

ZEYNEP VILDAN OKUDAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ VE MİGREN
KOMORBİDİTESİNDE KLİNİK GENETİK VE
ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ZEYNEP VİLDAN OKUDAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. BETÜL BAYKAN**

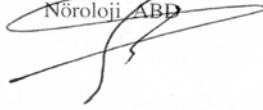
**SİNİRBİLİM ANABİLİMDALI
ELEKTRONÖRO FİZYOLOJİ**

İSTANBUL-2019

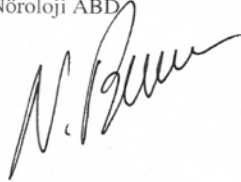
TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronöro Fiziyojji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Zeynep Vildan OKUDAN tarafından Prof. Dr. Betül BAYKAN'nın danışmanlığında hazırlanan “**Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Migren Komorbiditesinde Klinik, Genetik ve Elektrofiziyojji Özelliklerin Değerlendirilmesi**” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 30/ 12/ 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
PROF.DR. BETÜL BAYKAN
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD



Jüri
PROF.DR. NERSES BEBEK
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD



Jüri
PROF.DR. BERRİN AKTEKİN
Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi
Nöroloji ABD



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Zeynep Vildan Okudan



İTHAF

Bu tez çalışmamı annem Fatma Okudan ve babam Dr. Mustafa Okudan'a
ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı ilk tasarladığımız andan son ana kadar, tüm dikkatini ve vaktini, en içten ve samimi şekilde bana veren, bu süreçte karşımıza çıkmış olan tüm olumsuzlukları göğüsleyerek yumuşatan ve beni hep en iyi şekilde motive ederek destek veren, bilgisini her şart ve koşulda paylaşmaktan hiç yorulmayan, öğretmekten hiç vazgeçmeyen, çok iyi bir öğretmen ve yönetici olabilen, hayatına dokunduğu her insanı bilimin bir parçası haline getiren, en büyük destekçim ve akıl hocam, Sayın Prof. Dr. Betül Baykan Baykal'a,

Çalışmalarımız sırasında, en karmaşık ve anlaşılması zor konularda bilgi ve veri desteğiyle çalışmamızın mimarisine katkı sağlayarak, bize değerli vaktini ayırma nezaketini göstermiş olan Sayın Prof. Dr. Sibel Aylin Uğur İşeri'ye

Tüm yüksek lisans eğitimim boyunca klinik çalışma düzenimi sağlayarak eğitime olan katkısını ve desteğini esirgemeyen, çalışmanın şekillenip sonuçlanabilmesi için gerekli zamanı bana vererek, ortaya çıkmasına katkı sağlayan, klinik şefim, Sayın Prof. Dr. Vildan Ayşe Yayla'ya,

Bu programa girmemi sağlayarak, elektrofizyoloji konusundaki ufkumu açan ve ilerlememi sağlayan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Feray Karaali Savrun'a,

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde birlikte çalıştığım tüm meslektaşlarıma,

Bu tez çalışmasında kullanılan genetik materyalin işlenmesi için Epi25 konsorsiyumu çalışanlarına ve bu projeye büyük katkıları olmuş, değerli hocamız, Sayın Prof. Dr. Nerses Bebek'e,

Tüm eğitim hayatım boyunca, en değerli, vazgeçilmez ve kıymetli desteği sağlayan, koşulsuz sevgiyle, istisnasız özen ve şefkatle her türlü başarımın alt yapısını oluşturan, annem Fatma Okudan ve babam Dr. Mustafa Okudan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	2
BEYAN.....	3
İTHAF.....	4
TEŞEKKÜR.....	5
İÇİNDEKİLER	6
TABLolar LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ	9
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	10
ÖZET	11
ABSTRACT.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi	15
2.1.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi Tanım ve Tarihçesi	15
2.1.2. Juvenil Miyoklonik Epilepside Epidemiyolojik Veriler	15
2.1.3. Juvenil Miyoklonik Epilepside Etiyoloji ve Genetik Veriler.....	15
2.1.4. Juvenil Miyoklonik Epilepside Klinik Bulgular	19
2.1.5. Juvenil Miyoklonik Epilepside Elektrofizyolojik Özellikler	21
2.1.6. Juvenil Miyoklonik Epilepside Refleks Özellikler	22
2.1.7. Juvenil Miyoklonik Epilepside Görüntüleme Yöntemleri	24
2.1.8. Juvenil Miyoklonik Epilepside Ayırıcı Tanı.....	25
2.1.9. Juvenil Miyoklonik Epilepside Tedavi Seçenekleri.....	26
2.2. Migren.....	29
2.2.1. Migren Tanı Kriterleri ve Klinik Özellikleri.....	29
2.2.2. Migren Patogenezi	32
2.2.3. Migren Genetiğine İlişkin Veriler.....	33
2.3. Epilepsi ve Migren Komorbiditesi.....	37
2.4. Epilepsi ve Depresyon	39
2.5. Epilepsi ve Uyku Bozuklukları.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42

3.1. Olguların Seçimi	42
3.2. Klinik Semiyolojik ve Elektrofizyolojik Özellikler.....	43
3.3. Başağrısı Değerlendirmeleri	44
3.4. Beck Depresyon Ölçeği ve Epworth Uykululuk Ölçeği	45
3.5. Genetik Analiz	45
3.6. İstatistiksel Analizler	47
4. BULGULAR.....	49
4.1. JME ve Migreni Olan Grubunun Özellikleri	49
4.2. JME’li Grupta Migreni Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması	53
4.3. JME ve Migreni Olan Hasta Grubunun, Migreni Olmayan Diğer İJE’li Hasta Grubuyla Karşılaştırılması	56
4.4. JME ve Migrenli Hasta Grubunun, Diğer İJE ve Migrenli Hasta Grubuyla Karşılaştırılması	59
4.5. Genetik Analizler	65
5. TARTIŞMA	73
5.1. Komorbiditede Demografik Özellikler	73
5.2. Başağrısı Özellikleri.....	75
5.3. Epileptik Nöbet ve Migren Tetikleyicileri	76
5.4. Komorbiditede Elektrofizyolojik ve Görüntüleme Özellikleri	78
5.5. Komorbidite Varlığında Prognoz.....	79
5.6. Uyku Bozukları ve Depresyon.....	80
5.7. Genetik Analiz	82
5.7.1. Nadir Varyant Saptanan Olgular ve Özellikleri.....	84
KAYNAKLAR	104
FORMLAR	125
ETİK KURUL KARARI	138
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	139
ÖZGEÇMİŞ	140

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Juvenil miyoklonik epilepsi ile ilişkilendirilen genler	19
Tablo 3-1: Juvenil miyoklonik epilepside tanı kriterleri	42
Tablo 3-2: Epilepsi ve migrenle ilişkili araştırılan genler	47
Tablo 4-1: Tüm grupların demografik özellikleri.....	50
Tablo 4-2: Tüm grupların EEG ve nöro-görüntüleme özellikleri.....	51
Tablo 4-3: JME tanılı migrensiz ve migrenli grupların epileptik nöbet tetikleyicileri ...	55
Tablo 4-4: JME tanılı migrenli ve diğer İJE’li migrensiz grupların epileptik nöbet tetikleyicileri açısından karşılaştırılması	58
Tablo 4-5: JME ve diğer İJE’li gruplarda migrenin özellikleri	63
Tablo 4-6: Araştırılan OMIM fenotipleri.....	66
Tablo 4-7: Nadir duplike varyantlar	69
Tablo 4-8: Nadir tek varyantlar	70
Tablo 5-1: Saptanan nadir varyantlar ve fenotipik özellikleri	82

