsi Sınıflandırması (29).

Nöbet tipi sınıflaması temel ve genişletilmiş olarak ayrılmıştır. Sınıflandırma seçeneği, klinisyenin bildiği detay derecesine bağlıdır (32).

Temel sınıflandırma

Tablo 2.1. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Temel Sınıflandırması (33).

Fokal başlangıç	Jeneralize başlangıç	Bilinmeyen başlangıç
*Farkındalık (bilinç açık) /bozulmuş bilinç *Motor başlangıç/ motor olmayan başlangıç *Fokal → bilateral tonik- klonik	*Motor Tonik- klonik Diğer motor *Non-motor (absans)	*Motor Tonik- klonik Diğer motor *Non-motor (absans) *Sınıflandırılmayan

Nöbetler ilk önce başlangıç tipine göre fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıç olarak kategorize edilir. Fokal başlangıçlı nöbetler bir hemisferin sınırları içinde ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanır ve/ veya subkortikal yapılardan kaynaklanabilir. Fokal nöbet sınıflandırmasının bir sonraki aşaması, farkındalık (bilinç) düzeyine karar vermektir. Farkındalık, kendini ve çevreyi bilme olarak tanımlanabilir. Fokal nöbet sırasında bilinç bozulmamış olacaktır (33). Bunun yanında bilincin jeneralize nöbetler için bir sınıflandırıcı etken olmamasının sebebi; jeneralize nöbetlerin büyük çoğunluğunun bilinç bozukluğu veya bilinç kaybı ile birlikte görülmesidir. İstisnai olarak bazı jeneralize nöbetler sırasında bilincin kısmi tutulduğu da bilinmektedir (32).

Genişletilmiş sınıflandırma

Tablo 2.2. 2017 ILAE Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Versiyon Sınıflandırması (33).

Fokal başlangıç	Jeneralize başlangıç	Bilinmeyen başlangıç
**Farkındalık (açık bilinç)/ bozulmuş bilinç **Motor başlangıç Otomatizm Atonik Klonik Epileptik spazm Hiperkinetik Myoklonik Tonik **Non-motor başlangıç Otonom Davranışsal Emosyonel Sensöriyal Bilişsel **Fokal - bilateral tonik- klonik	**Motor Tonik- klonik Klonik Tonik Myoklonik Myoklonik-tonik-klonik Myoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar **Non-motor (absans) Tipik Atipik Myoklonik Göz kapağı myoklonisi	**Motor Tonik- klonik Epileptik spazmlar **Motor olmayan (absans) Davranışsal bozukluklar **Sınıflandırılmayan

Fokal Başlangıç

Farkındalık; genişletilmiş sınıflamanın fokal başlangıç sütunundaki birinci aşamada bilincin açık olması veya bozulmuş bilinç şeklinde belirtilmelidir. Farkındalık, kişinin hareketsiz olsa bile nöbet sırasında kendinin ve çevrenin farkında olduğu anlamına gelir (33).

Motor başlangıçlı nöbet tipleri;

Otomatizm: Koordineli, amaçsız, tekrarlayan bir motor aktivite gösterir.

Atonik: Fokal tonus kaybı olmasıdır.

Klonik: Fokal ritmik, kalıplaşmış, düzenli kasılmalara denir.

Epileptik spazm: Kolların fleksiyon veya ekstansiyon, gövdenin fleksiyon halinde kalmasıdır.

Hiperkinetik: Proksimal ve aksiyal kasların ardışık ve düzensiz hareketlerine denir. Örneğin pedal çevirme.

Myoklonik: Kısa, düzensiz fokal titremeler olarak bilinir.

Tonik: Fokal tonus artışıdır (33).

Motor olmayan başlangıçlı nöbet tipleri;

Otonom: Fokal otonomik nöbetler gastrointestinal şikayetler, sıcak veya soğuk algısı, piloereksiyon, çarpıntı, cinsel uyarılma, solunum değişiklikleridir.

Davranışsal: Hareketin durması, tutukluk ve tepkisizliği içerebilir. Birçok nöbetin başlangıcında kısa bir davranışsal tutuklama olması yaygındır.

Emosyonel: Korku, endişe, ajitasyon, öfke, paranoya, zevk, neşe, gülme veya ağlama dahil olmak üzere birçok duygusal değişiklikler ile birlikte bulunabilir.

Sensoriyel: Somatosensoriyel, koku alma, görme, işitsel, tat alma, soğuk algınlığı veya vestibüler duyular üreyebilir.

Bilişsel: Dejavu, halüsinasyonlar, yanılsamalar anormal bilişsel örneklerdendir (33).

Jeneralize Başlangıç

Jeneralize nöbetlerin sınıflandırılmasında ana alt bölüm motor nöbet tipleri ve motor olmayan (absans) nöbet tipleri olarak 2 bölüme ayrılır (33).

Motor başlangıçlı nöbet tipleri:

Tonik- klonik: Bu terim; “Grand mal” nöbet tipinin yerini almıştır. Kaslarda bilateral simetrik tonik kasılma, ardından bilateral klonik kasılmalar olmasıdır. Genellikle otonomik olayların eşlik eder (34). Bilinç; tonus artışı ve jerklerin hareketlerinden önce veya eşzamanlı olarak kaybolur.

Tonik: Jeneralize tonik nöbetler bilateral ekstremitte sertleşmesi, tonusun artması olarak kendini gösterir. Genellikle boyun sertleşmesiyle birliktedirler. Tonik aktiviteyi klonik hareketler izlemez.

Klonik: Jeneralize klonik nöbetler vücudun her iki tarafında ve genelde baş, boyun, yüz ve gövdede ekstremitelerin sürekli ritmik sarsılması ile başlar, ilerler ve sona erer.

Myoklonik: Miyoklonus, klonustan düzenli ve tekrarlı olmamakla ayrılır. Jeneralize miyoklonik nöbetler tonik veya atonik aktivite ile birlikte veya izole olarak ortaya çıkabilir.

Myoklonik-tonik-klonik: Jeneralize miyoklonik-tonik-klonik nöbetler birkaç miyoklonik jerkle başlar ve bunu tonik-klonik aktivite izler.

Myoklonik-atonik: Bir miyoklonik-atonik nöbet ekstremitelerin veya gövdenin kısa bir şekilde sarsılmasını ve ardından gevşek bir düşüşü içerir.

Atonik: Jeneralize atonik nöbette alt ekstremitte tonusu azalması veya kaybolmasına bağlı hasta kalçanın üzerine veya dizlerine doğru düşer. Aksine, tonik veya tonik-klonik nöbetler daha tipik olarak hastanın geriye doğru düşmesine neden olur.

Epileptik spazmlar: Epileptik bir spazm ani ekstansiyon, fleksiyon veya proksimal ve trunkal kasların fleksiyon-ekstansiyonu şeklinde ortaya çıkar (33).

Motor olmayan başlangıçlı nöbet tipleri (absans):

Tipik: On-yirmi saniye kadar sürebilen nöbetler olup ani başlayış ve bitişi olur. Bilinç kaybı eşlik eder. Hasta bir gün içinde birden fazla nöbet geçirebilir. Hastada eşlik eden fotosensitivite olabilir ve hiperventilasyon ile nöbetler tetiklenebilir (35).

Atipik: Atipik absanslar tipik absanslara göre daha uzun sürer, başlayış ve bitişleri belirsizdir. Bilinç tam olarak kaybolmayabilir ancak nörolojik anormalliklerin daha sık eşlik ettiği bilinmektedir. Otomatizmler tipik absansa göre daha belirgindir. Postür ve tonus daha belirgin değişiklik gösterir (35).

Miyoklonik: Bir miyoklonik absans nöbeti ritmik, üç saniyelik, miyoklonik hareketler ile beliren absans nöbeti anlamına gelir. Süre genellikle 10-60 saniye arasında değişir. Bilinç bozukluğu belirgin olmayabilir (33).

Göz kapağı miyoklonisi: Göz kapağı miyoklonisi göz kapaklarının miyoklonik hareketleri ve gözlerin yukarı doğru kaymasıdır. Sıklıkla gözlerin kapatılmasıyla veya ışıkla sonlanır (33).

Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler ise; motor nöbet veya motor olmayan nöbet şeklinde olabilir. Bu sınıflandırmanın en önemli kullanımı, başlangıcın belli olmadığı tonik-klonik nöbetler içindir. Epileptik spazmlar ve davranış tutulması, bilinmeyen başlangıçlı diğer olası nöbet tipleri de bu sınıflamaya girebilir. Bir nöbet; diğer nöbet kategorilerine alınamıyorsa ya da yetersiz bilgi mevcutsa bu sınıflandırılmaya ait olabilir (33).

2.1.8. Epilepsi Tanısı

Hastanın değerlendirilmesinde klinik tablonun epileptik nöbet olduğundan emin olunması ilk adımdır. Hastadan veya atağı gören kişiden alınan, nöbeti tetikleyen faktörler, nöbet başlangıcındaki his ve semptomlar, nöbetin süresi, nöbet semiyolojisi ve postiktal dönemi sorgulayan ayrıntılı alınan bir anamnez çok değerlidir.

Anamnez sonrasında yapılacak olan fizik muayene ve nörolojik muayene ikinci basamakta yer almaktadır (36,37). Çocuğun tüm antropometrik ölçümleri yapılmalı, ekstremité anomalileri, genital anomaliler, kulak deformiteleri, göz bulguları, hemanjiomlar, aşırı kıllı bölgeler, ciltte bulunan hipo ve hiperpigmente lekeler detaylı muayene edilmeli ve kaydedilmelidir. Çocuğun bilişsel ve sosyal gelişimi, kaba- ince motor davranışları, refleksleri, serebral bulguları, yürüme ve konuşma anormallikleri incelenmelidir (38).

Üçüncü basamakta; laboratuvar bulguları, nöro-görüntüleme ve elektroensefalografi (EEG) vardır. EEG; nöbet olduğu düşünülen her hastada çekilmelidir. Nöbetin tipini ve prognozunu belirlemede büyük rolü vardır. Video-EEG paroksizmal olaylar ile epilepsi ayırımında önemli bilgiler verir. Yapısal nedenleri ortaya çıkarmak için nöro-görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Bunlardan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir (39). Laboratuvar testlerinden de tanıyı destekleme ve ayırıcı tanı açısından yararlanılmaktadır (36,37).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Epilepsi tanısı koyarken hastaların kronik bir hastalık tanısı aldığı düşünölmeli; bu tanının hasta açısından psikolojik, sosyolojik, ekonomik ve toplumsal etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların yanlış tanı almaması için tüm basamaklar dikkatli incelenmelidir. Ayırıcı tanıda non-epileptik paroksizmal olaylar ilk sıralarda yer almaktadır (40).

Tablo 2.3. Çocuklarda görölen epilepsi dışı paroksizmal olaylar (41)

Yenidoğan Dönemi	Süt Çocuğu ve Okul Öncesi	Okul Çocukları ve Adolesanlar
1) Asfiktik olaylar 2) Selim yenidoğan uyku myoklonisi 3) Hiperpleksi	1) Katılma nöbeti Palid katılma nöbeti Siyanotik katılma nöbeti 2) Selim paroksizmal vertigo 3) Selim paradoksal tortikollis 4) Siklik kusma 5) Mastürbasyon 6) Gece terörü 7) Uyurgezerlik 8) Narkolepsi / katapleksi	1) Senkop Vazovagal senkop Kardiyopulmoner senkop Serebrovasküler senkop Ortostatik hipotansiyon 2) Hareket bozuklukları Tik Paroksizmal koreatetoz 3) Migren 4) Alternan hemipleji 5) Psikojenik nöbet

Senkop hızlı başlangıç gösteren, kısa sürede spontan tam iyileşme ile karakterize, global serebral hipoperfüzyona bağlı geçici bilinç kaybı olarak bilinir. Pediatrik hastalarda geçici bilinç kaybının nadir ancak önemli nedenleri olarak kabul edilen epilepsi ve psikojenik psödosenkop, mutlaka senkoptan ayırdedilmelidir (42).

Katılma nöbeti ise çocukluk çağında sık görölen, epileptik olmayan, prognozu iyi seyreden paroksizmal bir hastalıktır (43). Katılma nöbetleri siyanotik, soluk ve mikst tip nöbet olmak üzere üç tipte sınıflandırılmaktadır. Katılma nöbetleri senkopun bir tipi olup, otonom sinir sisteminin fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünölmektedir (44).

REM (rapid eye movement) uyku bozuklukları; rüya sırasında görölen motor ve davranışsal değişikliklerle belirgindir. Bu dönemde görölen gülme, konuşma,

inleme, tekmeleme gibi motor ve davranışsal hareketler epileptik nöbetler ile karışabilmektedir (45).

Gece teröründe ise çocuk uyuduktan yaklaşık 1,5-2 saat sonra korku ile uyanır. Halüsinasyonlar belirgindir. Bu sürede ailesini tanımaz. Bir kaç dakika sonra kendine gelir, olanları hatırlamaz. Olay dış uyaranlardan ve gündüz yaşanan olaylardan bağımsızdır. Okul çağlarına doğru kaybolur. Özellikle frontal lob epilepsisinden ayırmak gerekir (46). Parasomniyalar da gece uykusunun 1/3 'lük ilk kısmında olan istemsiz hareketleri içeren uyku bozukluklarıdır. Epileptik nöbetlerle en sık karışan uyku bozuklukları parasomniyalardır (47).

Psikojenik non-epileptik krizler genellikle ergenlik döneminde görülmeye başlar. Geçmiş hatırlama, duygular, tarih, mekanlar, kişiler gibi tetikleyici etmenlerle ortaya çıkan hareket bozukluğudur. Uzun bir uyarılara yanıtsızlık sonrası el ve ayaklarda senkronize olmayan tonus kaybı ile seyreder. Sıklıkla düşme esnasında yaralanma olmaz. Nöbet tipleri birbiri ile uyumsuzdur. Epileptik nöbetlerin aksine genellikle gözler kapalıdır. İdrar ve gayta kaçırma gözlenmez. Bazı hastalar da ikincil kazanç amacı ile nöbeti taklit edebilirler (47).

Migren çocukluk çağında en sık görülen paroksizmal nörolojik hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da; damarsal, hormonal, kimyasal ve nöronal teoriler üzerinde durulmaktadır. Komplike migren; baş ağrısı sırasında geçici nörolojik bulguların eşlik etmesidir. Epilepsi ve migren hastalıklarının her ikisinde de mide bulantısı, baş ağrısı, tinnitus, görsel belirtiler, uykuya eğilim gibi ortak görülebilen semptomlar hekimleri bu iki tanı arasında bırakabilmektedir. Bazı migren hastalarında özellikle oksipital lob alanlarında EEG de anormal bulgular gözlenmiştir (47).

Mastürbasyon, çocuğun kendi kendine uyarıcı haz davranışları olarak tanımlanmaktadır. Görülme yaşı genelde 3 ay-5 yaş arasında, her iki cinsiyette olabilmekle birlikte kızlarda daha sık izlenmektedir. Bir kaç dakika sürer, müdahale ile kesilebilir. Günde 15-20 kez tekrarlayabilir. Bu hastalarda en önemli ayırıcı tanı epilepsidir. Video-EEG öyküsü şüphede kalınan hastalarda mutlaka epilepsi tanısını ekarte etmek için gereklidir (47).

Tikler tekrarlayıcı, engellenebilen, dönem dönem ya da sürekli olabilen, bir ya da birden çok kas grubunu etkileyen, istemli olarak kısa bir süre de olsa kontrol edilebilen hareketler olarak adlandırılır. Motor kısmı epileptik nöbetlerle ayırt edilmelidir. Tikler; nöbet gibi epizodik değildir, gün içinde birçok kez tekrarlayabilirler (47).

Çocuklarda tanı hataları sık yapılmaktadır. İlk atakla gelen çocuk hastaların 1/4'ünde yanlışlıkla epileptik nöbet tanısı konmuş, epilepsisi olan çocukların 1/3'ünde ise tanı atlanmıştır. Nöbet semiyolojisi ile ilgili tanı koydurucu yeterli bilgi elde edilemediğinde epilepsi nöbeti tanısı konmamalıdır. Bu yaklaşım EEG ve diğer yöntemlerle epilepsi ile ilişkili olabilecek bulgular saptansa da sürdürülmelidir. Çünkü epilepsi tanısının şüpheli kaldığı durumlarda hekim tercihini epilepsi yönünde kullandığında gereksiz yere ilaç kullanımına ve yaşam biçiminin önemli oranda değişmesine neden olabilecek, aynı zamanda ciddi bazı hastalıkların tanısı da atlanabilecektir. Böyle bir durumda hasta ve yakınlarını bilgilendirmek, sonraki nöbetler için eğitilerek tanıyı zamanla doğrulamak en uygun yol görünmektedir (39).

2.1.10. Epilepsi ve EEG

Elektroensefalografi (EEG), epilepsilerin tanı ve tedavisindeki en önemli inceleme yöntemidir. Beynin elektriksel aktivitesi saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilip değerlendirilir. Sinyal akışı kortikal piramidal hücrelerin postsinaptik potansiyellerinden kaynaklanmaktadır. Zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. EEG zemin aktivitesi postiktal dönem dışında idiyopatik epilepsilerde normaldir, yavaşlama semptomatik epilepsiyi düşündürür. Epileptiform deşarjlar fokal, lateralize ve jeneralize olabilir. Her EEG anomalisinin epilepsi ile eşdeğer olmadığı ve normal bir EEG'nin de epilepsiyi dışlamayacağı unutulmamalıdır (48).

Rutin bir EEG çekimi ortalama 30 dakika sürmelidir. İdeal olan her EEG kaydı uyanıklık-uyku-uyanıklık biyolojik döngüsünü içermelidir. Hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi epileptik odağı aktif hale getirebilecek yöntemlerin de uygulanması önerilir. Mümkünse video-EEG monitörizasyonu da uygulanmalıdır (48,49).