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: EEG’de fotoparoksizmal yanıt örneği.....	23
Şekil 2-2: EEG’de göz kapama duyarlılığı örneği.....	24
Şekil 2-3: Anti-epileptik ilaçların etki mekanizmaları	29
Şekil 2-4: Migren patogenezinde gösterilen gen fonksiyonları ve yollar	34
Şekil 2-5: Ailesel hemiplejik migren genetiğine ilişkin mekanizmalar.....	35
Şekil 2-6: Ailesel hemiplejik migren, yaygın migren formları ve migrenin öne çıktığı diğer hastalıklardaki genler ve yollar.....	37
Şekil 4-1: Hastaların epilepsi sendromlarına göre dağılımı.....	49
Şekil 4-2: JME ve migrenli grupta epilepsi ve migren tetikleyicilerinin dağılımı	52
Şekil 4-3: Epilepsi ve migren tetikleyicilerinin migrenli JME ve diğer İJE’li gruplarda dağılımı	61
Şekil 4-4: Hem epilepsi hem de migren tetikleyicilerinin (ortak tetikleyicilerin) migrenli JME ve diğer İJE’li gruplarda dağılımı	62
Şekil 4-5: Allodininin migrenli JME ve diğer İJE’li (dİJE) gruplarda dağılımı.....	64
Şekil 5-1: CPA6 varyantı saptanan olgu 10-224 ve ailesinin Sanger dizilemesi.....	85
Şekil 5-2: Olgu 11-118 EEG örneği	89
Şekil 5-3: Olgu 11-118 EEG’de hiperventilasyon duyarlılığı	90
Şekil 5-4: Olgu 09-108A EEG örneği.....	92
Şekil 5-5: Olgu 07-28A EEG örneği.....	94
Şekil 5-6: Olgu 09-53A EEG örneği.....	98

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AEİ:	Anti-epileptik ilaç
BDÖ:	Beck depresyon ölçeği
EEG:	Elektroensefalografi
ESS:	Epworth uykululuk skalası
FS:	Fotosensitivite
GKD:	Göz kapama duyarlılığı
HV:	Hiperventilasyon
IHS:	“International Headache Society” (Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu)
ILAE:	“International League Against Epilepsy” (Uluslararası Epilepsi Komisyonu)
İJE:	İdyopatik jeneralize epilepsi
JAE:	Juvenil absans epilepsi
JME:	Juvenil miyoklonik epilepsi
JTKN:	Jeneralize tonik-klonik nöbet
kMRG:	Kranyal manyetik rezonans görüntüleme
LEV:	Levetirasetam
LTG:	Lamotrijin
MRS:	MR spektroskopisi
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PPR:	“Photoparoxysmal response” (fotoparoksizmal yanıt)
PSG:	Polisomnografi
TPM:	Topiramet
VEM:	Video-EEG monitorizasyonu
VPA:	Valproik asit

*Saptanan ve taranan gen varyantlarının akronimleri isim yerine geçtiği ve kelimeleştiği için bu listeye alınmadı.

ÖZET

Okudan, Z.V. (2019). Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Migren Komorbiditesinde Klinik, Genetik ve Elektrofizyolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Epilepsi ve migren birlikte sık görülen paroksizmal ve kronik bozukluklardır. Komorbiditelerinden kortikal yayılan depresyon, genetik ve iyon kanalı mekanizmaları sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada juvenil miyoklonik epilepsi (JME) ve migren komorbiditesinde; demografik özellikleri, nöbet ve migren tetikleyicilerini, elektrofizyolojik özellikleri diğer idyopatik jeneralize epilepsi (İJE) gruplarıyla kıyaslamak ve komorbiditeyi açıklayacak ortak genetik varyantları araştırmak amaçlanmıştır. Toplam 146 İJE tanılı hasta çalışmaya alındı, klinik, elektrofizyolojik, nöro-görüntüleme özellikleri incelenerek standart bir epilepsi formu ve baş ağrısı özellikleri ayrıntılı şekilde sorgulanarak baş ağrısı anketi dolduruldu. Aynı zamanda Beck depresyon ölçeği (BDÖ), allodini ölçeği ve Epworth uyukluk skalası (ESS) uygulandı. Tüm İJE tanılı hastaların %30,1'i (44), JME tanılı hastaların ise %30,8'i (24) migrenliydi. JME ve migrenli grubun %83,3'ü (20) kadındı. Ailede migren öyküsü, JME ve migrenli olanlarda (%50) daha sıklıkla ($p<0,05$). Epileptik nöbet tetikleyicilerinden; zihinsel aktivite, güneş ve parlak ışık, gürültü, sınav günleri JME ve migrensiz gruba kıyasla, bunların dışında da stres varlığı diğer İJE ve migrensiz gruba kıyasla, JME ve migrenli grupta daha sık olarak bulundu ($p<0,05$). JME ve migrenli grupta inter-iktal ($p=0,002$) ve post-iktal baş ağrısı ($p=0,001$) sıklığı da anlamlı olarak fazlaydı. Tüm ekzom analizi yapılan alt grupta migren ve İJE komorbiditesi olan tüm hastaları açıklayacak kesişen veya ayrı varyantlar saptanmadı. Nadir varyantlardan özellikle *CPA6* ve *EHFC1* JME açısından, *HEATR3* ve *SDR9C7* ise komorbiditede dikkat çekerken, *KCKN18* ise patojenik olma açısından önemli varyantlardı. Sonuç olarak, JME ve migren komorbiditesinde olguların daha kötü seyirli olmaksızın daha sık nöbet tetikleyicileri tarif etmeleri artmış bir duyarlılık düşündürmektedir. Yeni nesil sekanslamanın ve derin fenotipleme stratejilerinin migren patofizyolojisi, sık komorbiditeler ve ilişkili genetik mekanizmaları konusundaki anlayışı daha da artırması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Juvenil miyoklonik epilepsi, idyopatik jeneralize epilepsi, migren, genetik, nadir varyant *CPA6*, *EHFC1*, *KCNK18*, *HEATR3*, *SDR9C7*

ABSTRACT

Okudan, Z.V. (2019) The assessment of clinical, genetic and electrophysiological features in the comorbidity of juvenile myoclonic epilepsy and migraine. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master's Thesis. Istanbul.

Epilepsy and migraine are common paroxysmal and chronic disorders. Their comorbidity might be explained by cortical spreading depression, genetic mechanisms, and channelopathies. The aim of this study is to compare the demographic characteristics, seizure, and migraine triggers, electrophysiological findings of juvenile myoclonic epilepsy (JME) with other idiopathic generalized epilepsy (IGE) subgroups and to investigate underlying genetic variants that explain the comorbidity with migraine. We assessed a total of 146 IGE patient; their clinical, electrophysiological and neuroimaging features were evaluated by a standardized epilepsy form and a detailed headache questionnaire was completed for each patient. Furthermore, Beck depression inventory (BDI), allodynia scale and Epworth sleepiness scale (ESS) were also applied. Migraine was diagnosed in 30.1% (44) of all IGE patients and 30.8% (24) of JME patients. Twenty patients (83.3%) of the JME and migraine group were women. Family history of migraine was more frequent in patients with JME and migraine (50%) ($p < 0.05$). Epileptic seizure triggers such as mental activity, sun and light sensitivity, noise, exam days were more frequently cited in JME and migraine group compared to JME and migraine-free group, whereas stress was more frequent in JME and migraine group compared to other IGE and migraine-free group ($p < 0.05$). Inter-ictal ($p = 0.002$) and post-ictal headaches ($p = 0.001$) were also significantly higher in the JME with migraine group. In the subgroup investigated by whole-exome analysis (WES); there were no overlapping or separate variants to explain all patients with migraine and IGE comorbidity. Among the rare variants, especially *CPA6* and *EHFC1* were associated with JME, on the other side *HEATR3* and *SDR9C7* were prominent variants in the comorbidity, whereas *KCNK18* was likely pathogenic. In conclusion, although patients with comorbidity of JME and migraine do not have a much worse course, they describe more frequent seizure triggers suggesting an increased sensitivity. New generation sequencing and deep phenotyping strategies are expected to further enhance understanding of migraine pathophysiology, frequent comorbidities, and related genetic mechanisms.

Key Words: Juvenile myoclonic epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, migraine, genetics, rare variant, *CPA6*, *EHFC1*, *KCNK18*, *HEATR3*, *SDR9C7*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren ve epilepsi sık görülen, her ikisi de hem bireysel hem toplumsal planda kısıtlılık ve ekonomik yük yaratan paroksizmal ve kronik bozukluklardır. On dokuzuncu yüzyıldan beri, migren ve epilepsi arasında (epizodik seyir, benzer tetikleyici faktörler, aura varlığı ve ailesel öyküde sıklık gibi) birçok ortak özellik gözlenmiştir.