Video-EEG monitörizasyon (VEM), nöbet aktivitesinin epileptik olduğunu belirlemekte büyük rol oynar. Ayrıca nöbetin tipini sınıflamada ve nöbet aktivitesini kontrol altına alacak uygun tedavi protokolünü belirlemede yardımcı olur. İktal EEG kaydının sensitivitesi ve spesifitesi, interiktal EEG'den daha üstün tanı aracı olmasını sağlamaktadır. Video-EEG monitörizasyon, nöbetlerin iktal semiyolojisinin açık şekilde gözlemlenmesini sağlamaktadır (50).

2.1.11. Epilepside Tedavi

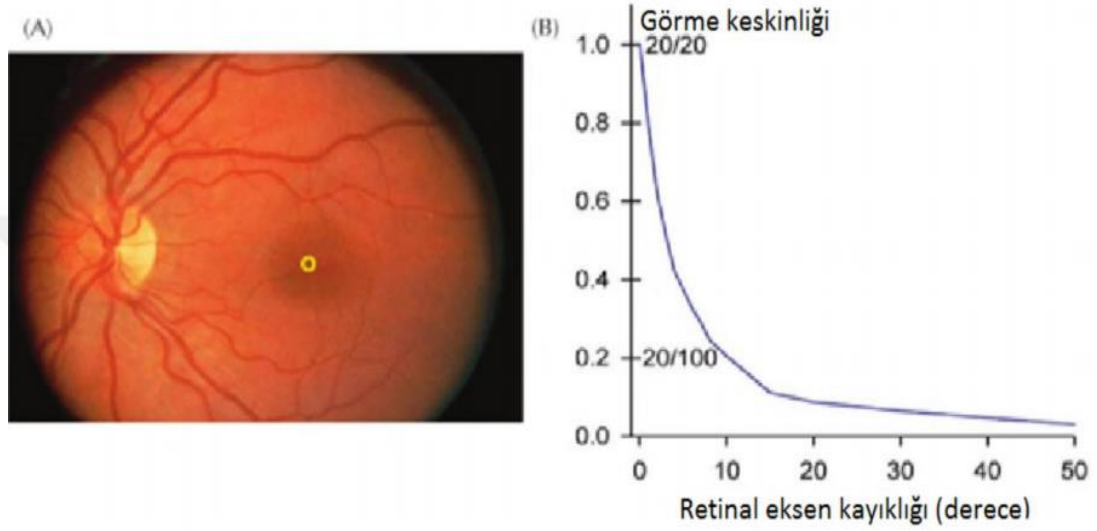
Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü ilaç tedavisi oluşturur. Nöbetlerin %70-90'ı antiepileptik ilaç tedavisiyle kontrol altına alınabilmektedir (51).

İlaç tercihinde en önemli rol; öykünündür. Nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme yöntemleri de ilaç seçiminde yardımcıdır. Ancak pratikte her konvülsiyonu sınıflandırmak mümkün değildir. İlaç seçiminde nöbetin tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti, mental durumu, eşlik eden hastalıkları (obezite, kilo kaybı, davranış bozuklukları, öğrenme güçlükleri, salya akması gibi), ailenin sosyoekonomik durumu ve ilacın maliyeti, ulaşılabilirliği, kullanım koşulları göz önünde bulundurulmalıdır (52).

2.2. Göz Hareketleri

Görsel uyaranlar canlıların gıda bulabilmesi ve tehlikeden kaçabilmesi, çevresinde olanlara doğru ve hızlı tepki verebilmesi için oldukça önemlidir ve de hayati değere sahiptir. Bir canlının görme alanının geniş olması; bu nedenle hayatta kalma olasılığını arttırmaktadır. Ancak beyinde tüm görme alanındaki uyaranları yüksek çözünürlükte işleyebilecek nöronal alt yapı mevcut değildir (53). Her canlı türü, bu uyaranları kendi ihtiyacına göre işleyebilecek mekanizmaya sahiptir. İnsanlardaki mekanizma ise; hedef objeyi görüntünün en net olduğu ve fotoreseptörlerin en yoğun olduğu retinanın merkezine (fovea) düşürmeye çalışır. Görüntü foveadan uzaklaştıkça netliği de azalır. Fovea merkezinin 2-3° periferinde görme keskinliği yaklaşık %50 oranında azalmaktadır (54) (Şekil 2.2). Bu sebeple santral sinir sisteminin değişik bölgeleri tarafından kontrol edilen göz hareketlerinin

temel amacı hedef objenin görüntüsünün foveaya düşmesi ve burada kalmasını sağlayarak en net görüntüyü elde etmektir. Ancak tüm duyuşal sistemler gibi, görme sistemi de devamlı bir uyarana alışacağından, retinada uyarının uzun süre sabit kalması da vizyon netliğinde düşmeye yol açacaktır. Bu nedenle fiksasyon sırasında bile görme keskinliğini yüksek tutmak için küçük göz hareketleri yapılmaktadır (55).



Şekil 2.2. Retinadaki imajın foveaya uzaklığı ile görme keskinliği arasındaki ilişki.

A: Foveanın retinadaki görünümü, **B:** İmajın foveaya uzaklığı ile görme keskinliği grafiği (Jacobs ve ark. 1979'dan uyarlanmıştır) (54).

2.2.1. Göz Hareketlerinin Mekaniği

Göz küresini çevresini saran visküz doku, göz hareketleri için mekanik bir engeldir. Gözlerin hareket edebilmek için öncelikle bu elastik çekme kuvvetini yenmesi gerekmektedir. Örneğin; hızlı göz hareketlerinden sakkadlarda; ekstra oküler kasların hareketi için gerekli kontraksiyonu oklümotor nöronlardan kaynaklanan fazik nöral aktivite, "vuru (pulse)" uyarını sağlar. Göz yeni konumuna ulaştığında gözü nötral pozisyonuna çekmek isteyen elastik güçlere direnerek bu konumda kalmasını sağlayan ise "basamak (step)" uyarıdır (56). Sakkadların dışında, hız ve pozisyon komponentleri diğer tüm göz hareketleri için de geçerlidir. Daha yavaş göz hareketleri (yumuşak takip, vestibüler ya da optokinetik refleksin yavaş fazı ya da verjans gibi)

için deşarj gerçekteştiğinde oluşan fazik artış, sakkadlar için gerekenden daha azdır (57).

2.2.2. Göz Hareketlerinin Sınıflandırılması

Göz hareketleri ile görsel uyarılar foveaya taşınır ve burada fiksasyonu sağlanır. Göz hareketleri; göz kasları, oküler motor sinirler ve çekirdekler, serebral korteks, serebellum ve vestibüler yapılar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

Oküler motor sistem; infranükleer, nükleer, internükleer ve supranükleer olmak üzere 4 ana anatomik bölüme ayrılır. İternükleer yapılar; okülomotor, trohlear, abducens ve vestibüler nükleuslar arasındaki anatomik bağlantılardan oluşur ve medial longitudinal fasikulus (MLF) olarak adlandırılır. Supranükleer yapılar ise kortikal merkezler ve beyin sapına inen yollardan oluşmaktadır.

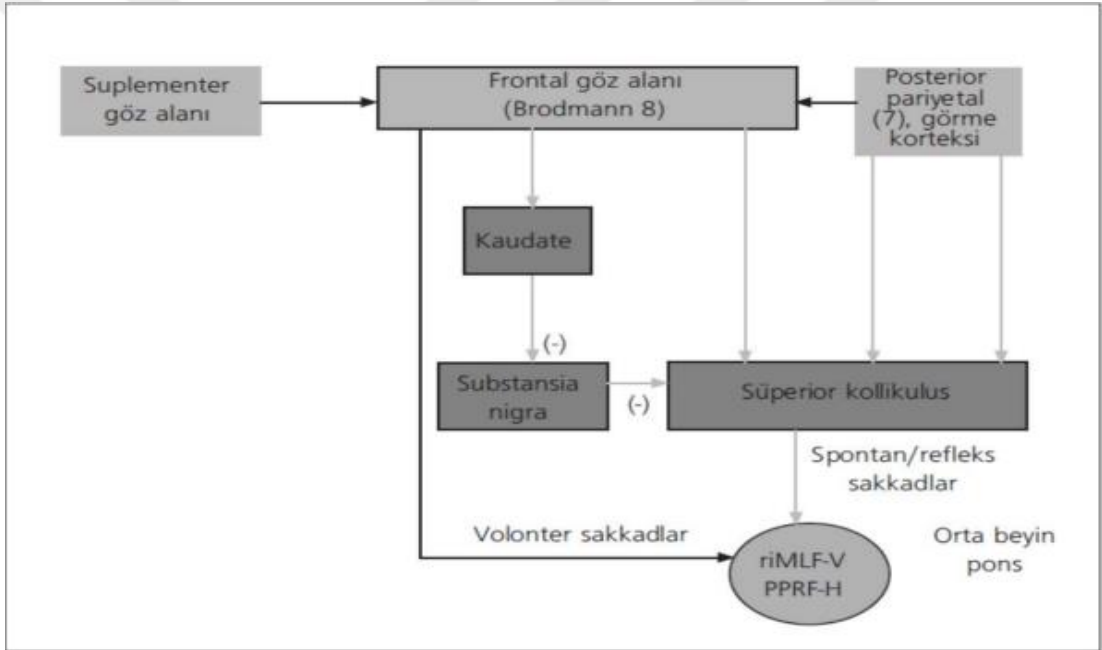
Binoküler görme teorisi yaklaşık bir buçuk asır önce ilk kez Ewald Hering tarafından bahsedilmiştir. Hering her iki gözün aynı uyaran tarafından aynı anda hareket ettirildiğini ve bunun bir at arabasındaki iki atın bir sürücü tarafından yönlendirilmesine benzediğini ifade etmiş, böylece iki gözün tek bir organ gibi kontrol edildiğini belirtmiştir. Bu teori hala kabul görmektedir; gözler supranükleer yapılar tarafından mükemmel biçimde hareket ettirilmektedir.

Gözler imgeleri foveada tutmak için hareket ederler. Bu işlem için çeşitli göz hareketleri yapılmaktadır. Eğer gözler konjuge olarak aynı yönde hareket ediyorsa bu harekete versiyon hareketi denmektedir. Versiyonel hareketler; hızlı göz hareketleri (sakkadlar) ve yavaş izleme (smooth pursuit) göz hareketleri, vestibulo-oküler hareketler ve optokinetik hareketler olarak sınıflandırılabilir.

Eğer gözler aynı anda zıt yönlerde hareket ediyorsa verjans göz hareketlerinden söz edilir; bunlar diverjans ve konverjans hareketleridir (58).

Sakkadlar istemli, spontan ve refleks olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca nistagmusun hızlı fazında ve REM uykusunda görülen hızlı göz hareketleri de sakkad olarak adlandırılır. Sakkadların yönetildiği kortikal merkezler; frontal göz alanı (Brodmann 8), suplamenter göz alanı, dorsolateral prefrontal korteks ve lateral intrapariyetal alanlardır. Bu merkezlerden çıkan yollar beyin sapındaki paramedian

pontin retiküler formasyon (PPRF), superior kollikulus ve serebelluma ulaşır. Frontal göz alanı istemli sakkadların, pariyetal göz alanı ise refleks sakkadların başlatılmasını yönetir. Suplementer göz alanı ise sakkadların motor programlanmasında rol almaktadır. PPRF, horizontal göz hareketlerinin beyin sapındaki merkezidir ve frontal göz alanından afferent uyarı alır. İnen yollar kapsula internanın anterior kolundan geçerek serebral pedinkül yoluyla orta beyine ulaşır ve çapraz yaparak PPRF’de sonlanır. Vertikal göz hareketleri ise; orta beyinde yer alan MLF’in rostral interstiyel nükleusu aracılığıyla yapılır. Bu çekirdek doğrudan frontal göz alanından impuls alır, ancak büyük ölçüde PPRF ’den gelen impulslarla kontrol edilmektedir(58). Şekil 2.3’de sakkadik sistemin şematize edilmiş hali gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Sakkadik sistem (Glaser 1990’dan uyarlanmıştır). riMLF-V: Rostral interstisyel medial longitudinal fasikülüs-vertikal, PPRF-H: Paramedian pontin retiküler formasyon-horizontal (58).

Santral sinir sistemini tutan çeşitli hastalıklarda, lezyonun yerleşim yerine bağlı olarak göz hareket bozuklukları gözlenebilir (58).

2.2.3. Epileptik Göz Hareketleri

Pupil reaktivitesi kritik öneme sahiptir. Ani ortaya çıkan anizokori, tek taraflı reaksiyon vermeyen dilate pupil; transtentoryal herniasyon bulgusu olup nöbetle birlikte kontralateral hemipleji ve bilinç kaybı ile seyredebilir. İlaç etkisine bağlı her iki gözde miyozis veya midriyazis olabilir. Gözlerin tonik deviasyonu iktal bir durumu gösterebilir ve patolojiyi lokalize edebilir. Nistagmus fenitoin veya karbamazepin intoksikasyonlarında görülebilir. Anormal görme alanı testi görme yollarındaki bir patolojiyi lokalize edebilir. Korneal refleks trigeminal ve fasiyal sinirleri test eder. Pupillerde midriyazis trisiklik antidepresan, miyozis ise organik fosfor zehirlenmesi veya opiat kullanımını gösterebilir.

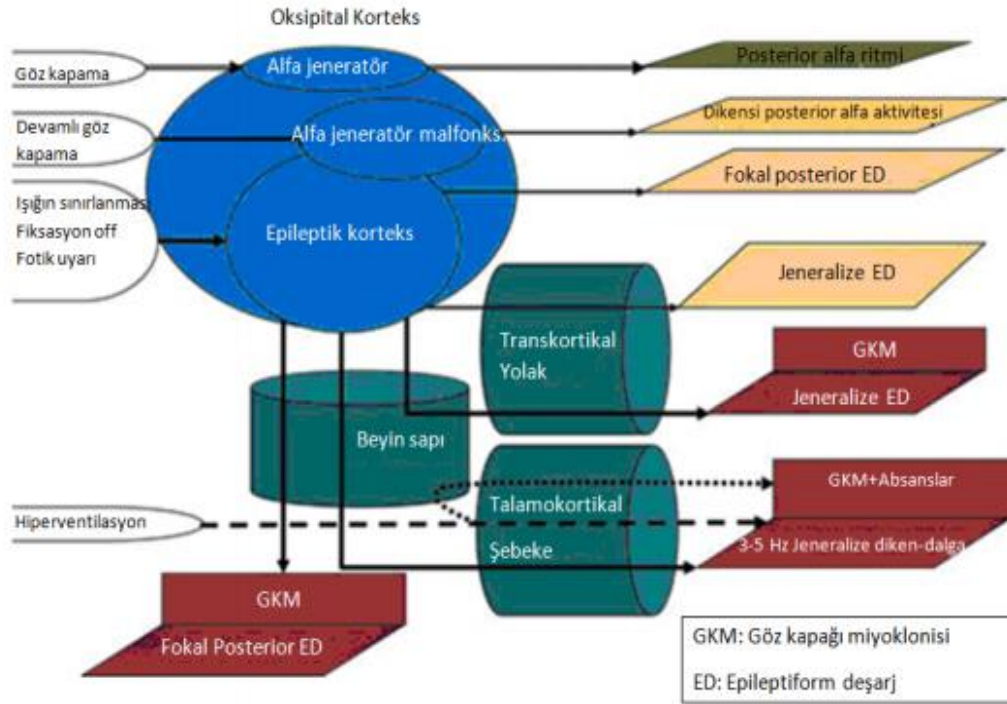
Göz dibi bakısında optik sinirde papilödem artmış kafa içi basıncı düşündürür. Vestibüler sistem bakısı için taş bebek (okulosefalik) refleksi ve anormal bulunursa okulovestibüler (kalorik) refleksler kontrol edilmelidir. Anormal okulosefalik refleks barbiturat zehirlenmesinde ve beyin sapı tegmentum lezyonlarında görülür. Anormal okulovestibüler refleks, lezyonu beyin sapına veya serebral hemisferlere lokalize eder. Normal refleks psikojen nöbetlerde görülmektedir (59).

2.2.3.1. Epileptik Nistagmus

Epileptik nöbetler sırasında ortaya çıkan hızlı, tekrarlayan göz hareketleri ile karakterize nadir bir iktal fenomendir. Santral kaynaklı göz hareket bozuklukları içinde; silkintili (jerk), pandüler, rotatuvar, disosiye veya mikst formlarda nistagmus görülebilir. Silkintili nistagmusun yavaş ve hızlı fazları vardır. Pandüler nistagmus simetrik sinüzoidal osilasyonlardan oluşur. Nistagmus 2 gözde simetrik değilse, disosiye form olarak adlandırılır. Ayrıca tahterevalli (seesaw) ve konverjans-retraksiyon nistagmusu gibi farklı nistagmus örnekleri de santral olaylarda görülebilir (60–65).

2.2.3.2. Göz Kapağı Miyoklonileri

Göz kapağı miyoklonisi genellikle EEG deşarjları ile birlikte görülür ve tekrarlayıcı, sıklıkla ritmik, hızlı (3-6 Hz) küçük ya da geniş göz kapağı sıçramaları şeklindedir. Göz kapağı sıçramalarının şiddeti, sayısı ve amplitüdü aynı hasta için bile değişken seyreder. Tipik olarak göz kapakları tonik eş zamanlı kasılır ve gözler, başlangıçta açık ya da kapalı olmasından bağımsız olarak yarı açık pozisyonda görülür. Göz kürelerinin dikey sıçraması ve yukarı deviasyonu, göz kapağı sıçramaları ile eş zamanlıdır. Ayrıca baş ya da gözlerde lateral deviasyon da olabilir. Göz kapağı miyoklonilerine ekstremitelerde sıçramalar eşlik edebilir (66). Nadiren göz kapakları ve baştaki tonik komponent klonik komponentten daha ön planda olabilir. Tipik absans nöbetlerindeki geliş güzel, gözler karşıya bakar pozisyonadaki ritmik göz kapamalarından ya da cılız göz kapağı titremelerinden farklıdır (66). Oksipital kortekse ulaşan uyarı (göz kapama, aralıklı fotik uyarı ya da görsel girdi kaybı gibi), ‘superior colliculus’ ya da pretektal alanlar aracılığıyla ulaşarak beyin sapını tetikleyebilecek kadar kuvvetli ise klinikte gördüğümüz göz kapağı miyoklonileri oluşabilir. Eğer beyin sapını tetikleyemez ise yalnızca elektrofizyolojik olarak EEG’de posterior paroksizmal epileptiform aktiviteler olarak gözlenebilirler. Posterior da oluşan epileptiform deşarjlar yeterince geniş ise veya transkortikal yollar senkronize olur ise jeneralize epileptiform deşarjlar görülebilir. Jeneralize epileptiform deşarjların yayılımı ve klinik absans nöbetlerinin oluşumunda bu yolağın rol aldığı düşünülmektedir (67–70).



Şekil 2.4. Göz kapağı myoklonilerinin elektrokliniğini oluşturduğu düşünülen yolların şematik gösterimi (71).

2.2.3.3. Göz Kırpma

Göz kırpmalar; refleks, spontan veya istemli olabilir. Gerek istemli gerekse spontan göz kırpmalar yüksek derecede stereotipik kinematik özellik gösterirler. Bir dakikada, toplam 200-400 ms sürer ve pupil bunun 100-150 ms süresince tamamen örtülür (72). Geçici kuruluk veya çok küçük irritasyonlara karşı, korneanın mekanik olarak korunması için sürekli göz kırılır. Spontan göz kırpma doğumda yoktur, çocuklukta artar ve erişkinde sabit kalır (73,74). Göz kırpma sayısı ile dopaminerjik düzey arasında gösterilen ilişkinin yanı sıra, serotonerjik bir etki de olduğu düşünülmektedir (73). Göz kırpmanın istemli olarak inhibisyonu sırasında, normal göz kırpmaya göre, sağ ve sol orbitofrontal alanlarda daha fazla aktivite artışı, santral orbitofrontal alanda ise aktivite azalması gözlenmiş ve göz kırpma sayısının kontrolünün bu lateral orbitofrontal alanlarda olabileceği, santral orbitofrontal alanın ise lateral alanlar ile koaktivasyon gösterdiği düşünülmektedir (75).

2.2.3.4. Oksipital Lob Nöbetlerinde Zorlu Göz Kapamalar ve Kırpmalar

Zorlu göz kapamalar ve göz kırpmalar hem idiyopatik hem semptomatik parsiyel oksipital lob nöbetlerinde görülebilen klinik bir bulgudur. Bu erken iktal bir işaret olabilir ve zorlu niteliği ile diğer fokal nöbetlerde görülen alışılmış göz kırpmalardan ayırt edilebilir. Genellikle görsel halüsinasyon fazından sonra gelirler ve bu aşamada bilinç bozulmuştur, ardından gelecek sekonder jeneralize nöbetin uyarıcısı olabilir (66).

2.2.3.5. Gözlerin Deviasyonu (Versiv/Non-versiv Deviasyon)

Versiyon, tonik-klonik zorlu ve gözün istemsiz olarak başla beraber dönmesi, boynun ekstansiyon yapması ya da sürekli ve doğal olmayan baş dönmesinin sıklıkla aynı tarafa olan konjuge sakkadik göz hareketleri ile birlikte görülmesidir. Non-versiyon ise göz ve/veya başın bir tarafa doğru kuvvetli olmayan ve istemli gibi görünen, 2 saniyeden uzun, 60 saniyeden kısa süren başın doğal pozisyonundan 30 derecelik deviasyonudur. Nöbetin erken döneminde (nöbet başlangıcından itibaren yaklaşık 10 sn içinde) ilk baş hareketi genelde non-versiftir ve ipsilateral hemisferi işaret eder. Versiv baş deviasyonu, jeneralizasyondan hemen önce olur, 5 saniyeden uzun sürer, kontrlateral hemisferi işaret eder, frontal göz alanlarının (Brodmann'ın 6.-8. alanı) uyarılması ile gelişebildiği gibi, oksipital göz alanının (Brodmann'ın 19. alanı) uyarılması ile de ortaya çıkabilmektedir (76–78). Wyllie ve arkadaşları, 37 kişide 74 nöbette baş ve göz hareketlerini izlemişler ve zorlu, istemsiz versiyonun lateralizasyon için önemli olduğu ve genelde kontrlateral hemisfer bulgusu verdiğini saptamışlardır. Yapılan çalışmalara göre zorlu versiyon tonik-klonik nöbetten hemen önce olduyorsa, boyun ekstansiyonu ile birlikte ise jeneralize tonik klonik nöbetin sonunda (geç), ipsiversiyon olduyorsa lateralizasyon için güvenilirdir. Kontralateral versiyonun mekanizması düşünüldüğünde odak frontal göz alanı ve presantral girusun ön alanları (Brodmann'ın 6.-8. alanları) olmaktadır (79).

2.2.3.6. Tonik Bakış Deviasyonu

Tonik bakış deviasyonu, belli bir pozisyonda gözlerin sürekli deviasyon göstermesi halidir. Bu durum horizontal ya da vertikal olabilir.

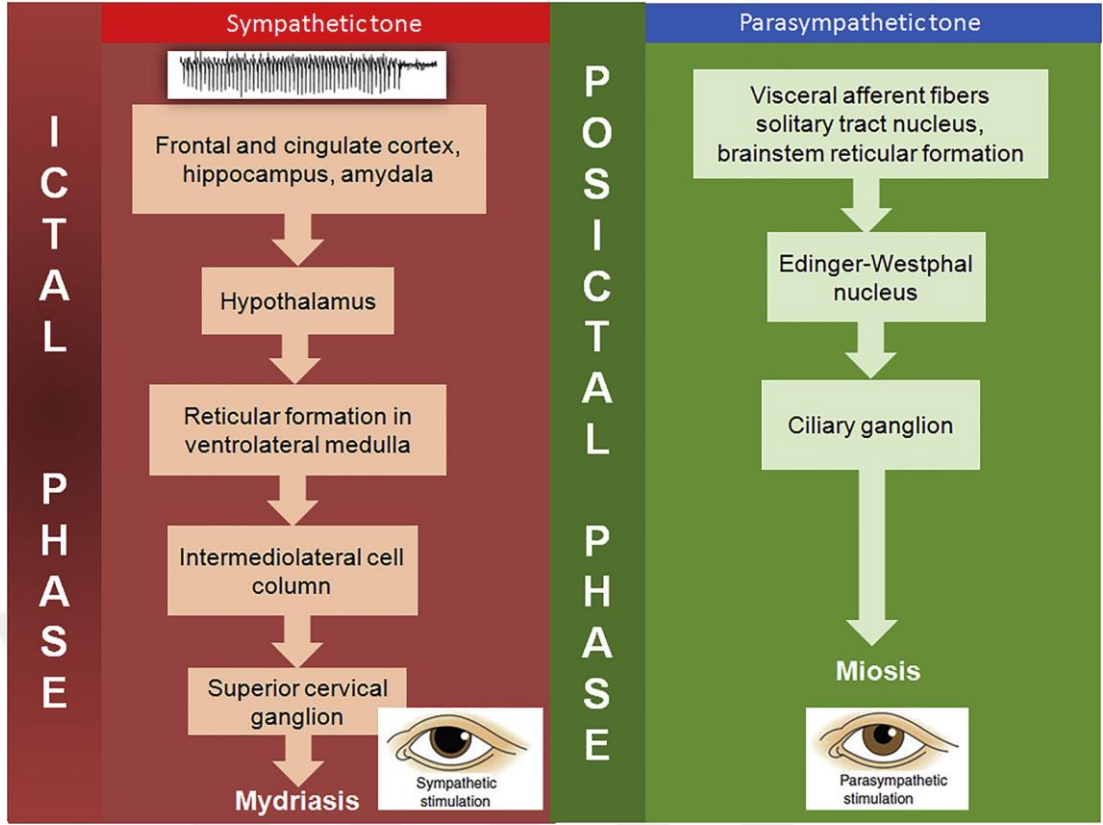
Horizontal deviasyon; aynı taraf akut serebral hemisfer ya da karşı taraf pons lezyonlarında tonik konjuge bakış deviasyonu görülebilir. Epileptik olgularda frontal göz alanının uyarılması (irritasyonu) ile de gözlerin karşı tarafa deviasyonu ortaya çıkabilir. Vertikal deviasyon ise; yukarı ya da aşağı olabilir. Yukarı deviasyon, postensefalitik parkinsonizm, vasküler hastalıklar ve fenotiyazin gibi ilaçlara bağlı olarak gelişen okülojirik krizlerde ortaya çıkar. Aşağı deviasyon ise hidrocefali, metabolik ensefalopati veya talamik kanama sonucu sık gelişir (80).

2.2.3.7. İktal Midriyazis ve Miyozis

İktal pupiller değişiklikler yaygın olarak gözlemlenmektedir; bilateral midriyazis sıklıkla jeneralize tonik nöbetler sırasında görülür fakat aynı zamanda kompleks parsiyel nöbetler sırasında da ortaya çıkabilir (81).

“Pupiller hippus” terimi, pupillerin spontan bilateral senkron ritmik daralması ve dilatasyonunu ifade eder. Epileptik pupiller hippus altında yatan patofizyoloji net bilinmemektedir. Pupiller ikili innervasyon ile uyarılır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, irisin radyal kaslarının kasılmasına neden olarak, midriyazis ile sonuçlanır. Duygusal heyecan veya iktal epileptik deşarjlar; merkezi sinir sistemindeki sempatik yolların aktivasyonuna yol açarak, beyin sapı nöronları aracılığıyla spinal kordun intermediolateral kolonundaki preganglionik nöronların uyarılmasına bağlı pupiller dilatasyona yol açabilir. Parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu ise irisin sirküler kaslarının kasılmasına ve miyozise neden olur (82).

Bazı yazarlar pupiller hippusun; sempatik aktivasyonu (iktal faz) takip eden parasempatik tonusun yeniden dengelenmesi veya artması (postiktal faz) şeklindeki sıklık periyotlara bağlı olabileceğini öne sürmektedir (Şekil 2.5) (83).



Şekil 2.5. İktal ve postiktal fazda midriazis ve myozis gelişimi (83).

2.2.4. Epilepside Biyoışaretleyiciler ve EEG Tabanlı Olmayan Nöbet Tespit Cihazları

2.2.4.1. Epilepside Biyoışaretleyiciler

Biyoışaretleyici, normal veya patolojik bir biyolojik sürecin objektif olarak ölçülebilen bir özelliği olarak tanımlanır. Epileptogenez bağlamında moleküler biyoışaretleyiciler epileptojenik bir hadise sonrasında kronik spontan nöbetler geliştirme riski yüksek hastaları belirlemekte yardımcı olabilir. Ayrıca nöropatolojik olarak hasarlanmış, epileptojenik potansiyele sahip dokunun varlığını, tipini ve şiddetini gösterecek biyoışaretleyiciler çok değerli olacaktır. Epileptogenezden spontan epileptik bir duruma geçişin ve ilişkili artmış nöbet eğiliminin semiyolojik olarak açığa çıkışının değerlendirilmesinde; nöbet eşiğindeki dinamik değişimleri gösteren moleküler biyoışaretleyiciler büyük öneme sahip olacaktır. Epilepsi gelişimini gösterecek moleküler biyoışaretleyiciler epileptojenik süreci sekteye

uğratacak veya tamamen durduracak ya da epilepsi gelişimindeki son aşamayı nöbet eşiğini yükselterek önleyecek ilaçların/girişimlerin monitörize edilmesinde ve sonuçlarının öngörülmesinde kullanılacaktır. Klinik çalışmalarda sonlanım noktası olarak kullanılan spontan nöbet gelişiminin göstergesi olacak biyoişaretleyiciler, spontan nöbet gelişimi için beklenmesini ortadan kaldırarak zaman kazandıracaktır (84).

Potansiyel biyoişaretleyiciler 3 grupta toplanabilir: Görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik yöntemler ve kan veya BOS'ta ölçülebilen maddeler. Son yıllarda, görüntüleme yöntemlerinden manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile astrositler ve nöroenflamasyon görüntülenmektedir ve bu yöntemler epileptogenez gelişimine yol açan moleküler mekanizmaların gösterilmesinde önümüzdeki yıllarda biyoişaretleyici rolü üstlenebilirler (85–87). Epileptogenez ve epilepsi için potansiyel biyoişaretleyiciler olan elektriksel olaylar ise interiktal epileptiform deşarjlar (İED) olarak beliren nöronların senkron ateşlemeleri ve yüksek frekanslı osilasyonlardır (HFO) (84). HFO'ların nöbet sonrası artmazken İED'lerin artması ve antiepileptik ilaçların azaltılması ile HFO'ların nöbetler gibi artması, HFO'ların hastalık aktivitesinin iyi bir işaretleyicisi olabileceğini göstermektedir (88) ve ayrıca HFO'ların sadece intrakraniyal EEG ile değil skalp EEG ile de gösterilebilmesi umut vadetmektedir (89,90).

Kan veya BOS'ta ölçülebilen maddelere bakıldığında ise; dolaşımdaki inflamatuvar proteinlerin düzeylerinin epileptogenez için potansiyel biyoişaretleyiciler olabileceği ve bu proteinlerin serebral inflamatuvar moleküllerin veya hücrelerin kana sızması ya da periferik enflamasyon kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (91). Yapılan bir çalışmada postiktal dönemde epilepsi hastalarının kanında kontrollere göre sitokin düzeyleri yüksek bulunmuş, interiktal dönemde ise sitokin düzeylerinin gerilediği dolayısıyla yükselmiş serum sitokin düzeyleri ile nöbetler arasında zamansal bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca status epileptikus ile IL-6 arasında bir ilişki bulunmuştur (92). Başka çalışmalarda da erken postiktal dönemde BOS ve serumda IL-1a ve IL-6'nın düzeylerinin yükseldiği ve nöbetin şiddeti ile sitokin düzeylerinin korele olduğu gösterilmiştir (93). Adezyon moleküllerinin ölçüldüğü bir çalışmada serum çözünebilir intersellüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1), serum ve BOS çözünebilir vasküler hücre adezyon molekülü-1 (sVCAM-1) düzeylerinin ilaca

dirençli epilepsi hastalarında, ilaca yanıtı hastalara ve yeni epilepsi tanısı konan hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (94).

İnflamatuvar maddelerin kan veya BOS'ta ölçümü, glial aktivasyonun ve enflamasyonun PET ve MR gibi görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi, kanda mikroRNA ölçümü, elektrofizyolojik yöntem olarak da HFO'lar son yıllarda epilepsi biyoişaretleyicisi bulma çabalarının ürünleridir.

2.2.4.2. EEG Tabanlı Olmayan Nöbet Tespit Cihazları

Epileptik nöbetlerin tespiti ve erken uyarı sistemleri giderek daha fazla talep edilmekte ve araştırılmaktadır. EEG tabanlı olmayan nöbet tespit cihazlarına dair yayınlanan çalışma sonuçlarında, altın standart yöntem olan video-EEG'ye kıyasla %2,2-% 100 arasında değişen sensitivite oranları ve saatte 0-3,2 arasında değişen yanlış tespit oranları bildirilmektedir. Araştırmalar farklı nöbet türleri, zamanlama (gece/gündüz) ve hastalara (yetişkinler/ pediatrik hastalar) odaklandığından araştırma sonuçlarının karşılaştırılmasında zorluklar mevcuttur. Şu ana kadar oluşturulan nöbet tespit sistemleri içerisinde en etkin olanların, hareket ve kalp atış hızı için tespit yöntemlerini birleştiren çok modlu cihazlar olduğu düşünülmektedir (95).

Nöbet tespit cihazlarının etkinliğini destekleyen kanıtların sistematik olarak gözden geçirildiği bir meta-analizde (96) literatürden derlenen 43 çalışma değerlendirilmiştir. Özellikle hastaların ev ortamında ve günlük kullanımına uygun olabilecek yöntemler değerlendirmeye alınmıştır. EEG'yi kaydı için kafa derisi elektrotlarının uzun süreli kullanımını içeren çalışmalar, günlük aktivitelerin kabul edilemez şekilde kısıtlanması gerekçesiyle değerlendirmeye alınmamıştır.

Mevcut nöbet tespit çalışmaları, nöbet öncesinde ve sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikleri tespit etmeye odaklanmıştır. Serebral oksijen seviyelerinde artış, motor hareketlerdeki değişiklikler, kalp atış hızı değişiklikleri, kaslardaki elektriksel aktivite ve galvanik deri direncindeki değişiklikler üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ek olarak, nöbetleri tespit ettiği görülen köpeklerle ilgili çalışmalar da vardır.

Nöbet tespiti amacıyla; anormal hareket veya hareket yokluğunu tespit etmek için çarşaf veya şiltenin altına bir basınç veya hareket sensörü yerleştirilen çalışmalar mevcuttur. Nöbetleri tespit etmede başarıları çok değişken bulunmuştur. En başarılı cihaz; tonik klonik nöbetlerin % 89'unu tespit etmiştir (97). Ancak başka bir çalışmada, gece tonik klonik nöbetlerin yalnızca % 30'u tespit edilmiştir (98).