Migren ve epilepsi komorbiditesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hipotetik olarak her iki hastalığın riskini artıran nöronal hipereksitabilite ile açıklanabilir; artmış ekstraselüler “glutamat” (ana uyarıcı nörotransmitter) konsantrasyonu, “kortikal yayılan depresyon” (auranın patofizyolojik mekanizması) ve nöbet ile sonuçlanabilir. Epilepsi ve migreni olan hastalar, sadece migreni olanlarla karşılaştırıldığında auralı migrenin anlamlı olarak daha fazla sıklıkta görülmesi komorbiditenin altında yatan patofizyolojik mekanizmanın yayılan depresyon olduğu hipotezini destekleyebilir. Aynı zamanda epilepsi komorbiditesinin artmış sıklığı aurasız migrenli olgularda da gözlenmektedir. *CACNA1A* ve *SCN1A* gibi iyon kanal genlerindeki mutasyonların hem ailesel hemiplejik migren hem epilepsinin altında yatabilmesi de konunun önemini arttırmaktadır.

Bilateral yayılan depresyonun da jeneralize epilepsileri tetikleyebileceği öne sürülmektedir ve bu durum primer/genetik jeneralize epilepsilerdeki yüksek migren komorbiditesini açıklayabilir.

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) güçlü bir genetik geçişe sahip olduğu için, ailede nöbet öyküsü, yanı sıra başağrısı özellikle de migren öyküsü olması ortak bir genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da JME hastalarında migren öyküsünün sağlıklı popülasyondan daha fazla olduğu gösterilmiştir.

JME’li olgularda migren ile ilgili yapılan sistemli çalışma az olduğu gibi, bu durumu diğer idyopatik jeneralize epilepsilerle kıyaslayan, elektrofizyolojik özelliklerle, özellikle de elektroensefalografi (EEG) ve fotosensitivite (FS) ile ilişkisini, aynı hasta grubunda her iki tablo için farklı tetikleyicileri kıyaslayan, santral duyarlılığı yansıttığı bilinen allodini fenomeni ile de bu tabloların ilişkisini araştıran geniş bir çalışma bulunmadığından, bu eksik verilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Genetik olarak da tüm ekzom analizi yapılmış hasta grubunda bilinen migren ve epilepsi genlerini tarayarak komorbid durumu olan olguları olmayanlarla kıyaslayarak ortak patogeneze için ipuçları bulunması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi

2.1.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi Tanım ve Tarihçesi

Juvenil miyoklonik epilepsi, diğer adlarıyla Janz sendromu ve impulsif petit mal, herediter bir idyopatik jeneralize epilepsi (İJE) sendromudur. Bu tablo ilk kez 1867 yılında Herpin tarafından “maladie de secousse” adı ile, 1957 yılında da Janz ve Christian tarafından “impulsif petit mal” olarak isimlendirilmiştir. İlk kez Lund 1975’de “juvenil miyoklonik epilepsi” adını kullanmıştır (Amrutkar ve Riel-Romero 2019). Uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflamasında 1989 yılında İJE başlığı altında, puberte civarında ortaya çıkan, özellikle üst ekstremitelerde belirgin, bilateral, tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlar ile karakterize bir epilepsi sendromu olarak tanımlanmıştır (ILAE 1989).

2.1.2. Juvenil Miyoklonik Epilepside Epidemiyolojik Veriler

JME, tüm epilepsi vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturan, prevalansı 0,1-0,2/100.00 olan, en yaygın çocukluk/gençlik epilepsi sendromlarından biridir (Camfield ve ark. 2013). Bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiş olsa da genelde her iki cinsde eşit sıklıkta görülür (Jallon ve Latour 2005). JME nöbetleri 6-22 yaşları arasında görülmeye başlar ama olguların %50’sinde 13-16 yaşlarında başladığı görülür (Arzimanoglou ve ark. 2004).

Tüm hastalarda miyoklonik nöbetler (12-18 yaşlarında), ortalama başlangıç yaşından 16-18 yıl sonra bakıldığında %80-97 hastada jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN) ve %12-54 hastada absans nöbetleri görülür (Mehndiratta ve Aggarwal 2002).

2.1.3. Juvenil Miyoklonik Epilepside Etyoloji ve Genetik Veriler

İkiz ve aile öyküsü çalışmaları JME’nin kalıtsal bir İJE olduğunu belirtmektedir (Zifkin ve ark. 2005; Peljto ve ark. 2014). Ailede epilepsi öyküsü JME’li hastaların 1/3’ünde bildirilmekle birlikte akraba evliliklerinde bu oranın daha yüksek (%50) olduğu belirtilmiştir (Obeid ve Panayiotopoulos 1988). Bir çalışmada JME’li 168 hastada %36 oranında ailede epilepsi öyküsü olduğu, bunların %24’ünün birinci derece, %17’sinin de ikinci derecede JME’li akrabaya sahip olduğu bildirilmiştir (Gélisse ve

ark. 2001). Epidemiyolojik çalışmalara göre İJE'li bir kadının epilepsili bir çocuğa sahip olma oranı yaklaşık %8'dir (Peljto ve ark. 2014).

JME kalıtsal geçiş tipi tam bilinmeyen genetik geçişli bir hastalıktır, otozomal dominant ve otozomal resesif Mendelyen geçiş gösteren, multifaktöryel ve kompleks modeller tanımlanmıştır (Gardiner 2005).

Birçok çalışmada JME ile ilgili genler saptanmaya çalışılmıştır. Etkilenen ailelerde bağlantı analizi kullanılarak, araştırmacılar Mendelyen geçişli genler ile bir araya gelen varyasyonları taşıyan genleri belirlemişlerdir. Liu ve ark. (1992;1995) tarafından yapılan ilk çalışmalarda 4 jenerasyon, 38 kişiden oluşan bir Los Angeles-Beliz ailesinde, aile içi genetik heterojenite gösterilmiş, otozomal dominant geçiş ve %70 penentrans saptanmış, kromozom 6p'de JME'ye yatkınlık oluşturan bir lokus gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda bulgular genişletilerek etkilenen bireylerde 6p12–p11 lokusunda kodlanan *EFHC1* geninde (beyin gelişimi sırasında hücre bölünmesi ve kortikogenezde rol oynayan mikrotübüle bağlı protein) 5 adet missens mutasyon saptanmıştır (Suzuki ve ark. 2004; Gardiner 2005; Zifkin ve ark. 2005).

JME için önerilen çeşitli mutasyonların, nöronal uyarılabilirliği etkilediğine ancak farklı mekanizmalar içerdiğine inanılmaktadır. Bu mekanizmalar hem direkt iyon kanalı mekanizmaları hem de iyonik olmayan mekanizmalardır. Bunların diğer olası genlerle ve çevresel faktörlerle nasıl etkileşime girdiği açıklanabilmiş değildir. Bir çalışmada voltaj bağımlı potasyum kanalından sorumlu olan *KCNQ3* (8q24) gen polimorfizminin Hint probandlarında JME için önemli bir predispozan faktör olabileceği öne sürülmüştür (Vijai ve ark. 2003; Zifkin ve ark. 2005). Bu da farklı etnik kökenlerin farklı genlere işaret edebileceğini göstermektedir. Diğer çalışılan genler arasında *CACNB4* (voltaj bağımlı kalsiyum kanal, beta 4 subunit), *CASR* (kalsiyum algılama reseptörü, “calcium-sensing receptor”) ve *GABRD* (gama-aminobutirik asit A reseptör, delta) yer almaktadır (Escayg ve ark. 2000; Dibbens ve ark. 2004; Kapoor ve ark. 2008).

Pal ve ark. (2003) tarafından Kuzey Amerika popülasyonunda yapılan 20 JME'li olgunun alındığı (20/64) bir çalışmada JME'nin, 6p21 lokusundaki *BRD2* (*RING3*) genindeki bir mutasyondan kaynaklanabileceğini belirtilmiştir. Bu, popülasyonda

yaygın olarak bulunan bir İJE formu için bir geni kesin olarak lokalize eden ilk çalışmadır.

Son yıllarda yapılmış olan sistematik bir derlemede de *GRM4* (6p21), *CX36* (15q14) ve *BRD2* (6p21) genlerinin en az 2 farklı popülasyonda JME ile anlamlı bir ilişkisinin varlığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir. (Hempelmann ve ark. 2006; Parihar ve ark. 2014; Santos ve ark. 2017).

Bildirilen başka bir gen, gama-aminobutirik asit (GABA) tarafından inhibe edilen nöronlarda özel olarak eksprese edilen ve düşük hücre içi klorür konsantrasyonlarının korunmasına yarayan voltaj kapılı klorür kanalı *CLC-2*'nin sentezinden sorumlu olan *CLCN2*'dir (3q26) (Gardiner 2005; Zifkin ve ark. 2005; Saint-Martin ve ark. 2009). Haug ve ark. (2003) bu gende 3 ailede, 3 farklı heterozigot mutasyon tanımlamışlardır; (a) prematür stop kodon (M200fsX231), (b) atipik kırılma (del74–117) ve (c) aminoasit değişimi (G715E). Bu mutasyonların, her ailede epilepsi fenotipi ile ayrıştığı ve nöronal uyarılabilirlik ile ilişkili fonksiyonlarda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.

Bazı Fransız-Kanada'lı ailelerde otozomal dominant geçişli JME varlığı gösterilmiş ve bu bireylerin, GABA-A reseptörünün $\alpha 1$ alt ünitesinin sentezinden sorumlu olan, *GABRA1* genindeki (5q34) Ala322Asp missens mutasyonunu heterozigot formda taşıdığı bildirilmiştir (Cossette ve ark. 2002; Gardiner 2005; Zifkin ve ark. 2005).

Karboksipeptidaz 6 (*CPA6*) ise, 8q13.2 kromozomunda bulunur ve hücre dışı bir proteaz olarak işlev gören peptidaz M14 metalokarboksipeptidaz ailesinin bir üyesini kodlar (Wei ve ark. 2002). Salzmann ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada febril nöbet ve temporal lob epilepsili aile üyelerinde bu lokusta homozigot missens mutasyon NM_020361.4(*CPA6*):c.809C>T (p.Ala270Val), sadece temporal lob epilepsi fenotipinde ise heterozigot mutasyon NM_020361.4(*CPA6*):c.799G>A; (p.Gly267Arg) bulduklarını göstermişlerdir. Daha sonra Sapio ve ark. (2015) JME'li hasta grubunda 2 yeni heterozigot varyant; Arg36His ve Asn271Ser bulduklarını bildirmişlerdir.

Daghsni ve ark. (2018), hafif kognitif bozukluklar ve dismorfik özellikler gösteren JME tanılı Kuzey Afrikalı bir kadında, 22q11.22 lokusundaki, 22.314.463–22.569.035 (hg19) kırılma noktalarında, sadece *TOP3B* genini içeren 254 kb'lik bir delesyon tarif etmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmayla *TOP3B* geninin, epilepsi dahil

olmak üzere diğer nöro-gelişimsel bozuklukların etyolojisinde aday bir gen olabileceğini düşündüren bir hipotez ortaya koymuştur.

Bailey ve ark. (2018) 6p12 kromozomu üzerinde bulunan intestinal hücre kinazı kodlayan gendeki (*ICK*) varyantların, JME ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Çalışmacılar 310 hastanın 22'sinde 21 adet patolojik *ICK* varyantı göstermişlerdir (%7). Dört güçlü varyantın (K220E, K305T, A615T, ve R632X) apoptozu teşvik ederken, mitoz, hücre döngüsü çıkışı ve radyal nöroblast göçünü bozduğu bildirilmiştir. Nöronal progenitor hücrelerin bozulmuş göçünün epileptogenez için çok önemli olabileceğini gösterdiği için bu bilgi oldukça önemlidir.

Son yıllarda yapılmış bir çalışmada 16p11.2 lokusundaki *STX1B*, JME ile ilişkili “novel” bir gen olarak bildirilmiş ve bu lokustaki üst varyantın *STX1B* geninin dorsolateral prefrontal korteksdeki ekspresyonu ile güçlü bir şekilde ilgili olduğu gösterilmiştir (ILAE Consortium 2018).

Genetik araştırmalar devam etmekle birlikte JME'nin en çok tanımlanmış olan çeşitli genlerin bir veya daha fazlasının diğer genetik, epigenetik veya çevresel faktörlerle etkileşmesine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Durner ve ark. 2005).

Tüm JME için bildirilmiş genler ve ilişkilendiren çalışmalar Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2-1: Juvenil miyoklonik epilepsi ile ilişkilendirilen genler

Çalışma	Gen	Lokus	Olgu/varyant sayısı	Popülasyon
Escayg, 2000	<i>CACNB4</i>	2q22-23	90 IJE'li aile, 70 epizodik ataksili aile /2 varyant	Almanya, Fransa
Cossette, 2002	<i>GABRA1</i>	5q34	Bir aile/1 varyant	Fransız-Kanada
Vijai, 2003	<i>KCNQ3</i>	8q24	119 olgu /1 varyant	Hindistan
Pal, 2003	<i>BRD2</i>	6p21	20 olgu /2 varyant	Kuzey Amerika
Haug, 2003	<i>CLCN2</i>	3q26	130 aile/3 varyant	Almanya
Suzuki, 2004	<i>EFHC1</i>	6p12-p11	44 aile/5 varyant	Meksika, Avrupalı- Amerikan, Beliz
Hempelmann, 2006	<i>CX36</i>	15q14	247olgu/1 varyant	Almanya
Kapoor, 2008	<i>CASR</i>	3q13.3q21	3 aile /4 varyant	Kuzey Hindistan
Parihar, 2014	<i>GRM4</i>	6p21	186 olgu/1varyant	Hindistan
ILAE Consortium, 2018	<i>STX1B</i>	16p11.2	15,212 /1 varyant	Beyaz ırk, Asya, Afrikalı-Amerikan
Daghsni, 2018	<i>TOP3B</i>	22q11.22	1 olgu/1varyant	Kuzey Afrika
Bailey, 2018	<i>ICK</i>	6p12	310 olgu /21	Amerika, Meksika, Brezilya, Japonya

2.1.4. Juvenil Miyoklonik Epilepside Klinik Bulgular

Miyoklonik nöbetler tanı için gereklidir. JTKN birçok epilepsi türünde görüldüğünden tanı için spesifik değildir, absans nöbetlerin varlığı ise değişkendir ve başka epilepsi sendromlarının adlandırılmasında önemli nöbet tipidir. Yani ön planda yer almamakla birlikte absans nöbetleri JME spektrumunda farklı bir endofenotipi temsil eden iyi bir aday gibi görünmektedir (Baykan ve Wolf 2017).

Miyoklonik atımlar çoğunlukla omuzları ve kolları içeren tek veya tekrarlayan, iki taraflı, ani, simetrik, aritmik, istemsiz hareketlerle karakterize edilirler; ancak tek taraflı da olabilirler (Faught 2003; Renganathan ve Delanty 2003). Bir çalışmada %97,7

oranında üst ekstremitelerde; alt ekstremitelerde, gövde ve yüzde ise sırasıyla %46,5, %23,3 ve %14 oranlarında ortaya çıktığı gösterilmiştir (Pedersen ve Petersen 1998). Miyoklonik atımlar sırasında bilinç korunmuştur (Renganathan ve Delanty 2003). Yoğunlukla sabah uyandıktan sonra veya öğleden sonra kısa bir uyuklamadan sonra görülebilir (Pedersen ve Petersen 1998). Miyoklonik atımların şiddeti değişken olabilir; çok büyük amplitüdlü hareketler görülebileceği gibi oldukça küçük amplitüdlü seğirmeler (minipolimiyoklonus) de izlenebilir (Faught 2003). Bazen de herhangi bir hareket olmadan hasta sadece vücuduna yayılan bir elektro-şok hissinden yakınabilir (Renganathan ve Delanty 2003).

JME'li hastaların %3-5'inde sadece miyoklonik atımlar görülürken %80-97 oranında JTKN izlenmektedir ve bunlar miyoklonilerin ortaya çıkışından aylar ya da yıllar sonra görülebilir (Renganathan ve Delanty 2003; Arzimanoglou ve ark 2004). Genellikle, artan sıklık ve yoğunlukta jeneralize hale gelen ve ılımlı-orta dereceli miyoklonik atımlardan sonra ortaya çıkar ve birkaç dakikada sonlanır (Renganathan ve Delanty 2003). JTKN'ler yılda 1-4 kez gibi az sıklıkta görülür, bazen ergenlik döneminde kümeler halinde olabilir. Nadir olarak vücudun dönmesi şeklinde versif nöbetler de tanımlanmıştır (Bingöl ve Ağan 2008; Gömceli ve ark. 2012).