Hareket sensörü kullanılarak nöbet aktivitesini tespit etmek amacıyla tasarlanan iki ayrı 'yatak alarm' cihazının karşılaştırıldığı bir çalışmada bir cihaz herhangi bir gece nöbetini tespit edemezken; diğer cihaz nöbetlerin %66'sını tespit etmiştir. Hastaların nöbet aktivitesi video-EEG ile doğrulanmıştır (99).

Hareket monitörlerinin spesifitesi tartışmalıdır. Bir çalışma 269 yanlış pozitif sonuç kaydedilmiştir (100). Başka bir çalışmada, çok sayıda yanlış alarm olduğunu bildirilmiş, 28 hasta hatalı sensörler, yanlış pozitiflikler ve nöbetlerin yataktan kalkma ile ilişkili hareketlerden ayrımında yaşanan güçlükler nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır (97).

İvmeölçerler, 2 veya 3 boyutta hem hareketi hem de hızdaki değişiklikleri ölçen cihazlardır. Örneğin, akıllı telefonların ne zaman eğildiklerini, döndürüldüklerini veya hareket ettirildiklerini algılayan 3 yönlü bir eksen vardır. Literatürde hastaların uzuvlarına küçük ivmeölçerler takılarak nöbet tespiti sağlamaya yönelik yapılmış çalışmalar mevcuttur. Dört ayrı ivmeölçer kullanılan bir çalışmada % 95'lik bir duyarlılık gözlenmiş (101), bu bulgular tek bir bileğe takılan ünite kullanılarak % 91 hassasiyet gösteren başka bir çalışmanın bulgularıyla da desteklenmiştir (102). Bununla birlikte, herhangi bir uzuvda takılabilen ve Bluetooth aracılığıyla bir akıllı telefonla iletişim kurma avantajına ve hassasiyeti ayarlama yeteneğine sahip olan, piyasada bulunan bir akıllı saat de bildirilmiştir. Video-EEG ile eş zamanlı izlenen 15 hastada gelişen tüm jeneralize tonik klonik nöbetlerin cihaz ile tespit edildiği bildirilmiş ve cihaz FDA tarafından pediatrik hastalarda kullanım onayı almıştır (103).

Nöbet başlangıcı, otonom sinir sistemindeki değişikliklerle tespit edilebilir (104). Poh ve ark. tarafından yapılan bir pilot çalışmada, epileptik nöbetlerin artan terlemeye bağlı olarak cilt direncinde bir azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir (105). Yedi hasta ile yapılan galvanik cilt direnci ve ivmeölçerlere dayanan başka bir

çalışmada ise cihazın jeneralize tonik klonik nöbetlerin % 94'ünü tespit ettiğini bulunmuştur (106).

Kalp hızındaki değişiklikler yoluyla nöbet tespitini amaçlayan bir başka çalışmada 92 hasta değerlendirilmiş ancak düşük duyarlılık oranları nedeniyle bu yöntem uygulanabilir bulunmamıştır (107).

Elektromiyografi, kaslardaki elektriksel aktivitedeki değişiklikleri ölçer. VEEG ile doğrulanan 29 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, geliştirilen EMG algoritması, VEEG ile doğrulanan tüm jeneralize tonik klonik nöbetleri 30 saniye içinde tespit etmiş ve yanlış pozitiflik saptanmamıştır (108). Bu yöntem nöbet tespitinde umut vaat etmekle birlikte henüz ev kullanımı için geliştirilmiş mevcut bir EMG cihazı bulunmamaktadır.

Kızılötesi spektroskopisi kullanılarak hemoglobin oksijenizasyonundaki değişiklikleri ölçen bir çalışmada, nöbet tespiti için uygun bir yöntem olmadığı bulunmuştur (109).

Bazı köpeklerin, nöbet gelişmeden dakikalar veya saatler öncesinde nöbetleri tespit etme yeteneği olduğu bildirilmiştir. Lyons ve ark. tarafından bildirilen eğitimsiz bir evcil köpekle ilgili bir vaka çalışmasında, köpeğin nöbetleri %100 doğrulukla tespit edebildiği ve yanlış pozitiflik olmadığı bildirilmiş ve bulgular EEG ile desteklenmiştir (110). Başka bir çalışmada, nöbete tepki veren 9 köpek incelenmiş ancak bunlardan sadece 3'ünün tepkilerinin nöbet öncesine denk geldiği belirtilmiştir (111).

Nöbet tespit yöntemleri halen geliştirme aşamasındadır ve literatürde henüz büyük ölçekli karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.01.2018 tarihli (Karar No: 19) etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar kılavuzu prensiplerine uyulmuştur.

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne 15.04.2018 ile 18.06.2020 tarihleri arasında başvuran hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Polikliniğe nöbet benzeri yakınmalar ile başvuran ve rutin EEG çekimi planlanan hastalar kayıt altına alındı. Öncelikle nöbet sıklığı fazla olan ve EEG monitörizasyonu sırasında nöbet geçirme ihtimalinin yüksek olduğu öngörülen, göz hareketlerinin tespiti için takılacak olan aparata uyum sağlayabilecek, yenidoğan grubu dışındaki, toplam 60 hasta onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların preiktal 30 dakika öncesinden, postiktal 30 dakika sonrasına kadar bulguları kaydedildi. Bu bulgular iktal dönem göz hareketleriyle karşılaştırıldı. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, kranial MRG, interiktal EEG, VEM ve eş zamanlı göz hareketlerinin tespiti sonrası çalışma dizaynına uygun olarak yeterli veri elde edilen 10 hastanın sonuçları değerlendirildi.

Tüm hastalardan ve/veya ebeveynlerinden nöbet-atak öyküsü ayrıntılı olarak alındı. Hastaların demografik özellikleri, tıbbi ve aile öyküleri, ayrıntılı nörolojik muayeneleri ve interiktal EEG bulguları kaydedildi. Tüm hastalara kısa süreli VEM (3-4 saat) uygulanarak, mümkünse hem uyanıklık, hem de uyku dönemleri görüldü. Hastaların nöbet tipi ve lokalizasyonu Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) sınıflandırmasına göre belirlendi. Hastaların tümünün demografik bilgileri, tıbbi ve aile öyküleri, febril ve yenidoğan döneminde nöbet varlığı, nöbetin tipi, sıklığı, gün içindeki zamanı (uyku, uyanıklık, karışık), kullanılan antiepileptik ilaçların adı, kullanım süresi ve dozu kaydedildi. Tümüne ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene ve nöbet etiyolojisine yönelik laboratuvar tetkikleri (Serebral Bilgisayarlı Tomografi veya MRG, metabolik taramalar gibi) yapıldı. Tüm bilgiler yapılandırılmış hasta kayıt föyleri kullanılarak kayıt altına alındı. Hastaların hiçbirinde antiepileptik ilaç kesilmedi. Kayıtlar için 19 kanallı EEG cihazı (Nihon-Kohden) kullanıldı ve yüzeyel

elektrodlar uluslararası 10–20 sistemine göre takıldı. Küçük çocuklara spontan veya sedasyonla sağlanan uykuda, diğerlerine uyanıklık ve mümkünse uykuda çekim yapıldı. Bipolar ve referans montajlar kullanıldı. Kayıtlar, zemin aktivitesi ve patolojik aktiviteler açısından incelendi.

Video-EEG monitörizasyon için Telefactor monitörizasyon sistemi kullanıldı. Elektrografik kayıtlar ile eş zamanlı video kayıtları kombine olarak alındı. Tüm hastaların 3-4 saatlik çekim ile mümkünse hem uyanıklık, hem de uyku dönemleri kaydedildi. Hasta ebeveynleri, kayıt sırasında saptanan nöbet/atakların daha öncekilere benzeyip benzemediğini teyit amacıyla ve nöbet anında butona basmaları için kayıt sırasında odada bulunduruldu.

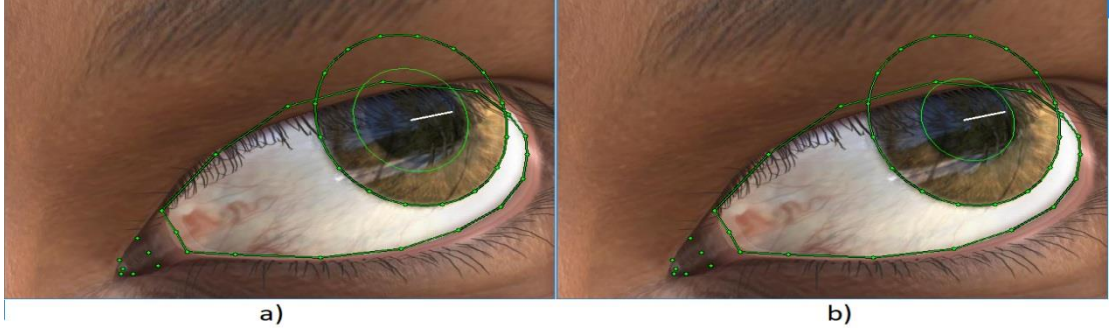
3.1. Video-EEG Monitörizasyonu ile Eş Zamanlı Göz Bulgularının Tespiti

Çalışmaya alınan hastaların Video-EEG ile eş zamanlı olarak göz bulgularının tespit edilmesi amaçlandı. Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü üyeleri yardımı ile çalışmamız kapsamında EEG ölçümlerini etkilemeyecek ve hasta konforunu bozmayacak şekilde görüntü alınabilmesi için basit bir cihaz tasarlandı. Aparatın yapımında RGB endoskop kamera ile birlikte yumuşak kenarlara sahip bir kulaklık kullanıldı. Kamera üzerinde bulunan ışık ayarı sayesinde ortam ışığına göre gözün en iyi görüntüsünün alınması hedeflendi. Yapılan ölçümler sırasında hastalardan alınan geri bildirimlerle aparatın tasarımında iyileştirmeler yapılarak hastaların konforu en üst seviyeye çıkarıldı. Tasarlanan cihaz ile çalışmaya dahil edilen tüm hastaların VEM ile eş zamanlı olarak göz bulguları tespit edilerek kayıt altına alındı. Şekil 3.1’de bu aparatın kullanımı sırasında çekilen görüntüler görülmektedir.



Şekil 3.1. VEM sırasında tasarlanan cihaz ile göz görüntülerinin elde edilmesi

Proje Kapsamında elde edilen görüntülerdeki değişimlerin daha tutarlı bir şekilde incelenebilmesi için derin öğrenme yöntemleri kullanılmasına karar verildi. Derin öğrenme yönteminde gerekli olan veri miktarına ulaşabilmek için “UnityEyes” adlı program kullanılarak elde edilen 3782 adet yapay göz görüntüsünü etiketlemek amacıyla “Python-OpenCV” tabanlı bir etiketleme yazılımı geliştirildi. “UnityEyes” tarafından üretilen yapay görüntülerde iris ve sklerayı oluşturan noktalar ilgili JSON dosyasından direkt olarak elde edildi. Bu dosyalarda pupil ile ilgili bir bilgi bulunmaması nedeniyle pupil etiketleme işlemini interaktif bir şekilde yapacak bir etiketleme yazılımı geliştirildi. Şekil 3.2’de etiketleme öncesi (a) ve sonrasına (b) ait görüntüleri göstermektedir.



Şekil 3.2. Etiketleme yazılımı kullanılarak göze ait noktaların hassas bir şekilde etiketlenmesi. a) Etiketleme öncesi noktalar, b) Etiketleme yazılımı ile düzeltilmiş pupil noktaları.

Etiketleme yazılımı ile istenilen göz görüntüsünün kolay bir şekilde seçilmesi, pupil koordinatlarının iris koordinatları ile uyumlu bir şekilde daraltılması veya genişletilmesi, (x,y) koordinat bilgilerinin interaktif bir şekilde güncellenmesi, pupili oluşturan noktaların üstten veya yanlardan basık (eliptik) hale getirilmesi sağlanabilmektedir. İnteraktif işlemler sonucunda yapılan değişiklikler ekrana yansıtılarak etiketleyicinin hassas ayarlar yapabilmesi sağlanmıştır. Bu işlemler sonucunda elde edilen koordinat bilgileri mevcut JSON dosyasının güncellenmesi ile dosya içerisinde saklanmaktadır.

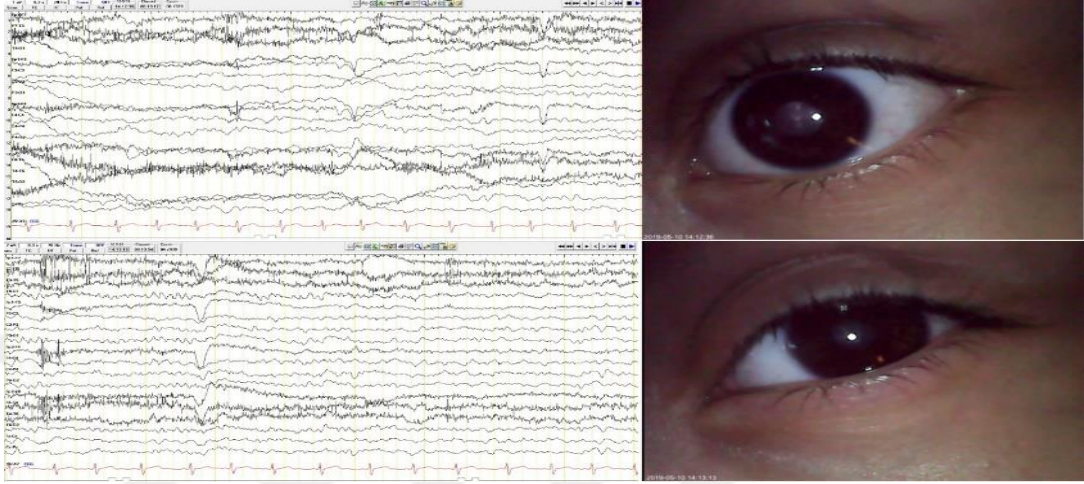
Veritabanı Oluşturulması:

Çalışma kapsamında hastalardan elde edilen görüntülerin işaretlenmesi de gerektiğinden; bu amaçla farklı bir program oluşturuldu. “UnityEyes” programından elde edilen görüntülerle hastalardan elde edilen görüntüler birleştirilerek derin öğrenme ağına vermek üzere veri tabanı oluşturuldu.

Alınan görüntüler endoskop kameranın fiziksel sınırı olan 640x480 çözünürlüğünde ve 9 görüntü/saniye özelliklerinde kaydedildi. Kaydedilen görüntülerin yaklaşık 5000 adedi oluşturulan işaretleme programı aracılığıyla elle işaretlendi ve yapay sinir ağına kullanmak üzere veri tabanı olarak kullanımı için ayrıldı. Yapay Sinir Ağı olarak Google’ın geliştirmiş olduğu “DeepLabv3+” kullanıldı.

Çalışma kapsamında göz hareketleri ve EEG verilerinin eşzamanlı bir şekilde işlenmesi gerektiğinden verileri eşzamanlı hale getirme çalışmaları yapıldı. Bu çalışmanın sonucunda eşit zamanlı veriler Şekil 3.3’deki gibi gözlemlenerek

aralarındaki bağlantı araştırılmaya hazır hale getirildi. Elde edilen görüntüler oluşturulan bir ara yüz yardımıyla EEG sinyalleriyle birlikte görüntülendi ve yorumlandı.



Şekil 3.3. Göz hareketleri ve EEG verilerinin eş zamanlı değerlendirilmesi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp, Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. EEG, klinik ve Göz hareketine göre hesaplanan nöbet süreleri arasındaki farkın analizinde Friedman test yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 10 hasta değerlendirilmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında 6'sı kız (%60), 4'ü erkektir (%40). Hastaların ortalama yaşı 105 ± 56 (min 50, maks 216) ay olarak, EEG çekimi tarihindeki ortalama yaşı ise 93 ± 56 (min 38, maks 204) ay olarak saptanmıştır. Gestasyonel haftaları incelendiğinde tüm hastaların matür doğum olduğu görülmüştür. Hastaların ilk nöbet başlangıç yaşı ortalama 40 ± 60 (min 1, maks 180) ay olarak saptanmıştır.

Çalışmadaki hastaların ek hastalıkları incelendiğinde; 1 hastada Hipotiroidi, 1 hastada Serebral Palsi, 1 hastada Lafora Sendromu ve 2 hastada Tuberoskleroz tanısı olduğu görülmüştür. Çalışmadaki diğer 5 hastada (%50) ek hastalık saptanmamıştır.

Hastaların özgeçmişi incelendiğinde 2 hastada status epileptikus öyküsü olduğu (%20), 3 hastada febril konvülsiyon öyküsü olduğu (%30), 1 hastada ailede febril konvülsiyon öyküsü olduğu (%10), 4 hastada ise ailede epilepsi öyküsü olduğu (%40) görülmüştür. Hastaların 2'sinde ebeveynler arasında akrabalık saptanmıştır (%20).

Hastaların antiepileptik ilaç (AEİ) tedavileri incelendiğinde tüm hastaların AEİ kullandığı görülmüştür. Yedi hastanın (%70) epilepsi tedavisi için politerapi kullandığı, 3 hastanın (%30) ise monoterapi aldığı görülmüştür. Üç hasta (%30) 2 adet AEİ kullanmakta, 4 hasta ise 3'den fazla AEİ kullanmaktadır.