İJE'de, jeneralize nöbetlerin yanı sıra fokal klinik özelliklerin de görüldüğü bildirilmiştir (Baykan ve Wolf 2017). Auraların genellikle fokal epilepsilerde görülüyor olması nedeniyle tanısı İJE ile uyumlu bazı hastalarda da görsel auraların tanımlanması tanı açısından kafa karışıklığı yaratmıştır. Fakat çalışmalarda İJE'li hastalarda ağırlıklı olarak görsel auralar tanımlanmıştır (Gungor-Tuncer ve ark. 2012). İJE'li hasta grubunda görsel auranın yanı sıra baş ve göz deviasyonu şeklinde motor aura veya bilincin korunduğu lateralizan miyokloni şeklinde de bulgular bildirilmiştir (Gungor-Tuncer ve ark. 2012). Görsel auralar, FS, oksipital lob epilepsisi ve migren ile olan ilişkilerinden dolayı önem arz etmektedir (Gungor-Tuncer ve ark. 2012; Baykan ve Wolf 2017). JME'nin fenotipik olarak idyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi ile örtüştüğü de gösterilmiştir (Taylor ve ark. 2004).

JME'de seyrek olarak (%12-54) basit absans nöbetleri görülür (Mehndiratta ve Aggarwal 2002). Genellikle 10,5 yaş ($\pm 3,4$ yıl) civarı ortaya çıkar (Panayiotopoulos ve ark. 1994). Genelde bilincin hafif etkilendiği kısa bir konsantrasyon kaybı şeklindedir. Hasta bir süre duraklar sonra yapmakta olduğu işe devam eder. Bu nöbetler günün

herhangi bir saatinde, sirkadiyen ritimden ve otomatizmalardan bağımsız olarak görülebilirler (Renganathan ve Delanty 2003).

Absans nöbetleri ile takip edilen 72 hastada 1 yıl içerisinde %15 oranında miyoklonik nöbetler geliştiği ve JME tanısının konduğu bildirilmiştir (Wirrell ve ark. 1996). Bir yıl içerisinde anti-epileptik tedaviye direnç, absans statusu, birinci derece akrabalarda jeneralize nöbet öyküsü ve ilk EEG incelemesinde zemin aktivitesinde yavaşlama kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır (Wirrell ve ark. 1996).

Nöbetleri tetikleyen faktörler arasında en sık uykusuzluk (%58,3-89,5) yer almaktadır (Panayiotopoulos ve ark. 1994; Mehndiratta ve Aggarwal 2002). Diğer tetikleyiciler arasında yorgunluk (%73,7), FS (%36,8), adet dönemi (%24,1), yoğun zihinsel aktivite (%22,8) ve stres, heyecan veya kızgınlık (%12,3) sayılabilir (Panayiotopoulos ve ark. 1994). Alkol kullanımı da %51,2 oranında presipite eden bir faktör olarak bulunmuştur (Pedersen ve Petersen 1998).

Miyoklonik status, uykusuzluk sonrası veya yüksek doz alkol alımıyla ortaya çıkabilir. Genellikle bilinç kaybı eşlik etmez, ancak bazı hastalarda absans nöbetleri eklenebilir ve miyoklonik absans status epileptikus olarak tanımlanabilir. Absans statusu JME hastalarında nadiren görülür, karbamazepin gibi bazı ilaçlarla ortaya çıkabilir (Bingöl ve Ağan 2008). Bir çalışmada JME’de görülen fokal miyoklonilerin status epileptikus (SE) açısından prediktör olabileceği ve ilginç bir şekilde uzun vadede prognozu da etkilemeyeceği belirtilmiştir (Oguz-Akarsu ve ark. 2016). Status tablolarının tekrarlama eğilimi dikkat çekmektedir.

2.1.5. Juvenil Miyoklonik Epilepside Elektrofizyolojik Özellikler

JME’de tanı koydurucu EEG bulguları, uyku veya uyanıklıkta, fronto-santral bölgelerde belirgin, jeneralize 3-6 Hz diken dalga aktivitesidir, genellikle fragmente irregüler çoklu diken-dalgalar şeklindedir (Serafini ve ark. 2013). Zemin aktivitesi çoğunlukla normaldir ama kısmen artmış teta aktivitesi ve/veya alfa ritim yavaşlaması görülen olgular da bildirilmiştir, bu durumda ayırıcı tanıda progresif miyoklonik epilepsi açısından dikkatli olmak önemlidir (Panayiotopoulos ve ark. 1994; Serafini ve ark. 2013).

Tipik iktal EEG’de miyoklonik nöbetler çoklu diken-dalga şeklinde görülür. Bunlar 5-20’li gruplar halinde jeneralize, daima simetrik ve yüksek frekanslı (10-16 Hz)

dikenler ve 2,5-5 Hz yavaş dalga aktivitesinden oluşur (Sousa NAC ve ark. 2005a; Hrachovy ve Frost 2006). Çoklu diken-dalga kompleksinde diken sayısı ile miyoklonik nöbetin ciddiyeti arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Arzimanoglou ve ark. 2004). Yüksek amplitüdlü dalgalar başlangıçta fronto-santral bölgelerde görülür, paryetal, temporal ve oksipital bölgelere de yayılabilir (Arzimanoglou ve ark. 2004).

Jeneralize bir epilepsi olmakla birlikte JME’de fokal bulgular da dikkat çekmiştir. Çalışmalarda fokal deşarjlar frontal bölgelerde daha sık olarak görülmüştür (Sousa NAC ve ark. 2005a; Sousa NAC ve ark. 2005b). Bunlar izole dikenler, kesin dalgalar veya diken-dalga kompleksleri şeklinde izlenmiştir (Panayiotopoulos ve ark. 1994; Pedersen ve Petersen 1998; Renganathan ve Delanty 2003). Asimetri olguların %9,8-33,3 oranında bildirilmiş ve uyku deprivasyonu ile sıklığında artış olduğu belirtilmiştir (Pedersen ve Petersen 1998; Sousa NAC ve ark. 2005b). Fokal EEG bulgularının anlamı tam bilinmiyor olsa bile, JME spektrumu için onların varlığı veya yokluğu belirtilmelidir (Baykan ve Wolf 2017).

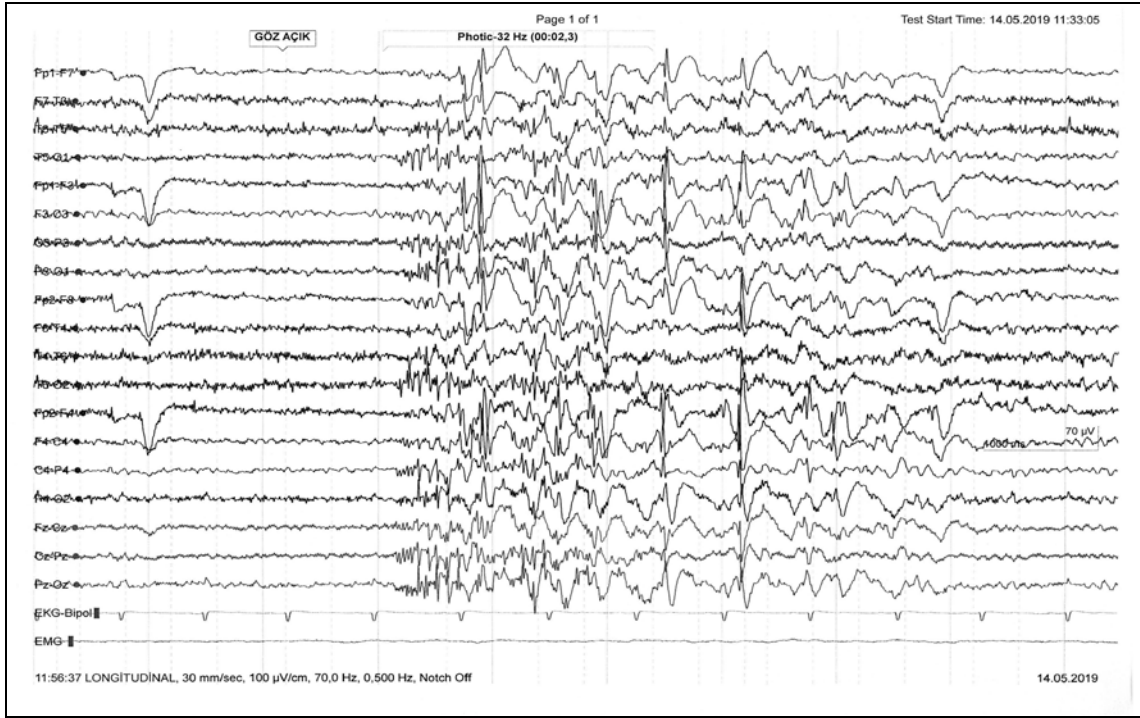
Aktivasyon yöntemlerinden hiperventilasyonda (HV) EEG değişikliklerinin daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir (Panayiotopoulos ve ark. 1994). Bununla birlikte fotik stimulasyonla %30-40 hastada paroksizmal yanıt elde edilmiştir (Welly 2006). Sousa ve arkadaşları uyku deprivasyonu ile, EEG duyarlılığının %73,3 oranında arttığını, global deşarj indeksinin 3 kat arttığını ve süresinin uzadığını belirtmişlerdir (Sousa NAC ve ark. 2005b).

JME hastalarının %35-50'sinde dev somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) mevcut olabileceği gösterilmiştir (Aydin-Ozemir ve ark. 2016). Transkranyal manyetik stimulasyon (transcranial magnetic stimulation-TMS-) bulguları ile JME’de korunmuş GABA-B aracılı inhibe edici mekanizmalarla, bozulmuş GABA-A aracılı mekanizmalara bağlı olarak kusurlu intrakortikal inhibisyon olduğu ortaya konmuştur (Serafini ve ark. 2013).

2.1.6. Juvenil Miyoklonik Epilepside Refleks Özellikler

FS ile JME ilişkisi ilk kez 1986 yılında Wolf ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur ve o zamandan beri FS’nin tüm epilepsi sendromları içerisinde en çok JME ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Wolf ve Goosses 1986; Baykan ve Wolf 2017). Aralıklı ışık uyarını ile diken-yavaş dalga deşarjlarının ortaya çıkması “fotoparoksizmal yanıt

(photoparoxysmal response -PPR-)” yani EEG’de FS olarak tanımlanmıştır (Wolf ve Goosses 1986; Wolf ve ark. 2015) (Şekil 2.1).



Şekil 2-1: EEG’de fotoparoksizmal yanıt örneği.

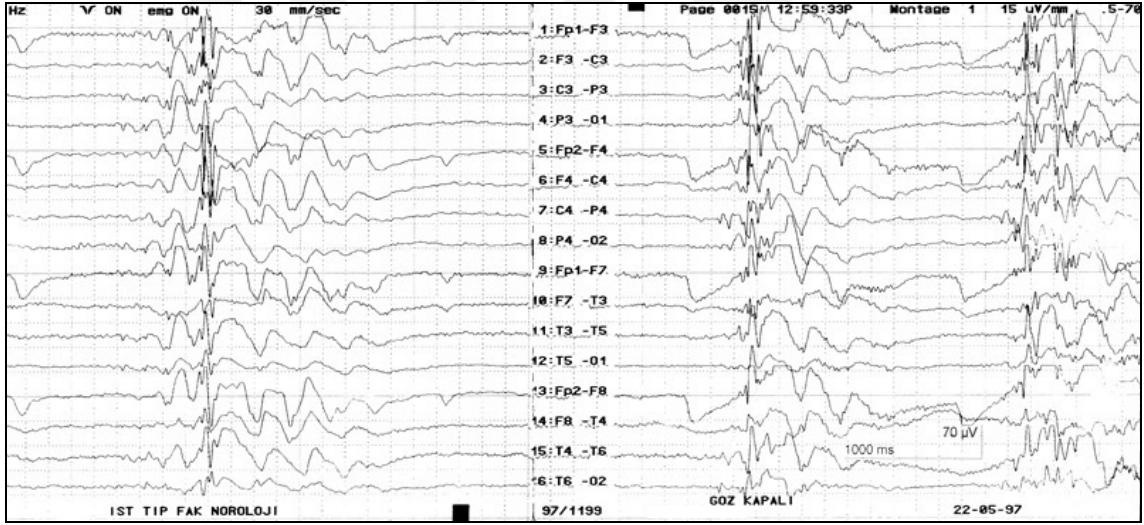
Fotik stimülasyon sırasında 32 Hz ışık uyarı ile belirginleşen, 4-4,5 sn süreli, hemisfer ön yarılarında daha yüksek amplitüdü olan ancak arka yarılarda multi-dikenlerin eşlik ettiği jeneralize diken-dalga aktivitesi.

PPR ile ortaya çıkan diken-yavaş dalga deşarjlarının PPR’nin olmadığı JME hastalarına kıyasla daha çok hemisfer arka bölgelerinde baskın olduğu gösterilmiştir (Bauer ve ark. 2017). Moeller ve ark. (2009), EEG ve fonksiyonel MRI (fMRI) ile, PPR’nin, frontal, parietal ve oksipital korteks kaynaklı transkortikal bir yanıt olabileceğini, bunun yanı sıra genel olarak spontan diken-yavaş dalga deşarjlarının kaynağı olarak bilinen talamusdan kaynaklanmadığını göstermişlerdir. PPR’nin görsel stimulusla eksprese olan oksipito-frontal yolak ve onların ileri bağlantılarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Wolf ve ark. 2015).

Yaşa ve tedaviye bağlı olarak aralıklı ışık uyarı ile %50 oranında JME hastasında PPR ortaya çıkarken, hastaların %90’ında daha yoğun ve uzun süreli uyarı ile FS olduğu bildirilmiştir (Appleton ve ark. 2000). Bunun yanı sıra klinik olarak ortaya çıkan FS ile (çevresel ışık kaynakları tarafından tetiklenen nöbetler) ve PPR’nin tamamen uyumlu olmadığı da düşünülmektedir (Tekin-Güveli ve ark. 2013).

JME spektrumu içinde FS olan ve FS olmayan arasında bir ayrım yapmak mümkün olabilir. FS, stimulasyon frekansı ve lüminans gibi kantitatif özellikleri olan bir fenomen olmasının yanı sıra bağımsız bir genetik özellik göstermekte ve JME’de sıklıkla bulunmaktadır. Bu durum FS ve FS olmayan JME arasında kalitatif bir fark yaratmaktadır (Wolf ve Goosses 1986; Verrotti ve ark. 2012).

Göz kapama duyarlılığı (GKD) (Şekil 2.2), göz kapamadan 1-2 saniye sonra, ağırlıklı olarak oksipital bölgelerde, absanslarla birlikte olan veya olmayan, 3 Hz jeneralize diken ve yavaş dalga deşarjlarının belirmesidir (Baykan ve Wolf 2017). Jeavons sendromu (göz kapağı miyoklonili absans epilepsi) için tipik nöbet paterni ile birlikte olduğunda patognomonik olan bir EEG bulgusudur. JME’de de %15-20 oranında bildirilmiştir (Beniczky ve ark. 2012). Aralıklı ışık uyarın sırasında göz kapama provokatif etkiyi arttığı için FS, GKD ile örtüşür fakat tam olarak aynı bulgu değildir (Tekin-Güveli ve ark. 2013).



Şekil 2-2: EEG’de göz kapama duyarlılığı örneği

Rutin çekim sırasında göz kapama ile ortaya çıkan hemisfer ön yarılarında daha yüksek amplitüdü, jeneralize diken-multi-diken aktivitesi ve aynı aktivitenin tutarlı şekilde tekrarladığı izlenmektedir.

2.1.7. Juvenil Miyoklonik Epilepside Görüntüleme Yöntemleri

JME’de nörogörüntüleme genellikle normal olarak bilinmektedir (Panayiotopoulos ve ark. 1994; Mehndiratta ve Aggarwal 2002; Betting ve ark. 2006). Fakat gelişmekte olan nörogörüntüleme yöntemleriyle bir takım fonksiyonel anormallikler bildirilmiştir.