Hastalar nöromotor ve mental gelişim basamakları yönünden değerlendirildiğinde 5 (%50) hastada nöromotor ve mental gelişim geriliği olduğu saptanmıştır. Yapılan ayrıntılı nörolojik muayenede ise 3 hastada (%30) anormal bulgular saptanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik, klinik ve nörolojik muayene özellikleri

n:10	
Yaş (ay) ($\bar{X}\pm SS$) (min-maks)	105 $\pm$ 56 (50-216)
EEG yaşı (ay) ($\bar{X}\pm SS$) (min-maks)	93 $\pm$ 56 (38-204)
İlk nöbet yaşı (ay) ($\bar{X}\pm SS$) (min-maks)	40 $\pm$ 60 (1-180)
Cinsiyet	
Kız	6 (60)
Erkek	4 (40)
Ek hastalık	
Var	5 (50)
Yok	5 (50)
Status öyküsü	
Var	2 (20)
Yok	8 (80)
FK öyküsü	
Var	3 (30)
Yok	7 (70)
Ailede FK öyküsü	
Var	1 (10)
Yok	9 (90)
Ailede epilepsi öyküsü	
Var	4 (40)
Yok	6 (60)
Ebeveyn akrabalığı	
Var	2 (20)
Yok	8 (80)
Nöromotor gelişim geriliği	
Var	5 (50)
Yok	5 (50)
Mental gelişim geriliği	
Var	5 (50)
Yok	5 (50)
Nörolojik muayene	
Normal	7 (70)
Anormal	3 (30)
Antiepileptik ilaç sayısı	2 (1-5)

Bulgular n(%) veya medyan $\pm$ SS (min-maks) ile gösterilmiştir.

Hastaların Kranial MRG bulguları incelendiğinde; 5 hastada (%50) patolojik bulgular saptandığı, diğer 5 hastanın (%50) ise Kranial MRG'si normal olduğu görülmüştür. Hastalarda saptanan Kranial MRG bulguları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Kranial MRG Bulguları

Hasta No	Kranial MRG bulguları
1	Normal
2	Subkortikal tuberler, subependimal nodüller.
3	Normal
4	Korpus kallozum splenium kesim volümü azalmış.
5	Multipl kortikal kalsifik-nonkalsifik tuberler ve sağ frontal lob anterior medialde korpus kallozuma uzanan dev kortikal tuber, subependimal nodüller.
6	Normal
7	Serebral sulkal yapılarda derinleşme.
8	Normal
9	Normal
10	Suprasellar araknoid kist, periventriküler lökomalazi, bilateral parietal loblarda kalsifikasyonlar, periferik U lifleri tutan mielinize olmamış alanlar.

Nöbet geliş zamanları incelendiğinde tüm hastaların uyanıklıkta nöbeti olduğu görülmüştür, uykuda nöbeti olan hasta saptanmamıştır.

ILAE 2017 epileptik nöbet sınıflamasına göre hastalarda görülen nöbetlerin alt tiplerine göre dağılımını incelediğimizde; 4 hastada (%40) absans nöbet, 2 hastada (%20) atonik, 2 hastada (%20) tonik, 1 hastada (%10) klonik, 1 hastada (%10) ise tonik-klonik nöbet olduğu görülmüştür.

Hastaların Video-EEG kayıtları ve eş zamanlı göz hareketlerinin kayıtları incelenmiştir. Çalışmadaki hastaların tamamında Video-EEG monitörizasyonu sırasında klinik nöbet aktivitesi ve patolojik EEG bulguları saptanmış olup; hastaların EEG bulguları Tablo 4.3'de, klinik nöbet aktivitelerinin içeriği ise Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların EEG bulguları

Hasta No	EEG bulguları
1	Jeneralize çoklu diken dalga 3.5 hertz izlendi.
2	Sağ sentroparietal ritmik delta
3	Jeneralize 3 hertz diken dalga
4	Jeneralize 3 hertz diken dalga
5	Sağ frontotemporal diken keskin dalga, sağ hemisfer öne geniş yayılım gösteren ritmik polimorfik teta aktivitesi iktal dönemde izlendi.
6	jeneralize epilepsi ve absans nöbet, 2.5-3 hertz diken dalga
7	diken keskin ve yavaş dalgalı, orta-yüksek amplitüdlü, asenkron jeneralize iktal patern izlendi.
8	sağ temporookipitalde yüksek amplitüdlü 3.5 hertz teta aktivite ile başlayıp 5-6 hertz teta aktiviteye dönüşüp tekrar evolüasyon gösterip yüksek amplitüdlü 3 hertz delta ritmine dönüş izlendi.
9	jeneralize çoklu diken ve yavaş dalga, aralıklı keskin aktivitelerin eşlik ettiği 2.5-3 hertz jeneralize aktivite izlendi.
10	Jeneralize çoklu diken dalga

Tablo 4.4. Hastaların klinik nöbet aktiviteleri

Hasta No	Nöbet aktivitesi
1	gözlerde kırpma, ellerde myokloni, yutkunma
2	oromotor yalanma, oromotor otomatizma, sabit bakma
3	boş bakma tarzı absans
4	boş bakma tarzı absans
5	sabit bakış, gözlerde titreme, ağızda seyirme
6	sabit bakış
7	gözlerde yukarı deviasyon, nistagmus, ağızda seyirme
8	dil çevirme, anlamsız konuşma, ağız şapırdatma, göz dikme
9	boş bakma, ağızda çiğneme hareketi
10	baş düşmesi

Hastaların tamamında nöbet sırasında göz açıklığı izlenmiş olup kayıtlarda hepsinde göz hareketleri olduğu saptanmıştır. Bir hastada (%10), göz hareketlerinin EEG'deki nöbet aktivitesinden önce başladığı görülmüştür (9 numaralı hasta) ve sabit bakma şeklinde 14 saniye devam etmiştir. Kalan 9 hastada ise EEG'deki nöbet

aktivitesi ve klinik nöbet başlangıcından önce göz hareketi saptanmamış fakat nöbet sırasında göz hareketleri olduğu izlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların EEG bulguları, klinik nöbet ve göz hareketi başlangıç zamanlarının karşılaştırılması

	n (%)
Göz hareketi-EEG	
Daha önce	1 (10)
Aynı anda	4 (40)
Daha sonra	5 (50)
Göz hareketi-Klinik	
Daha önce	3 (30)
Aynı anda	4 (40)
Daha sonra	3 (30)

Dört hastada (%40) göz deviasyonu izlenmemiş olup; kalan hastaların 2'sinde (%20) sağa deviasyon, 1'inde (%10) sola deviasyon, 2'sinde (%20) yukarı deviasyon, 1'inde (%10) ise aşağı deviasyon izlenmiştir.

Bir hastada (%10) EEG'deki nöbet aktivitesiyle eş zamanlı başlayan gözlerde bilateral yukarı deviasyonu takiben “vertikal nistagmus” izlenmiş olup, 19 saniye boyunca devam etmiştir (7 numaralı hasta). Kalan 9 hastanın göz kayıtlarında ise nistagmus saptanmamıştır.

Üç hastada (%30) pupil çapında iktal dönemde anlamlı değişiklik saptanmış olup; 2'sinde (3 ve 10 numaralı hastalar) siklik ve ardışık miyozis-midriazis atakları şeklinde izlenen “pupiller hippus”, 1'inde (6 numaralı hasta) ise bilateral midriazis saptanmıştır.

Hastaların 4'ünde Video-EEG monitörizasyonu sırasında iki ayrı epileptik nöbet aktivitesi saptanmış; kalan 6 hastada ise bir kez epileptik nöbet aktivitesi saptanmış ve her bir nöbet ayrı ayrı göz hareketleri ile birlikte incelenmek üzere kayıt altına alınmıştır.

Tablo 4.6. Hastaların nöbet özellikleri

	n:10
Nöbet tipi	
Absans	4 (40)
Atonik	2 (20)
Tonik	2 (20)
Klonik	1 (10)
Tonik-klonik	1 (10)
Göz deviasyonu	
Yok	4 (40)
Sağa deviye	2 (20)
Sola deviye	1 (10)
Yukarı deviye	2 (20)
Aşağı deviye	1 (10)
Nistagmus	
Yok	9 (90)
Vertikal	1 (10)
EEG’de nöbet sayısı	
1	6 (60)
2	4 (40)

Bulgular n(%) veya medyan±SS (min-maks) ile gösterilmiştir.

Hastalar demografik ve klinik özelliklerine göre gruplandırılarak VEM sırasında kaydedilen nöbet süreleri ve patolojik göz hareketi süreleri incelendiğinde; cinsiyet, ek hastalık varlığı, status öyküsü, FK öyküsü, ailede FK öyküsü, ailede epilepsi öyküsü ve ebeveyn akrabalığı açısından gruplar arasında nöbet süreleri ve patolojik göz hareketi süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nöromotor gelişim geriliği ve mental gelişim geriliği olan hastalarda ise EEG’de saptanan nöbet süresi ve patolojik göz hareketlerinin süresi, gerilik olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$). Benzer şekilde nörolojik muayenesinde anormal bulgular saptanan hastaların EEG ve klinik olarak saptanan nöbet süreleri; nörolojik muayenesi normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastalar kullandıkları antiepileptik ilaç (AEİ) sayılarına göre gruplandırılarak incelendiğinde 3 ve daha fazla sayıda AEİ kullanan hastaların EEG ve klinik olarak

saptanan nöbet süreleri; 3'den az AEİ kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

MR bulgusu normal ve patolojik olan hasta grupları arasında EEG ve klinik olarak saptanan nöbet süreleri ile patolojik göz hareketlerinin süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre nöbet ve göz hareketi sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre nöbet ve göz hareketi sürelerinin karşılaştırılması

	EEG nöbet süresi	p	Klinik nöbet süresi	p	Göz hareketi süresi	p
Cinsiyet						
Kız	12,5(1-74)	0,257	6(1-70)	0,171	12,5(1-38)	0,610
Erkek	45,5(5-288)		40,5(5-288)		10,5(6-300)	
Ek hastalık						
Yok	12(1-28)	0,095	5(1-28)	0,056	5(1-20)	0,095
Var	63(5-288)		53(5-288)		19(6-300)	
Status öyküsü						
Yok	12,5(1-288)	0,400	6(1-288)	0,400	6,5(1-300)	0,267
Var	43,5(13-74)		41,5(13-70)		28,5(27-38)	
FK öyküsü						
Yok	12(1-288)	0,183	7(1-288)	0,667	7(1-300)	0,383
Var	63(13-74)		53(3-70)		20(6-38)	
Ailede FK						
Yok	13(1-288)	0,400	7(1-288)	0,400	7(1-300)	0,400
Var	74(74-74)		70(70-70)		38(38-38)	
Ailede epilepsi						
Yok	13(4-288)	0,762	10(3-288)	0,762	12,5(4-300)	0,914
Var	16,5(1-74)		16,5(1-70)		10,5(1-38)	
Ebeveyn akrabalığı						
Yok	12,5(1-74)	0,267	6(1-70)	0,267	6,5(1-38)	0,178
Var	150,5(13-288)		150,5(13-288)		159,5(19-300)	
Nöromotor gelişim geriliği						
Normal	5(1-28)	0,032	5(1-28)	0,151	5(1-14)	0,032
Geri	63(13-288)		53(3-288)		27(6-300)	
Mental durum						
Normal	5(1-28)	0,032	5(1-28)	0,151	5(1-14)	0,032
Geri	63(13-288)		53(3-288)		27(6-300)	
Nörolojik muayene						
Normal	12(1-28)	0,017	5(1-28)	0,017	7(1-27)	0,183
Anormal	74(63-288)		70(53-288)		38(6-300)	
Antiepileptik ilaç sayısı						
<3	8,5(1-28)	0,019	5(1-28)	0,019	6(1-20)	0,114
≥3	68,5(13-288)		61,5(13-288)		28,5(6-300)	
MR bulgusu						
Normal	12(1-28)	0,151	5(1-28)	0,056	7(1-20)	0,421
Patolojik	63(4-288)		53(5-288)		19(4-300)	

*Mann-Whitney U test. Bulgular medyan(min-maks) ile gösterilmiştir.

Hastaların klinik ve demografik özellikleri, nörolojik muayene bulguları, antiepileptik ilaç kullanımları, kranial MRG sonuçları, EEG’de saptanan ve klinik olarak belirlenen nöbet süreleri, nöbet sırasında izlenen göz hareketleri ve bu hareketlerin nöbet başlangıcına göre zamanlaması, EEG bulguları ve klinik nöbet aktiviteleri aşağıda her hasta için ayrı ayrı detaylı olarak anlatılmıştır.

Hasta No 1:

Bir numaralı hasta; 15 yaş 10 aylık, bilinen ek hastalığı olmayan, matür doğum öyküsü olan, ilk nöbetini 15 yaşında geçirmiş, febril konvulziyon ve status öyküsü olmayan bir kız hastaydı. Nöbet tipi, uyandıktan sonra ellerde titreme, irkilme, elindeki cisimleri düşürme ve sol elde kramp şeklinde olup klonik vasıflı olarak değerlendirildi. Ailede epilepsi öyküsü bulunmaktaydı. Ebeveyn akrabılığı yoktu. Nöromotor gelişim geriliği ve mental durumunda anormallik bulunmamaktaydı. Nörolojik muayenesi ve MRG bulguları normaldi. Antiepileptik olarak tekli levetirasetam kullanılmaktaydı. EEG bulgusu olarak; jeneralize çoklu diken dalga 3.5 hertz izlendi. Hastanın kaydettiğimiz her 2 nöbetinde de uyanık ve gözleri açıktı. Kaydettiğimiz nöbet karakterleri; gözlerde kırpma, ellerde myokloni, yutkunma şeklindeydi. Klinik nöbet, göz hareketi ve EEG’deki yansıması ile aynı anda başlayıp 1 saniye kadar sürdü. Gözlerde kırpma şeklinde göz hareketleri oldu. Kaydettiğimiz 2. göz hareketi ise; EEG’deki nöbet aktivitesinden 3 saniye, klinik nöbet aktivitesinden ise 2 saniye sonra başladı ve 3 saniye sürdü. Göz hareket karakteri ise; sağa deviasyon ve göz kırpmaydı.

Hasta No 2:

İki numaralı hasta; 4 yaş 11 aylık, bilinen tüberoskleroz tanısı olan, matür doğum öyküsü olan, ilk nöbetini 5 aylıkken geçirmiş bir erkek hastaydı. Özgeçmişinde febril konvulziyon öyküsü var, status öyküsü yoktu. Soygeçmişinde ise; ailede febril konvulziyon ve epilepsi öyküsü bulunmazken ebeveynler arasında akraba evliliği de yoktu. Hastanın yaşlarına göre nöromotor gelişim geriliği mevcuttu. Nöbet vasfı çoğunlukla tonik, gözlerde kayma şeklinde seyretmekteydi. Bazı nöbetlerinde ise; dalma şeklinde boş bakma tarzında nöbetleri mevcuttu. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde spastisite dışında anormallik yoktu. MRG bulgusu olarak subkortikal

tüberler ve subependimal nodüller mevcuttu. Sultiam, primidon, klobazam, sodyum valproat olmak üzere dört adet antiepileptik kullanmakta idi. EEG bulgusu olarak sağ sentroparietal ritmik delta mevcuttu. Kaydettiğimiz nöbette oromotor yalanma, oromotor otomatizma, sabit bakma gözlemlendi. EEG de nöbet aktivitesi başladıktan 3 saniye sonra klinik nöbet, 2 saniye sonra ise göz hareketleri başladı ve 5 saniye kadar sürdü. Gözlerde sabit bakma ve sola deviasyon gözlemlendi.

Hasta No 3:

Üç numaralı hasta; bilinen bir hastalığı olmayan, 11 yaş 11 aylık matür doğum öyküsü olan, ilk nöbetini 30 aylıkken geçirmiş bir kız hastaydı. Hastanın febril konvülziyon öyküsü var, status öyküsü yoktu. Ailesinde febril konvülziyon, epilepsi öyküsü yoktu ve ebeveyn akrabalığı bulunmamaktaydı. Nöromotor gelişimi yaşıtlarına göre geriydi. Nörolojik muayenesi normaldi. MRG’de patolojik bulgusu yoktu. Antiepileptik olarak tekli sodyum valproat kullanmakta idi. EEG’de jeneralize 3 hertz diken dalga izlendi. Nöbet aktivitesi boş bakma tarzı absans olarak izlendi. Kaydettiğimiz ilk nöbetinde; EEG de nöbet aktivitesi başladıktan 2 saniye sonra göz hareketleri başladı, 20 saniye kadar devam etti. Bu esnada pupillerde önce miyozis, ardından midriazis sonra da gözlerde sağa deviasyon gözlemlendi. İkinci nöbette ise EEG de nöbet aktivitesi başladıktan 2 saniye sonra klinik nöbet ve göz hareketleri başladı. Gözlerde sabit bakma ve sola deviasyon gözlemlendi. Pupillerde ise ardışık miyozis ve midriyazis izlendi, yaklaşık 5 saniye kadar sürdü.

Hasta No 4:

Dört numaralı hasta ise; 4 yaş 11 aylık matür doğum öyküsü olan bilinen ek hastalığı olmayan ilk nöbetini 3 yaş 9 aylıkken geçirmiş bir kız hasta idi. Hastanın febril konvülziyon ve status öyküsü yoktu. Ailesinde febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü bulunmamakla birlikte ebeveyn akrabalığı da yoktu. Nöromotor gelişimi yaşıtlarıyla benzerdi. Nörolojik muayenesi normal olup çekilen MRG’inde korpus kallozum splenium kesim volümü azalmış olarak izlendi. Sodyum valproat ve lamotrijin olmak üzere ikili antiepileptik kullanmaktaydı. EEG’inde jeneralize 3 hertz diken dalga izlendi. Kaydedilen ilk nöbetinde ise EEG de nöbet aktivitesi, klinik nöbet

ve göz hareketleri aynı anda başladı ve göz hareketleri 4 saniye kadar sürdü. Gözlerde yukarı deviasyon gözlemlendi. İkinci nöbetinde ise EEG'deki nöbet aktivitesi ve göz hareketleri aynı anda başladı ve 2 saniye süren gözlerde yukarı deviasyon eşlik etti.