Bir meta-analiz çalışmasında bilateral medial frontal giruslar ve anterior singulat alanda artmış, bilateral talamusta da azalmış gri madde hacmi bildirilmiştir (Cao ve ark. 2013). MR spektroskopisi (MRS) bulguları temporal lobda azalmış N-asetil aspartat (NAA) düzeyi (Renganathan ve Delanty 2003) ve FS hastalarda oksipital loblara uzanan talamik ve frontal kortikal disfonksiyonun kanıtlarını göstermiştir (Aydın-Ozemir ve ark. 2010).

İJE'li hastalarda kombine EEG ve fMRI çalışmalarında, bilateral diken ve yavaş dalga aktivitesi sırasında bilateral talamusta artmış kan oksijen seviyesi (blood oxygenation level dependent -BOLD-) varlığı gösterilmiştir (Aghakhani ve ark. 2004). MRS ve fMRI çalışmaları İJE'de talamik anormalliklerin varlığını desteklerken, JME'de daha lokalize kortikal mekanizmaların varlığına işaret etmişlerdir (Zifkin ve ark. 2005).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) bulguları ise başta dorsolateral prefrontal korteks olmak üzere diğer neokortikal bölgelerde de metabolik değişiklikleri göstermiştir (Koepp ve ark. 2013).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada JME'li hastaların beyin hacimlerinde bireysel bir heterojenite varlığı olduğu ortaya konmuş ve ilk nöbetlerinde absans olanların olmayanlara göre, hipokampusları daha küçük olarak bulunmuştur (Swartz ve ark. 2016).

2.1.8. Juvenil Miyoklonik Epilepside Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda özellikle uyandıktan sonra ortaya çıkan JTKN ile giden İJE sendromu ve juvenil absans epilepsi (JAE) ilk sırada yer almaktadır. İkisinde de JME'de sık olarak görülen 3 nöbet tipi gerçek tanıyı maskeleyecek kadar farklı oranlarda görülebilir (Arzimanoglou ve ark. 2004).

JAE'de, absanslar ana nöbet tipidir ve tüm hastalarda vardır; hastaların 1/3'ünde ise, orta şiddette miyoklonik atımlar görülür, günün herhangi bir saatinde olabilir, JME'de olduğu gibi sirkadiyen dağılım göstermez (Bingöl ve Ağan 2008). Ön planda miyoklonilerin olması JAE tanısından uzaklaştırır.

Uyanma sırasında olan JTKN ile karakterize İJE'ler uyku-uyanıklık siklusu ile olan ilişkisi nedeniyle, JME ile karışabilir. JME'de JTKN öncesi miyoklonik atımların görülmesi ayırıcı tanı açısından önemli bir özellik olabilir (Demir Turan 2009).

Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), daha erken yaşta başlar ve absans nöbetleri çok sık tekrarlar. ÇAE'lerin JME'ye dönüşebildiği bilindiğinden, bazı hastalarda JME'nin erken yaşta başlayan absans nöbetleri olabileceği akılda tutulmalıdır (Bingöl ve Ağan 2008).

Progresif miyoklonik epilepsiler (PME) de JME ile aynı yaş aralıklarında ortaya çıkmaktadır fakat entellektüel yıkım, aile öyküsü, EEG'de yavaş zemin aktivitesi, karakteristik paroksizmal EEG değişiklikleri, progresif ve kötü prognoz, valproat tedavisine iyi cevap vermemesi ile JME'lerden ayrılır (Arzimanoglou ve ark. 2004; Bingöl ve Ağan 2008).

Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi ve miyoklonik absans epilepsi ayrııcı tanıda düşünülmesi gereken diğer epilepsilerdendir (Welty 2006). Miyoklonik absanslar, ani başlayan ve sonlanan absans nöbetleri ile karakterize olup, EEG'de bilateral yaygın diken-dalga boşalımlarıyla birliktedirler. Klinik olarak hastada aksiyal tonus artışı (hasta sıklıkla öne doğru uzanır ve kollar ve omuzlar hafifçe yukarı kalkar) ve EEG'deki 3 Hz diken-dalgalarla senkron tipik miyokloniler gözlenir (Genton ve Bureau 2006).

Göz kapağı miyoklonili absans epilepside göz kapaklarında, ritmik, >4 Hz frekansında miyokloniler, gözlerde yukarı deviyasyon başın ekstansiyonu ile karakterize nöbetler görülür. Göz kapağı miyoklonileri absanslarla birlikte, ya da absanslar olmaksızın, özellikle göz kapatmayı izleyerek, gün içinde defalarca tekrarlarlar (Derwent ve Gökyiğit 2014). Bu tabloda EEG'de GKD izlenir.

Ayrıca JME, uykuya geçerken görülen, normal bir fenomen olan, hipnogojik miyoklonusdan ayırt edilmelidir (Renganathan ve Delanty 2003). Post-anoksi ve lipid depo hastalıklarında görülebilen miyoklonik atımlarlar da JME ayrııcı tanısında akla gelmelidir (Welty 2006).

2.1.9. Juvenil Miyoklonik Epilepside Tedavi Seçenekleri

Tedavide öncelikle hastaların nöbetlerini tetikleyen veya tetikleyebilecek etkenlerle ilgili olarak bilgilendirilmesi sağlanmalı, bu etkenlerden uzak durmaları önerilmeli, hayat tarzları ile ilgili tavsiyeler verilmelidir. Özellikle uyku düzeninin önemi vurgulanarak, bu düzeni bozabilecek veya aksatacak çay, kahve gibi kafeinli içeceklerin akşam saatlerinde tüketilmemesine özen gösterilmesi, yüksek doz alkollü

içecekler tüketilmemesi ve önerilen ilaç dozlarını atlamaması tavsiye edilmelidir. Bir çalışmada araştırmacılar JME’li hastalarda nöbetsizlik sağlanması için alınan bu sosyal hayatı kısıtlayıcı önlemler nedeniyle ‘Sindirella Sendromu’ terimini kullanmışlardır (Leahy ve ark. 2018).

JME’de nöbetler uygun tedaviyle çoğunlukla kolayca kontrol edilebilir. Uygun ilaç seçiminde özellikle cinsiyet ve vücut ağırlığı önem taşımaktadır (Kasteleijn-Nolst Trenité ve ark. 2013). Bu nedenle erkek hastaların öncelikle valproat (VPA) ile tedavi edilirken, kadın hastaların levetirasetam (LEV) ve lamotrijin (LTG) ile tedavi edilmesi önerilmektedir (Kasteleijn-Nolst Trenité ve ark. 2013; Johannessen Landmark ve ark. 2019). Teratojenite ve diğer birçok yan etki ile ilgili endişelere rağmen VPA, hastaların % 90’ında en etkili anti-epileptik ilaç (AEİ) olarak kabul edilir (Chowdhury ve Brodie 2016; Johannessen Landmark ve ark. 2019). VPA ile olguların %85’inde 3 nöbet tipinin de kontrol altına alındığı gösterilmiştir (Arzimanoglou ve ark. 2004). En iyi terapötik yanıt aile öyküsü olan hastalardan alınmıştır (Motamedi ve ark. 2006). Bazı alışmalar günde 500 mg kadar düşük doz VPA ile tedavi edilen yetişkinlerde olumlu yanıtlar alındığını bildirmiştir, çift-kör çapraz bir çalışmada nöbet sıklığını engellemek açısından günlük 1000 mg ile 2000 mg VPA dozu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Hitiris ve Brodie 2005). Ancak teratojenite nedeniyle VPA artık doğurganlık çağındaki kadın hastalarda sadece başka etkili ilaç bulunamazsa, gebelik planlamıyorsa ve bilgilendirilmiş olur alınarak kullanılabilir.

VPA ile tedaviye yanıt alınamayan durumlarda ilk seçenek LTG, ikinci seçenekler arasında ise giderek veri artan LEV, klobazam, klonazepam ve topiramet (TPM) yer alır (Bergey 2005; Kasteleijn-Nolst Trenité ve ark. 2013).