Hasta No 5:

Beş numaralı hasta ise; 7 yaş 4 aylık bilinen tüberoskleroz hastası olan bir kız hasta idi. İlk nöbetini 1 aylıkken geçirmiş, matür doğum öyküsü olan özgeçmişinde febril konvülziyon ve status öyküsü olan, soygeçmişinde ailede febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü bulunan hastanın ebeveynlerinde akrabalık yoktu. Nöromotor gelişimi yaşitlarına göre geriydi. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin alınamaması dışında normaldi. MRG'inde multipl kortikal kalsifik-nonkalsifik tuberler ve sağ frontal lob anterior medialde korpus kallozuma uzanan dev kortikal tuber, subependimal nodüller mevcuttu. Clobazam, primidone, zonisamid, lakozamid ve levetirasetam olmak üzere beşli antiepileptik kullanıyordu. EEG'de Sağ frontotemporal diken keskin dalga, sağ hemisfer öne geniş yayılım gösteren ritmik polimorfik teta aktivitesi iktal dönemde izlendi. Nöbet aktivitesi olarak sabit bakış, gözlerde titreme, ağızda seyirme görüldü. Kaydettiğimiz ilk nöbette EEG de nöbet aktivitesi başladıktan 1 saniye sonra klinik nöbet, 18 saniye sonra ise göz hareketleri başladı ve 38 saniye kadar sürdü. Gözlerde sabit bakma ve aşağı deviasyon izlendi. On yedi saniye süren kaydettiğimiz ikinci nöbetinde ise EEG ve klinik nöbet aktivitesi aynı anda başladı ancak belirgin göz hareketi izlenemedi.

Hasta No 6:

Altı numaralı hastamız ise; 7 yaş 9 aylık bir kız hasta idi. Matür doğum öyküsü olup bilinen ek hastalığı yoktu. İlk nöbetini 5 yaş 6 aylıkken geçirmişti. Özgeçmişinde febril konvülziyon ve status öyküsü bulunmamakla birlikte, ailesinde febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü de yoktu. Ebeveyn akrabalığı yoktu. Nörolojik muayenesi ve nöromotor gelişimi normaldi. MRG'inde patolojik bulgusu yoktu. Lamotrijin ve sodyum valproat olmak üzere ikili antiepileptik kullanıyordu. EEG'sinde jeneralize epilepsi ve absans nöbet, 2.5-3 hertz diken dalga izlendi. Nöbet aktivitesi sabit bakış şeklinde idi. EEG de nöbet aktivitesi başladıktan 4 saniye sonra

klirik nöbet, 6 saniye sonra ise göz hareketleri başladı ve 5 saniye kadar sürdü. Gözlerde sabit bakma ve midriazis gözlendi.

Hasta No 7:

Yedi numaralı hasta 18 yaşında bilinen Lafora sendromlu bir kız hastaydı. Hastanın matür doğum öyküsü mevcuttu. İlk nöbetini 12 yaşında geçirmiş, febril konvülziyon öyküsü yoktu. Status yks vardı. Ailede febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü yoktu. Ebeveynlerinde akraba evliliği mevcuttu. Nöromotor gelişimi yaşıtlarına göre geriydi. Tonik- klonik vasıfta nöbetleri mevcuttu. MRG’inde serebral sulkal yapılar da derinleşme izlendi. Klonazepam, pirasetam, levetirasetam, pirimidone, topiramet, sodyum valproat, zonisamid ve fenitoin sodyum olmak üzere sekiz adet antiepileptik kullanmakta idi. EEG’sinde; diken keskin ve yavaş dalgalı, orta-yüksek amplitdl, asenkron jeneralize iktal patern izlendi. Kaydettiğimiz nöbet esnasında gözlerde yukarı deviasyon, nistagmus, ağızda seyirme gözlendi. Göz hareketleri; EEG’deki nöbet aktivitesiyle eş zamanlı başladı ve 19 saniye kadar sürdü. Gözlerde yukarı deviasyon ve vertikal nistagmus gözlendi.

Hasta No 8:

Sekiz numaralı hasta; 4 yaş 2 aylık bilinen bir hastalığı olmayan erkek hastaydı. Hasta ilk nöbetini 3 yaşında geçirmiş olup özgeçmişinde febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü bulunmamaktaydı. Ailesinde febril konvülziyon öyküsü yoktu, ancak epilepsi öyküsü vardı. Ebeveyn akrabalığı yoktu. Nöromotor gelişimi yaşıtlarına göre normaldi. Nörolojik muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Nöbetleri atonik vasıftaydı. MRG’i normaldi. Antiepileptik olarak levetirasetam kullanmaktaydı. EEG’sinde sağ temporooksipitalde yüksek amplitdl 3.5 hertz teta aktivite ile başlayıp 5-6 hertz teta aktiviteye dönüşüp tekrar evolasyon gösterip yüksek amplitdl 3 hertz delta ritmine dönüş izlendi. Nöbet aktivitesi olarak dil çevirme, anlamsız konuşma, ağız şapırdatma, göz dikme gözlendi. EEG, klinik nöbet ve göz hareketleri aynı anda başladı. Göz hareketi sabit bakma şeklinde 6 saniye kadar sürdü.

Hasta No 9:

Dokuz numaralı hasta; 12 yaş 1 aylık, bilinen hipotiroidisi olan erkek hasta, matür doğum öyküsü olup, ilk nöbetini 4 yaşındayken geçirmişti. Febril konvülziyon ve status öyküsü yoktu. Ailesinde epilepsi öyküsü vardı ancak febril konvülziyon öyküsü yoktu. Ebeveyn akrabalığı yoktu. Nöromotor gelişimi yaşıtlarıyla benzerdi. Nörolojik muayenesi normaldi. MRG’i normaldi. Rufinamid ve levetirasetam olmak üzere ikili antiepileptik kullanıyordu. EEG’inde jeneralize çoklu diken ve yavaş dalga, aralıklı keskin aktivitelerin eşlik ettiği 2.5-3 hertz jeneralize aktivite izlendi. Nöbet aktivitesinde boş bakma, ağızda çiğneme hareketi izlendi. Göz hareketi EEG’deki nöbet aktivitesinden 1 saniye önce başladı ve 14 saniye kadar sabit boş bakma şeklinde devam etti.

Hasta No 10:

On numaralı hasta; 9 yaş 9 aylık bilinen serebral palsili erkek hasta, ilk nöbetini 2,5 yaşında geçirmişti. Özgeçmişinde febril konvülziyon ve status öyküsü yoktu. Ailesinde febril konvülziyon ve epilepsi öyküsü yoktu. Ebeveynlerinde akrabalık mevcuttu. Nöromotor gelişimi yaşıtlarına göre geriydi. Nöbetleri atonik vasıftaydı. Nörolojik muayenesinde ekstremitelerinde spastisiteler mevcuttu. MRG’inde suprasellar araknoid kist, periventriküler lökomalazi, bilateral parietal loblarda kalsifikasyonlar, periferik U lifleri tutan myelinize olmamış alanlar izlendi. Levetirasetam, pirimidone, lamotrijin ve rufinamid olmak üzere dördü antiepileptik kullanıyordu. EEG’inde jeneralize çoklu diken dalga izlendi. Nöbet aktivitesinde baş düşmesi vardı. EEG’deki nöbet aktivitesi ve klinik nöbet aynı anda başladı, göz hareketleri ise EEG’deki nöbet aktivitesinde 17 saniye sonra başladı ve 5 dakika kadar miyozis-midriazis atakları şeklinde devam etti.

5. TARTIŞMA

Epilepsi her yaş grubunda görülmekle birlikte özellikle çocukluk yaş grubunu ilgilendiren yaygın bir sağlık sorunudur. Epilepsi çoğunlukla kronik bir seyir gösterir, çeşitli komorbid durumlar eşlik eder; hastaların yaşam kalitesini etkileyen sosyal ve ekonomik sonuçlar ortaya çıkar.

Epilepsinin etiyolojisi ve kliniği çok heterojendir; nöbetlerin tespiti özellikle klinik bulgu ve EEG monitörizasyonuna bağlı olmaktadır. Birçok hastada özellikle yenidoğanlarda, kognitif etkilenmesi olan çocuklarda ve mental geriliği olan bireylerde nöbetlerin net olarak belirlenmesinde güçlükler yaşanmaktadır. Çocukluk çağında epileptik nöbetlerin non-epileptik epizotlardan ayırıcı tanısının yapılması oldukça önemlidir. Doğru tanının konması hastayı gereksiz yere uzun süre alacağı antiepileptik ilaçların potansiyel yan etkilerinden ve ekonomik yükünden kurtaracak, tanı alamamış ve tedavi edilmemiş nöbetlerin de morbidite ve mortalitesini azaltacaktır.

Literatürde epileptik nöbetler sırasında ortaya çıkan göz hareketlerinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Epileptik versiyon veya versif nöbet, sürekli ve aşırı konjuge göz hareketleri ile lateral baş ve gövde hareketlerinin görülmesi olarak tanımlanır ve parsiyel epileptik nöbetler sırasında meydana gelebilir (112,113).

Genellikle “versif nöbet” olarak adlandırılan kontraversif epileptik göz deviasyonu, frontal göz alanının epileptik stimülasyonu sonucu görülen en yaygın frontal lob nöbet tiplerinden biridir (114,115).

Parsiyel epileptik nöbetler sırasında görülen iktal göz deviasyonlarının lateralize ve lokalize edici önemi, lateralizasyona odaklanan birçok fokal epilepsi çalışmasında sorgulanmıştır. Literatürde epileptik göz deviasyonunun; frontal, santral, temporal, parietal veya oksipital alanlardan kaynaklı nöbetlerde görülebileceği ve EEG’de saptanan odağa ipsilateral veya kontralateral olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (116–124).

Williamson ve arkadaşları erken dönemde görülen baş/göz deviasyonlarının genellikle nöbet odağı ile ipsilateral olduğunu, ancak geç dönem baş/göz deviasyonunun büyük oranda kontralateral olduğunu belirtmiştir (125).

Yakın tarihli bir stereoelektroensefalografi (SEEG) çalışması (126), baş ve göz hareketlerinin anterior ve medial prefrontal bölgeleri içeren nöbetleri öngörebileceğini göstermiştir.

Dupont ve arkadaşlarının medial temporal lob epilepsisi izlenen 391 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise (127), iktal baş ve göz deviasyonunun sık görülen bir lateralizan motor belirti olduğu belirtilmiştir. Hastaların 171'inde (% 44) baş ve göz deviasyonu mevcut olup, 165 hastada unilateral deviasyon izlenmiş ve ipsilateral odak açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yüz altmış beş hastanın 110'unda (% 67) nöbet odağının ipsilateralinde; 55'inde (%33) ise nöbet odağının kontralateralinde baş ve göz deviasyonu izlenmiştir. Bu bulgular medial temporal lob yapılarında başlayan ve prefrontal bölgelere yayılan potansiyel epileptik deşarjların; erken dönem ipsilateral baş/göz deviasyonu oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamında nöbet sırasında göz açıklığı izlendiği ve patolojik göz hareketleri olduğu saptanmıştır. Bir hastada (%10), patolojik göz hareketlerinin; EEG'deki nöbet aktivitesi ve klinik nöbet aktivitesinden önce başladığı görülmüştür (9 numaralı hasta).

Çalışmamızdaki 10 hastanın 4'ünde (%40) göz deviasyonu izlenmemiş olup; kalan hastaların 2'sinde (%20) sağa deviasyon, 1'inde (%10) sola deviasyon, 2'sinde (%20) yukarı deviasyon, 1'inde (%10) ise aşağı deviasyon izlenmiştir. Sağa deviasyon izlenen 2 hastada (1 ve 3 numaralı hastalar) EEG'de "jeneralize çoklu 3-3.5 hertz diken dalga" izlenmiştir. Sola deviasyon izlenen 1 hastada (2 numaralı hasta) ise EEG'de "sağ sentroparietal ritmik delta dalgası" izlenmiş olup, göz deviasyonu epileptik odağın kontralateralinde saptanmıştır.

Epileptik nistagmus epileptik nöbetler sırasında ortaya çıkan hızlı, tekrarlayıcı göz hareketleri ile karakterize nadir bir iktal fenomendir. Epileptik nistagmus, epileptik nöbetin tek belirgin semptomu olabilir. Bildirilen vakaların çoğunda nistagmus sarsıntılı, horizontal, konjugedir ve sıklıkla tonik, horizontal baş ve göz deviasyonları tabloya eşlik eder. İktal EEG paterninin lokalizasyonu sıklıkla temporo-

parietal-okspital bölgelerde ve nistagmus atımının yönünün kontralateralindedir. Nistagmus, takip edici veya optokinetik göz hareketlerinde rol oynayan kortikal merkezlerin ya da sakkadik bölgelerin uyarılmasından kaynaklanabilir (128,129)

Nöbetler sırasında baş ve gözlerin tonik deviasyonu yaygın görülürken, nistagmoid göz hareketleri daha az sıklıkta bildirilmiştir. Epileptik nistagmus ağırlıklı olarak binoküler ve horizontal izlenir; vertikal veya monooküler olması çok nadirdir. Nistagmusun hızlı fazı epileptik odağın kontralateraline doğru görülür; baş ve göz deviasyonu ile aynı taraftır. Baş ve göz deviasyonu nistagmus ile eş zamanlı olabileceği gibi nistagmusun öncesinde veya sonrasında da ortaya çıkabilir (130,131).

Lee SU ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada epileptik nistagmus izlenen 33 hasta değerlendirilmiş ve EEG ile saptanan epileptik odak alanları ile korelasyonu incelenmiştir. Tüm hastalarda unilateral horizontal nistagmus izlenmiş olup, hepsinde nistagmus atımlarının iktal deşarj olan tarafın tersi yönde olduğu görülmüştür. Yirmi bir hastada epileptik nistagmus öncesinde bakış deviasyonu görülmüş olup 19’unda kontraversif, 2’sinde ise ipsiversif olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda epileptik nistagmusun hızlı fazının çoğunlukla epileptik odağın tersi yönde geliştiği ve sıklıkla odağın serebral hemisferin posterior kısmında yer aldığı belirtilmiş; bu açıdan lokalize edici değerinin olabileceği vurgulanmıştır (132).

Bizim çalışmamızda, 1 hastada (7 numaralı hasta) gözlerde bilateral yukarı deviasyonu takiben “vertikal nistagmus” izlenmiştir. EEG’inde “diken keskin ve yavaş dalgalı, orta-yüksek amplitüdü, asenkron jeneralize iktal patern” izlenmiş olup nistagmus EEG’deki nöbet aktivitesiyle eş zamanlı başlamış ve 19 saniye boyunca devam etmiştir. Kalan 9 hastanın göz kayıtlarında ise nistagmus saptanmamıştır.

İktal pupiller değişiklikler arasında en yaygın olanı jeneralize tonik-klonik, kompleks parsiyel nöbetler ve özellikle medial temporal lob epilepsisinde sıklıkla görülebilen bilateral, simetrik midriyazistir. Çok daha az sıklıkla miyozis ve hippus da ortaya çıkabilir (133,134).

“Pupiller hippus” terimi, pupillerin spontan bilateral senkronize ve ritmik olarak daralması ve dilatasyonunu ifade eder. Otonomik bir belirti olan iktal pupiller hippus altında yatan mekanizmanın, epileptik deşarjların neden olduğu siklik sempatik aşırı aktivasyon olabileceği belirtilmiştir (83).

Centeno ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada parlaklık algısında dalgalanmalar şeklinde seyreden epileptik nöbetleri olan bir vakada, ana semiyolojik özellik olarak diğer otonomik bulgular görülmeksizin izole bilateral pupiller hippus saptandığını belirtmişlerdir (135).

Bizim çalışmamızda 3 hastada (%30) pupil çapında iktal dönemde anlamlı değişiklik saptanmış olup; 2'sinde (3 ve 10 numaralı hastalar) siklik ve ardışık miyozis-midriazis atakları şeklinde izlenen “pupiller hippus”, 1'inde (6 numaralı hasta) ise bilateral midriazis saptanmıştır. 3 hastanın da EEG'sinde “jeneralize çoklu diken dalga” izlenmiştir.

Çalışmamızda değerlendirmiş olduğumuz 10 hastanın tamamında geliştirmiş olduğumuz cihaz ile preiktal, iktal ve postiktal dönemde patolojik göz hareketleri saptanmış ve kayıt altına alınmıştır. Bir hastada EEG'de nöbet aktivitesi başlamadan önce patolojik göz hareketlerini tespit etmek mümkün olmuştur. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde mevcut bulgular epilepsi tanısında, non-epileptik epizodlar ile ayırıcı tanıda, nöbet tipinin ve epileptojenik odağın belirlenmesinde, cerrahi öncesi değerlendirmede göz hareketlerinin uygun şekilde analizinin önemini gözler önüne sermektedir. Tasarladığımız cihazın geliştirilmesi ile ilerleyen zamanlarda yapay zeka destekli analizler sayesinde göz hareketlerinin çok daha objektif olarak değerlendirilebileceği ve kayıt altına alınabileceği öngörülmektedir. Belki de göz hareketlerinin erken tespiti ile nöbet aktivitesi henüz başlamadan hastanın uyarılması da mümkün olabilecektir. Elde ettiğimiz veriler ışığında çalışmamızın umut vaat ettiği görülmüştür. Ancak hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle, bu konuda daha güçlü veriler ve analizlerle değerlendirilmesi açısından daha fazla hasta ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- ❖ Nisan 2018 - Haziran 2020 tarihleri arasında prospektif olarak 60 hasta değerlendirildi ve yeterli veri toplanan toplam 10 hasta çalışmaya dahil edildi.
- ❖ Hastaların göz hareketlerinin tespiti amacıyla Mühendislik Fakültesi ile birlikte çalışılarak yapay zeka destekli özel bir cihaz tasarlandı; tüm hastalarda Video-EEG monitörizasyonu ile eş zamanlı olarak tasarlanan cihaz ile göz hareketleri kayıt altına alındı.
- ❖ Cinsiyet dağılımına bakıldığında 6'sı kız (%60), 4'ü erkekti (%40). Hastaların ortalama yaşı 105 ± 56 (min 50, maks 216) ay olarak, EEG çekimi tarihindeki ortalama yaşı ise 93 ± 56 (min 38, maks 204) ay olarak saptandı. Gestasyonel haftaları incelendiğinde tüm hastaların matür doğum olduğu görüldü.
- ❖ Hastaların ilk nöbet başlangıç yaşı ortalama 40 ± 60 (min 1, maks 180) ay olarak saptandı.
- ❖ Çalışmadaki hastaların ek hastalıkları incelendiğinde; 1 hastada Hipotiroidi, 1 hastada Serebral Palsi, 1 hastada Lafora Sendromu ve 2 hastada Tuberoskleroz tanısı olduğu görüldü. Çalışmadaki diğer 5 hastada (%50) ek hastalık saptanmadı.
- ❖ Hastaların özgeçmişi incelendiğinde 2 hastada status epileptikus öyküsü olduğu (%20), 3 hastada febril konvülziyon öyküsü olduğu (%30), 1 hastada ailede febril konvülziyon öyküsü olduğu (%10), 4 hastada ise ailede epilepsi öyküsü olduğu (%40) görüldü. Hastaların 2'sinde ebeveynler arasında akrabalık saptandı (%20).
- ❖ Hastaların antiepileptik ilaç (AEİ) tedavileri incelendiğinde tüm hastaların AEİ kullandığı görüldü. Yedi hastanın (%70) epilepsi tedavisi için politerapi kullandığı, 3 hastanın (%30) ise monoterapi aldığı görüldü. Üç hasta (%30) 2 adet AEİ kullanmakta, 4 hasta ise 3'den fazla AEİ kullanmaktaydı.
- ❖ Hastalar nöromotor ve mental gelişim basamakları yönünden değerlendirildiğinde 5 (%50) hastada nöromotor ve mental gelişim geriliği olduğu saptandı. Yapılan ayrıntılı nörolojik muayenede ise 3 hastada (%30) anormal bulgular saptandı.

- ❖ Hastaların Kranial MRG bulguları incelendiğinde; 5 hastada (%50) patolojik bulgular saptandığı, diğer 5 hastanın (%50) ise Kranial MRG'si normal olduğu görüldü.
- ❖ Nöbet geliş zamanları incelendiğinde uykuda nöbeti olan hasta saptanmadı, tüm hastaların uyanıklıkta nöbeti olduğu görüldü.
- ❖ ILAE 2017 epileptik nöbet sınıflamasına göre hastalarda görülen nöbetlerin alt tiplerine göre dağılımı incelendiğinde; 4 hastada (%40) absans nöbet, 2 hastada (%20) atonik, 2 hastada (%20) tonik, 1 hastada (%10) klonik, 1 hastada (%10) ise tonik-klonik nöbet olduğu görüldü.
- ❖ Hastaların tamamında nöbet sırasında göz açıklığı izlenmiş olup kayıtlarda hepsinde patolojik göz hareketleri olduğu saptandı. Bir hastada (%10), göz hareketlerinin; EEG'deki nöbet aktivitesinden önce başladığı görüldü (9 numaralı hasta).
- ❖ 4 hastada (%40) göz deviasyonu izlenmemiş olup; kalan hastaların 2'sinde (%20) sağa deviasyon, 1'inde (%10) sola deviasyon, 2'sinde (%20) yukarı deviasyon, 1'inde (%10) ise aşağı deviasyon izlendi.
- ❖ Bir hastada (%10) EEG'deki nöbet aktivitesiyle eş zamanlı başlayan gözlerde bilateral yukarı deviasyonu takiben “vertikal nistagmus” izlenmiş olup, 19 saniye boyunca devam ettiği saptandı (7 numaralı hasta). Diğer 9 hastanın göz kayıtlarında ise nistagmus saptanmadı.
- ❖ Üç hastada (%30) pupil çapında iktal dönemde anlamlı değişiklik saptanmış olup; 2'sinde (3 ve 10 numaralı hastalar) siklik ve ardışık miyozis-midriazis atakları şeklinde izlenen “pupiller hippus”, 1'inde (6 numaralı hasta) ise bilateral midriazis saptandı.
- ❖ Hastalar demografik ve klinik özelliklerine göre gruplandırılarak VEM sırasında kaydedilen nöbet süreleri ve patolojik göz hareketi süreleri incelendiğinde; cinsiyet, ek hastalık varlığı, status öyküsü, FK öyküsü, ailede FK öyküsü, ailede epilepsi öyküsü ve ebeveyn akrabalığı açısından gruplar arasında nöbet süreleri ve patolojik göz hareketi süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- ❖ Nöromotor gelişim geriliği ve mental gelişim geriliği olan hastalarda EEG'de saptanan nöbet süresi ve patolojik göz hareketlerinin süresi, gerilik olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde nörolojik muayenesinde anormal bulgular saptanan hastaların

EEG ve klinik olarak saptanan nöbet süreleri; nörolojik muayenesi normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p<0,05$).

- ❖ Hastalar kullandıkları antiepileptik ilaç (AEİ) sayılarına göre gruplandırılarak incelendiğinde 3 ve daha fazla sayıda AEİ kullanan hastaların EEG ve klinik olarak saptanan nöbet süreleri; 3'den az AEİ kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p<0,05$).
- ❖ MR bulgusu normal ve patolojik olan hasta grupları arasında EEG ve klinik olarak saptanan nöbet süreleri ile patolojik göz hareketlerinin süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



7. ÖZET

Epileptik Nöbet Anında Göz Bulgularının Görüntü ve Sinyal İşleme Teknikleri Kullanarak Tespiti

Epilepsi her yaş grubunda görülmekle birlikte özellikle çocukluk yaş grubunu ilgilendiren yaygın bir sağlık sorunudur. Epileptik nöbetlerin tespiti ve erken uyarı sistemleri giderek daha fazla talep edilmekte ve araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda epilepsi hastalarının EEG monitörizasyonu sırasında geçirdikleri nöbetlerin göz ve göz hareketleri üzerine etkisini makine görme ve yapay zeka teknikleri kullanarak önce öğrenmek ve veri toplamak; sonrasındaysa nöbet anının ve hatta mümkünse öncesinin ve sonrasının otomatik olarak tespit edilmesi hedeflenmiştir.

Nisan 2018 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların göz bulgularının tespit edilmesi amacıyla Mühendislik Fakültesi ile birlikte çalışılarak yapay zeka destekli özel bir cihaz tasarlandı; tüm hastalarda Video-EEG ile eş zamanlı olarak tasarlanan cihaz ile göz hareketleri kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, kranial MRG, interiktal EEG, VEM ve eş zamanlı göz hareketlerinin tespiti sonrasında çalışma dizaynına uygun olarak yeterli veri elde edilen 10 hastanın sonuçları değerlendirildi.

Hastaların 6'sı kız (%60), 4'ü erkekti (%40). Yaş ortalaması 105 ± 56 (50-216) ay, EEG sırasındaki yaş ortalaması 93 ± 56 (38-204) ay, ilk nöbet başlangıç yaşı ise ortalama 40 ± 60 (1-180) ay olarak saptandı. Gestasyonel yaşa göre hepsi matür doğumdu. Beşinde (%50) ek hastalıklar mevcuttu. İki hastada status epileptikus öyküsü (%20), 3 hastada febril konvülziyon öyküsü (%30) vardı. Bir hastada ailede febril konvülziyon öyküsü (%10), 4 hastada ailede epilepsi öyküsü (%40), 2 hastada ebeveyn akrabalığı (%20) mevcuttu. Tüm hastalar antiepileptik ilaç (AEİ) kullanmakta olup 7 hastanın (%70) politerapi, 3 hastanın (%30) ise monoterapi aldığı görüldü. Dört hasta (%40) 3'den fazla AEİ kullanmaktaydı. Beş hastada (%50) nöromotor ve mental gelişim geriliği, 3 hastada (%30) ise nörolojik muayenede anormal bulgular mevcuttu. Beş hastada (%50) Kranial MRG'de patolojik bulgular saptandı.

Tüm hastaların uyanıkken nöbeti olduğu görüldü, uykuda nöbeti olan hasta saptanmadı. Dört hastada (%40) absans, 2 hastada (%20) atonik, 2 hastada (%20) tonik, 1 hastada (%10) klonik, 1 hastada (%10) ise tonik-klonik nöbet olduğu görüldü. Hastaların tamamında nöbet sırasında göz açıklığı izlenmiş olup kayıtlarda hepsinde patolojik göz hareketleri olduğu saptandı. Bir hastada (%10), göz hareketlerinin; EEG'deki nöbet aktivitesinden önce başladığı görüldü. Altı hastada (%60) göz deviasyonu izlendi; 2'sinde (%20) sağa deviasyon, 1'inde (%10) sola deviasyon, 2'sinde (%20) yukarı deviasyon, 1'inde (%10) ise aşağı deviasyon izlendi. Üç hastada (%30) pupil çapında iktal dönemde anlamlı değişiklik saptandı; 2'sinde pupiller hippus, 1'inde ise bilateral midriazis mevcuttu.

Hastalar demografik ve klinik özelliklerine göre gruplandırılarak VEM sırasında kaydedilen nöbet süreleri ve patolojik göz hareketi süreleri incelendiğinde; cinsiyet, ek hastalık varlığı, status öyküsü, FK öyküsü, ailede FK öyküsü, ailede epilepsi öyküsü ve ebeveyn akrabalığı açısından gruplar arasında nöbet süreleri ve patolojik göz hareketi süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Nöromotor gelişim geriliği ve mental gelişim geriliği olan hastalarda EEG'de saptanan nöbet süresi ve patolojik göz hareketlerinin süresi, gerilik olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde nörolojik muayenesinde anormal bulgular saptanan hastaların EEG ve klinik olarak saptanan nöbet süreleri; nörolojik muayenesi normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p<0,05$).

Hastalar kullandıkları antiepileptik ilaç (AEİ) sayılarına göre gruplandırılarak incelendiğinde 3 ve daha fazla sayıda AEİ kullanan hastaların EEG ve klinik olarak saptanan nöbet süreleri; 3'den az AEİ kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamızda hastaların tamamında geliştirmiş olduğumuz cihaz ile preiktal, iktal ve postiktal dönemde patolojik göz hareketleri saptanmış ve kayıt altına alınmıştır. Bir hastada EEG'de nöbet aktivitesi başlamadan önce patolojik göz hareketlerini tespit etmek mümkün olmuştur. Tasarladığımız cihazın geliştirilmesi ile ilerleyen zamanlarda yapay zeka destekli analizler sayesinde göz hareketlerinin çok daha objektif olarak değerlendirilebileceği ve kayıt altına alınabileceği

öngörülmektedir. Belki de göz hareketlerinin erken tespiti ile nöbet aktivitesi henüz başlamadan hastanın uyarılması da mümkün olabilecektir. Elde ettiğimiz veriler ışığında çalışmamızın umut vaat ettiği görülmüştür. Ancak hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle, bu konuda daha güçlü veriler ve analizlerle değerlendirilmesi açısından daha fazla hasta ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Epileptik göz hareketleri, Nöbet tespit cihazı



8. ABSTRACT

Detection of Eye Movements During Epileptic Seizures by Using Image and Signal Processing Techniques

Although epilepsy can be seen in all age groups, it is a common health problem that especially concerns the childhood age group. Detection of epileptic seizures and early warning systems are increasingly in demand and research. In our study, it was aimed to learn the effects of seizures on eye movements during EEG monitoring and to collect data by using machine vision and artificial intelligence techniques first; then to automatically detect the moment of seizure and even before and after the seizures if possible.

Patients who applied to Akdeniz University Faculty of Medicine Pediatric Neurology Clinic between April 2018 and June 2020 were evaluated prospectively. In order to detect the eye findings of the patients, a special device supported by artificial intelligence was designed in cooperation with the Faculty of Engineering; eye movements were recorded by the designed device simultaneously with the Video-EEG in all patients. The detailed patient history, physical examination, laboratory tests, cranial MRI, interictal EEG, VEM and eye movements of 60 patients included in the study were examined. The results of 10 patients were evaluated who had sufficient data in accordance with the study design.

Six of the patients were female (%60) and 4 were male (%40). The mean age was 105 ± 56 (50-216) months, the mean age during EEG was 93 ± 56 (38-204) months, and the mean age at first seizure onset was 40 ± 60 (1-180) months. All were mature births by gestational age. Five (%50) of them had additional diseases. Two patients had a history of status epilepticus (%20), 3 patients had a history of febrile convulsion (%30). One patient had a family history of febrile convulsion (%10), 4 patients had a family history of epilepsy (%40), and 2 patients had a parental consanguinity (%20). All patients were using antiepileptic drugs (AEDs). Seven patients (%70) received polytherapy and 3 patients (30%) received monotherapy; 4 patients (%40) were using more than 3 AEDs. Five patients (%50) had neuromotor

and mental retardation, and 3 patients (%30) had abnormal findings on neurological examination. Pathological findings were detected in cranial MRI in 5 patients (%50).

It was observed that all patients had seizures while awake, no patient had seizures during sleep. Four patients (%40) had absence, 2 patients (%20) had atonic, 2 patients (%20) had tonic, 1 patient (%10) had clonic, and 1 patient (%10) had tonic-clonic seizures. Eye opening was monitored during the seizure in all patients, and pathological eye movements were detected in all of the patients records. In 1 patient (10%), it was observed that eye movements started before the seizure activity on the EEG. Eye deviation was observed in 4 patients (%40); 2 (%20) had right deviation, 1 (%10) had left deviation, 2 (%20) had upward deviation and 1 (%10) had downward deviation. In 3 patients (%30), significant change in pupil diameter was detected during the ictal period; 2 had pupillary hippus and 1 had bilateral mydriasis.

When the patients were grouped according to their demographic and clinical characteristics and the seizure durations recorded during VEM and pathological eye movement periods were examined; no statistically significant difference was found between the groups in terms of the duration of seizures and pathological eye movement in terms of gender, presence of additional disease, status history, FC history, family history of FC, epilepsy history in the family, and parental consanguinity ($p>0.05$).

In patients with neuromotor retardation and mental retardation, the seizure durations detected on EEG and the duration of pathological eye movements were found to be statistically significantly longer than patients without retardation ($p<0.05$). Similarly, with the EEG and clinically detected seizure durations of patients with abnormal findings on neurological examination was found statistically significantly longer than patients with normal neurological examination ($p<0.05$).

When the patients were grouped according to the number of antiepileptic drugs (AEDs) they used, with the EEG and clinically detected seizure durations of the patients using 3 or more AEDs was found statistically significantly longer than the patients using less than 3 AEDs ($p<0.05$).

In our study, pathological eye movements in the preictal, ictal and postictal periods were detected and recorded with the device we developed in all patients. In 1 patient, it was possible to detect pathological eye movements before seizure activity

on EEG started. With the development of the device we designed, it is predicted that eye movements can be evaluated and recorded much more objectively thanks to the analysis supported by artificial intelligence. Perhaps, with early detection of eye movements, it will be possible to warn the patient before the seizure activity begins. In the light of the data we have obtained, it has been seen that our study is promising. However, due to the limited number of patients, randomized controlled studies with more patients are needed to evaluate them with stronger data and analyzes.

Keywords: Epilepsy, Epileptic eye movements, Seizure detection device



9. KAYNAKLAR

1. Bauder F, Wohlrab G, Schmitt B. Neonatal seizures: Eyes open or closed? *Epilepsia* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Sep 18];48(2):394–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17295637/>
2. Çetin B. Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı, Ankara. 2013;
3. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve Epileptolojinin kısa tarihçesi, *Epilepsi*, ed. Yeni S.N., Bora İ., Gürses C., Nobel Tıp kitapevleri. Nobel Tıp Kitap Evi. 2008;3–10.
4. Griffin J, Wyles M. *Epilepsy Towards Tomorrow*. London, England: Office of Health Economics. 1991;10–69.
5. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Vol. 46, *Epilepsia*. 2005. p. 470–2.
6. Wilfong, Angus M. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features - UpToDate. UpToDate. 2017. p. 2019.
7. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012;129(2):256–64.
8. MV J. Seizures in Childhood. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of Pediatrics*. 2004;1993–2009.
9. Guberman A, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy*, Wildwood Avenue, Butterworth-Heinemann, 2nd ed. 1999;1–50.
10. Aydın N. Epilepsi ve Epileptik Sendromlar. *Pediatrinin Esasları*. 2016;(1. baskı) içinde (967-973).
11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W,

- et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676–85.
12. Epilepsy in the WHO Eastern Mediterranean Region Bridging the gap.
 13. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
 14. Bazil C, Morrell M, Pedley T. Epilepsy. In: Rowland LP, ed. *Merritt's Neurology*, 11th ed. Philadelphia. 2005;990–1008.
 15. Lowenstein D. Seizures and epilepsy. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2008;2498–512.
 16. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: An extended follow-up. *Neurology*. 1990;40(8):1163–70.
 17. Neligan A, Sander JW. The incidence and prevalence of epilepsy.
 18. Panayiotopoulos CP. "Epileptic Syndromes and their Treatment." Springer Healthcare, Ltd., Manchester. 2010;
 19. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271–4.
 20. Allen Hauser W, Annegers JF. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from rochester, minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(6):576–86.
 21. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures, *Annu Rev Physiol*. 2001;815–46.
 22. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006 Mar;47(3):626–

- 30.
23. Haslam R. The nervous system. In: Textbook of pediatrics (16th ed). Eds: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders, Philadelphia. 2000;pp: 1793-1866.
 24. Stafstrom CE. Epilepsy: A review of selected clinical syndromes and advances in basic science. Vol. 26, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2006. p. 983–1004.
 25. Abad RSC, Sanmartí Vilaplana FX, Serratos JM. Genetic causes of epilepsy. Vol. 13, Neurologist. 2007.
 26. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABAA receptor mutations associated with genetic epilepsies. Vol. 15, Trends in Molecular Medicine. 2009. p. 430–8.
 27. Shorvon S. Epilepsia. 2011 Jun;52(6). :1052–7.
 28. Iğinel M, Laflı TD, Güneş Y. Epilepside Perioperatif Yönetim ve Anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Archives Medical Review Journal;27(1). 2018;39–69.
 29. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr 1;58(4):512–21.
 30. Chang RS kwan, Leung CYW, Ho CCA, Yung A. Classifications of seizures and epilepsies, where are we? – A brief historical review and update. Vol. 116, Journal of the Formosan Medical Association. Elsevier B.V.; 2017. p. 736–41.
 31. Ali A. Global Health: Epilepsy. Semin Neurol. 2018 Apr 1;38(2):191–9.
 32. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr 1;58(4):522–30.

33. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017 Apr 1;58(4):531–42.
34. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015 Kılavuzu Ed: Yeni SN, Gürses C. Türk Nöroloji Derneği. 2015;
35. Engel JJ, Pedley T, Aicardi J, Dichter M, Moshe S, Perucca E, et al. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997;557– 625.
36. Özkara Ç, Ataklı D. Epilepsi. İstanbul: US Yayınları;5. :14–9.
37. Baykan B, Bebek N, Candan G, Gökyiğit A. Epilepsi. Öge AE, Baykan B (Editörler). *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2001;336–44.
38. Şengül F. Epilepsi Hastalarında Antiepileptik Kullanımının Kemik Metabolizması Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi), Sağlık Bakanlığı Ok Meydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul. 2009;
39. Çocuk ve ergende nörolojik hastalıklara yaklaşım rehber kitabı. 2015;
40. Akdağ G, Algın D, Erdiñç O. Epilepsi. *Osmangazi Tıp Dergisi*;38 (Özel Sayı 1). 2016;35–41.
41. *Pediatric*. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. Nobel tıp kitabevleri,4. baskı. 2010;sf: 1683-1687.
42. *European Heart Journal*. Senkop tanı ve tedavi kılavuzu (2009 güncellemesi). Türk Kardiyol Dern Arş;8. 2009;136–70.
43. Işıkay S. Katılma nöbeti olan 180 çocuk hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatri*;23(2). 2014;53–8.
44. DiMario FJ, Burleson JA. Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells. *Pediatr Neurol*. 9(4):268–74.
45. Stores G. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children and adolescents. Vol. 50, *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2008. p. 728–32.

46. Tatlı B, Aydın N, Çalı M, Özmen M. Non epileptik paroksizmal olaylar : olgu sunumları ile derleme. Turk Pediatri Ars;39(2). 2004;58–64.
47. Tatlı B, Güler S. Çocukluk çağında non epileptik paroksizmal olaylar. Turk Pediatr Ars;52(2). 2017;59–65.
48. Okuyaz Ç. Çocuk nörolojisinde elektrofizyolojik tanı yöntemleri ve kullanım alanları. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Deda G, Serdaroğlu A (Editörler). Çocuk Nörolojisi’de Elektrofizyolojik Tanı Yöntemleri. Ankara: Alp Ofset. 2006;293–314.
49. Baykan B. Elektroensefalografi. Öge Emre A, Baykan B (Editörler). Nöroloji e-ders kitabı, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (Erişim tarihi:29.01.2019)Baykan B. Elektroensefalografi. Öge Emre A, Baykan B (Editörler). Nöroloji e-ders kitabı, İstanbul Tıp . 2010;
50. Gökçil Z. Epilepside Elektroensefalografi. Bora I, Naz S, Gürses C (Editörler). Epilepsi. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri. 2008;475–99.
51. Saltık S. Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi. Epilepsi;20(1). 2014;50–5.
52. Turanlı G. Epilepsi ve izlemi. Katkı Pediatri Dergisi;20: 1999;385–95.
53. Anderson CH, Van Essen DC, Olshausen BA. Directed visual attention and the dynamic control of information flow. In: Neurobiology of Attention. Elsevier Inc.; 2005. p. 11–7.
54. Jacobs RJ. Visual resolution and contour interaction in the fovea and periphery. Vision Res. 1979;19(11):1187–95.
55. Martinez-Conde S, Macknik SL, Troncoso XG, Hubel DH. Microsaccades: a neurophysiological analysis. Vol. 32, Trends in Neurosciences. 2009. p. 463–75.
56. Leigh R, Zee D. The neurology of eye movements: Oxford University Press, USA. 2015;
57. Wong A. Eye movement disorders: Oxford University Press. 2008;
58. Karataş M. İnternükleer ve supranükleer göz hareket bozuklukları. Turk Norol

Derg. 2009;15:54-63.

59. Karcioglu O. Acilde nöbet ve epilepsi olgularına yaklaşımPublisher: Nobel Tıp KitabevleriEditors: Salim Satar, Özlem Güneysel. January 2009 B Acilde Nöroloji (pp193-212)Edition 1.
60. Breen L. Gaze abnormalities. In: Walsh TJ (ed). Neuro-Ophthalmology: Clinical Signs and Symptoms. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, :525-43. 1992;
61. Pierrot-Deseilligny C. The control of gaze (3). Neurological defects [in French]. Med Sci (Paris) 2004;20:357-62.
62. Kandel E, Schwartz J, Jessel T. Principles of Neural Sciences. 4th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2000.
63. Kommerell G. Supranuclear disorders of ocular motility. In: Schiefer U, Wilhelm H, Hart WM (eds). Clinical Neuro-Ophthalmology a Practical Guide. Berlin: Springer, 2007;155-70.
64. Daroff R, Troost B, Leigh R. Supranuclear disorders of eye movements. In: Glaser JS (ed). Neuro-Ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1990;299-324.
65. Walsh F, Hoyt W, Miller N. Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology: The essentials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;344-77.
66. Giannakodimos S. P.C. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. Epilepsia 37. 1996;36-44.
67. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F ve D. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. Brain, 127 (Pt 5). 2004;1127-44.
68. Gotman J, C G, A B, E K, Y A, Dubeau F. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activations and suspension of default state of the brain. Proc Natl Acad Sci USA, 102. 2006;15236-40.

69. K H, S.-H.A., H L, A L, K F, Dr F, et al. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage*, 31. 2006;1700–10.
70. Avoli M RM, Avanzini G. Generalized epileptik disorders : an update. *Epilepsia*, 42. 2001;445–57.
71. Viravan S, Go C, Ochi A, Akiyama T, Carter Snead, O. 3rd, Otsubo H. Jeavons syndrome existing as occipital cortex initiating generalized epilepsy. *epilepsia*, 52 (7). 2011;1273–9.
72. Bristow D, Frith C, Rees G. Two distinct neural effects of blinking on human visual processing. *Neuroimage*, 27. 2005;136–45.
73. C E, Shaw MD, Peck CK, Manning KA, Baker R. Blinking and associated eye movements in humans, guinea pigs, and rabbits. *Journal of neurophysiology*, 52 (2),. 1984;323–39.
74. Schellini SA, Sampaio AAJ, Hoyama E, Cruz AA, Padovani CR. Spontaneous eye blink analysis in the normal individual. *Orbit*, 24 (4). 2005;239-242.
75. Tsubota K, Kwong KK, Lee TY, Nakamura J, Cheng HM. Functional MRI of brain activation by eye blinking. *Exp Eye Res*, 69. 1999;1–7.
76. Abou-Khalil B, Fakhoury T. Significance of head turn sequences in temporal lobe onset seizures. *Epilepsy Res* 1996;233:245–50.
77. Chee M, Kotagal P, Van Ness P, Gragg L, Murphy D, Luders H. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology* 1993;43:2519-25.
78. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:168-74.
79. Tobias, Loddenkemper, Prakash K. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy and Behav* 2005;7:1 -17.
80. Milde D, Billson F. Supranuclear disorders of eye movement. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989;17:15-21.

81. Miller N, Walsh F, Hoyt W. Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.). 2005.
82. Turnbull P, Irani N, Lim N, Philips J. Origin of pupillary hippus in the autonomic nervous system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;58. 2017;197–203.
83. Fernández-Torre J, Paramio-Paz A, Lorda-de Los Ríos I, Martín-García M, Hernández-Hernández M. Pupillary hippus as clinical manifestation of refractory autonomic nonconvulsive status epilepticus: Pathophysiological implications. *Seizure* 2018;63:102-104.
84. Engel JJ, Pitkanen A, Loeb, JA et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 4:61-69.
85. Filibian M, Frasca A, Maggioni, D et al. In vivo imaging of glia activation using 1H-magnetic resonance spectroscopy to detect putative biomarkers of tissue epileptogenicity. *Epilepsia* 2012;53:1907-16.
86. Galovic M, Koepp M. Advances of Molecular Imaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:58.
87. Obenaus A. Neuroimaging biomarkers for epilepsy: advances and relevance to glial cells. *Neurochem Int* 2013;63:712-8.
88. Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann, R et al. Highfrequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology* 2009;72:979-86.
89. Kobayashi K, Watanabe Y, Inoue, T et al. Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia* 2010;51:2190-4.
90. Andrade-Valenca L, Dubeau F, Mari, F et al. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology* 2011;77: 524-31.
91. Lukasiuk K, Becker A. Molecular biomarkers of epileptogenesis. *Neurotherapeutics* 2014; 11:319-23.
92. Sinha S, Patil S, Jayalekshmy, V et al. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res* 2008;82:171-6.

93. Lehtimäki K, Keränen T, Palmio, J et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007;116:226-30.
94. Luo J, Wang W, Xi, Z et al. Concentration of Soluble Adhesion Molecules in Cerebrospinal Fluid and Serum of Epilepsy Patients. *J Mol Neurosci* 2014.
95. Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B, Milosevic M, Jansen K, Van Huffel S, et al. Non-EEG seizure detection systems and potential SUDEP prevention: State of the art: Review and update. *Seizure*. 2016 Oct;41:141-53.
96. Jory C, Shankar R, Coker D, McLean B, Hanna J, Newman C. Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. *Seizure*. 2016 Mar;36:4-15.
97. Narechania A, Garic I, Sen-Gupta I, Macken M, Gerard E, Schuele S. Assessment of a quasi-piezoelectric mattress monitor as \ detection system for generalised convulsions. *Epilepsy Behav* 2013;28:172–6.
98. Van Poppel K, Fulton S, McGregor A, Ellis M, Patters A, Wheless J. Prospective study of the emfit movement monitor. *J Child Neurol* 2013;28(11):1434–6.
99. Fulton S, Poppel K, McGregor A, Ellis M, Patters A, Wheless J. Prospective study of 2 bed alarms for detection of nocturnal seizures. *J Child Neurol* 2013;28(11):1430–3.
100. Carlson C, Arnedo V, Devinsky O. Detecting nocturnal convulsions: efficacy of the MP5 monitor. *Seizure* 2009;18(3):225–7.
101. Cuppens K, Karsmakers P, Van De Vel A, Bonroy B, Milosevic M, Luca, S et al. Accelerometers-based home monitoring for detection of nocturnal hypermotor seizures based on novelty detection. *IEEE J Biomed Health Inform* 2014;18:1026–33.
102. Beniczky S, Polster T, Kjaer T, Hjalgrim H. Detection of generalised tonic clinic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective multi-centre study. *Epilepsia* 2013;54(4):E58.

103. Sullivan J. Smartwatch-Clinical study Report. University Of California, San Francisco Paediatric Epilepsy Centre: SmartMonitor.2013.
104. Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, Sidenius P, Fuglsang- Frederiksen A. New modified heart rate variability analysis as detector of epileptic seizures. Clin Neurophysiol 2014;125(S255):1388–2457.
105. Poh M, Loddenkemper T, Swenson N, Goyal S, Madden J, Picard R. Continuous monitoring of electrodermal activity during epileptic seizures using a wearable sensor Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biological Society. In: IEEE Engineering in Medicine and Biological Society, Conferen.
106. Poh M, Loddenkemper T, Reinsberger C, Swenson N, Goyal S, Sabtala, M et al. Convulsive seizure detection using wrist worn electrodermal activity and accelerometry biosensor. Epilepsia 2012;53(5):e93.
107. Van Andel J, Leijten F, Rose K, Arends J. Usefulness of movement and heart rate as physiological signals to detect nocturnal epileptic seizures. Clin Neurophysiol 2014;125(S259-S260):1388–2457.
108. Girouard M, Moreno L, Morgan L, K K, L L, Lie, O et al. EMG based seizure detector: preliminary results comparing a generalised tonic seizure detection algorithm to video EEG recordings. Epilepsy Curr 2014;13(54):1535–7597.
109. Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, Sidenius P, Fuglsang-frederiksen A. Exploring the capability of wireless near infrared spectroscopy as a portable seizure detection device for epilepsy patients. Seizure 2015;26:43–8.
110. Lyons P, Bodamer M, Lyons E, Harry L. Seizure alert dog as an effective seizure detection device in refractory symptomatic localisation related epilepsy: a case report. Epilepsy Curr 2014;14(288–289):1535–7597.
111. Dalziel D, Uthman B, Mcgorray S, Reel R. Seizure alert dogs: a review and preliminary study. Seizure 2003;12(2):115–20.
112. Wyllie E, Luders H, Morris H, Lesser R, Dinner D. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. Neurology.

1986;36(5):606.

113. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;29(9): 1006–13.
114. Kellinghaus C, Lüders H. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004;6:223–39.
115. Bonelli S, Lurger S, Zimprich F, Stogmann E, Assem-Hilger, E Baumgartner C. Clinical seizure lateralization in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(3):517–23.
116. Tijssen C, Kort P, Bastiaansen L, Voskuil P. Epileptic eye deviation and nystagmus. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94(1):77.
117. Schulz R, Tomka-Hoffmeister M, Woermann FG H, Schittkowski MP E, Bien C. Epileptic monocular nystagmus and ictal diplopia as cortical and subcortical dysfunction. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013;1:89–91.
118. Munari C, Bonis A, Kochen S, Pestre M, Brunet P, Bancaud, J et al. Eye movement and occipital seizures in man. *Acta Neurochirurgia. Suppl*. 1984;33:47–52.
119. Harris C, Boyd S, Chong K, Harkness W, Neville B. Epileptic nystagmus in infancy. *J Neurol Sci*. 1997;151:111–4.
120. Lee S, Suh H, Choi J, Huh K, Kim H, Kim J. Epileptic nystagmus: A case report and systematic review. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014;2:156-160.
121. Kellinghus C, Skidmore C, Loddenkemper T. Lateralizing value of epileptic nystagmus. *Epilepsy Behav*. 2008;13(4):700–2.
122. Wyllie E, Lüders H, Morris H, Lesser R, Dinner D. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology*. 1986;36:606–11.
123. McLachlan R. The significance of head and eye turning in seizures. *Neurology*. 1987;37:1617–9.
124. Rosenbaum D, Siegel M, Rowan A. Contraversive seizures in occipital

- epilepsy: Case report and review of the literature. *Neurology*. 1986;36:281–4.
125. Williamson P, Thadani V, French, JA et al. Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia*. 1998;39(11):1182-1188.
 126. Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A et al. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2014;55(2):264-277.
 127. Dupont S, Samson Y, Nguyen-Michel, VH et al. Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(6):401-409.
 128. Kaplan P, Tusa R. Neurophysiologic and clinical correlations of epileptic nystagmus. *Neurology*. 1993;43(12):2508-2514.
 129. Yilmaz A, Uluc K, Oguz K, Saygi S. Epileptic nystagmus in a patient with nonconvulsive status epilepticus. *Seizure*. 13(3):183-186.
 130. Bekdik P, Sener U, Asan I, Ozcelik M, Zorlu Y. Epileptic nystagmus. *Epileptic Disord*. 2006;8(4):305-308.
 131. Pfefferkorn T, Holtmannspötter M, Querner V, Dudel C, Noachtar S, Strupp, M et al. Epileptic nystagmus. *Neurology* 2004;63(7):E14.
 132. Lee S, Suh H, Choi J, Huh K, Kim H, Kim J. Epileptic nystagmus: A case report and systematic review. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014;2:156-160.
 133. García-Martín A, Molina-Martínez F, Amer-Ferrer G, Sureda-Ramis B, Moreno-Rojas A, Barceló-Artigues I. Unilateral mydriasis during temporal lobe seizures. *Epileptic Disord*. 2008;10(2):165-169.
 134. Liporace J, Sperling M. Simple Autonomic Seizures. In: Engel-Jr. J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997;549-55.
 135. Centeno M, Feldmann M, Harrison, NA et al. Epilepsy causing pupillary hippus: an unusual semiology. *Epilepsia*. 2011;52(8):e93-e96.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Özgür DUMAN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Epileptik Nöbet Anında Göz Bulgularının Görüntü ve Sinyal İşleme Teknikleri Kullanarak Tespiti
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19	Tarih: 03.01.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın bütçesinin Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacılara çalışmalarında başarılar dileriz	

Öğr. Gör. Dr. M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Selahattin KUMRU
Üye

Prof. Dr. Özgür DUMAN
Üye

Doç. Dr. Banu NUR
Üye (İzinli)

Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof. Dr. Bilge KARSLI
Üye

Doç. Dr. Gülsüm Özge BAYSAL
Üye (İzinli)

Yrd. Doç. Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye

Prof. Dr. Arda YASATARGIL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof. Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Doç. Dr. Dile KÜPMEN KORGUN
Üye (İzinli)

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)