LTG, yüksek dozlarda miyoklonik atımları arttırabilmekle birlikte, teratojenite açısından daha güvenilir olması ve polikistik over sendromuna yol açmaması nedeniyle, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda daha çok tercih edilmektedir (Bergey 2005; Welty 2006). Bunun yanı sıra LTG, LEV ve VPA’ya göre JTKN’de daha az etkili bulunmuştur (Johannessen Landmark ve ark. 2019). VPA ve LTG kombinasyonu sinerjistik bir etki göstermektedir fakat yan etki olarak ciddi deri döküntüsü gelişmesi ihtimali de akılda tutulmalıdır (Verrotti ve ark. 2006).

LEV, yan etki profilinin düşük olması ve ilaç etkileşiminin az olması nedeniyle, özellikle kadınlarda VPA’ya oldukça iyi bir alternatiftir ve umut verici sonuçlar vaad

etmektedir (Serafini ve ark. 2019). Yapılan çalışmalarda plaseboya göre (%23,3) %58,3 oranında miyoklonilere yanıt alındığı görülürken, %80 oranında nöbetsizliği sağladığı ortaya konmuştur (Welly 2006; Verrotti ve ark. 2006). LEV, 12 yaşından büyük ergen ve yetişkinlerde JME’de miyoklonik nöbetlerin tedavisinde veya Avrupa’da 12 yaşından, Amerika’da 6 yaşından büyük ergen ve yetişkinlerde İJE’de primer JTKN’lerin tedavisinde ek tedavi olarak önerilmektedir (Serafini ve ark. 2019). TPM ile yılda %62,5 oranında JTKN ve %68,8 oranında da miyoklonik atımların kontrol altına alınabildiği buna rağmen %13,6 oranında absans nöbet sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (Sousa PS ve ark. 2005). En sık ortaya çıkan yan etkisi kognitif fonksiyon bozukluğudur ve buna ek olarak asteni, kilo kaybı, çift görme gibi yan etkileri de mevcuttur (Bingöl ve Ağan 2008).

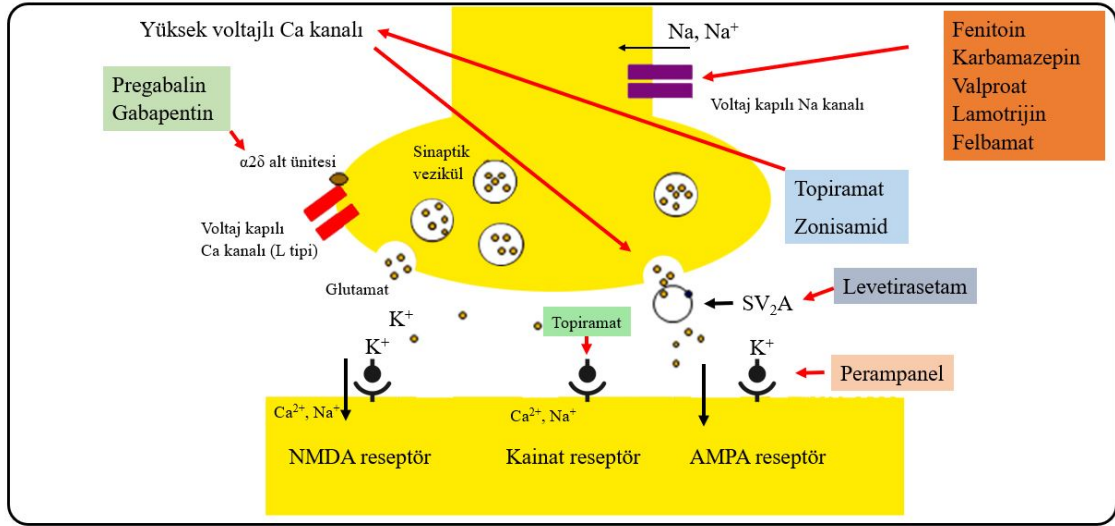
Klonazepam tek başına önerilmemekle birlikte kontrol altına alınamayan miyokloni tedavisinde VPA ile kombine kullanılabilir. Klonazepam miyoklonik nöbetleri kontrolde başarılı olmasına rağmen, JTKN’lerde bu oran daha düşüktür (Welly 2006; Verrotti ve ark. 2006; Serafini ve ark. 2019) Bunun yanı sıra klobazam ve pirasetam da anti-miyoklonik etki göstermektedir (Khani ve ark. 2005; Striano ve Belcastro 2013).

Perampanel, 12 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinlerde primer JTKN’lerin ek tedavisinde kullanmak için lisans almıştır. Perampanelin tedaviye eklendiği 60’ı JME’li, toplam 149 İJE’li hastada, eşlik eden AEİ veya epilepsi sendromuna bakılmaksızın, JTKN, miyokloni ve absans sıklığının azaldığı belirtilmiştir (Villanueva ve ark. 2018). Lakozamid’in JME’de kullanımı net değildir. Üç hastanın ikisinde yararlı olduğunun gösterildiği vaka bildiriminin yanı sıra, lakozamid kullanımı sonrası başlayan ve kesilmesiyle ortadan kalkan miyoklonik nöbetleri olan İJE’li bir olgu da bildirilmiştir (Afra ve Adamolekun 2012; Birnbaum ve Koubeissi 2016).

Karbamazepin ve fenitoin miyoklonileri arttırabileceği için kullanılmamalıdır. Gabapentin, tiagabin, vigabatrin, okskarbazepinin de nöbetleri arttırabileceği düşünülmektedir (Welly 2006; Bingöl ve Ağan 2008; Crespel ve ark. 2013). Araştırmacılar yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda LEV’in tolere edilemediği, LTG’nin etkisinin az olduğu ve VPA’dan kaçınılması gerektiği için tedavide sınırlı sayıda seçenek kaldığı durumda, en yeni ilaçlarda perampanel, lakozamid ve brivarasetam gibi JME’de oldukça az deneyim ve

kanıta sahip yeni nesil AEİ'lerin reçete edildiğini belirtmişlerdir. Bunun da genel olarak kontrolsüz JTKN riskini arttırabileceğini veya gebeliğin ilk trimesterinde VPA kesilmesi veya değiştirilmesine bağlı olarak bu riskin artabileceğini ifade etmişlerdir (Johannessen Landmark ve ark. 2019).

Anti-epileptik ilaçlar ve etki mekanizmaları Şekil 2.3'de özetlenmiştir.



Şekil 2-3: Anti-epileptik ilaçların etki mekanizmaları

(Lee 2014'den değiştirilerek). Fenitoin, karbamazepin, valproat (VPA), lamotrijin (LTG), felbamat, voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinden etki eder. Lakozamid de voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinden etki eder ancak sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu sağlar. TPM ve zonisamid yüksek voltajlı kalsiyum kanalları üzerinde etkiye sahiptir. Pregabalin ve gabapentin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının α2δ alt ünitesine bağlanarak etki gösterir. LEV'in mekanizması diğerlerine göre daha farklıdır, sinaptik veziküldeki SV₂A proteinine bağlanır ve sinaptik modülasyonu sağlar. Perampanel ve TPM ise kainat ve AMPA reseptörleri üzerinden etki sağlamaktadır.

2.2. Migren

2.2.1. Migren Tanı Kriterleri ve Klinik Özellikleri

En sık görülen primer baş ağrısı nedenlerinden olan migren, Dünya Sağlık Örgütü tarafından en çok kısıtlılık yapan hastalıklar arasında ele alınmıştır. Kadınların yaklaşık %20'sinin, erkeklerin ise %8'inin migrenli olduğu bilinmektedir (Ekizoğlu ve ark. 2019). Batı ülkelerinde migren prevalansı erkeklerde %5-9, kadınlarda ise %12-25 sıklığında bildirilmiştir (Bigal ve Lipton 2009).

Migren ağrısının karakteristik özellikleri; tekrarlayıcı, tek yanlı (%80 hastada), zonklayıcı ağrı paterni ve atağın ilaçsız olarak 4 saatten fazla sürmesi (ve 3 günden az), atak sırasında sıklıkla ışıktan ve sestten rahatsızlık, spor yapma veya merdiven çıkma

gibi fiziksel eylemlerle ağrıda artış, ağrıya sıklıkla bulantı veya kusmanın eşlik etmesi, ağrının orta şiddette veya şiddetli olmasıdır (Ekizoğlu ve ark. 2019).

Migren genellikle öncesinde bir nörolojik defisit olmaksızın ortaya çıkarken (aurasız migren), migrenli hastaların %10–15 kadarında ağrıların hemen öncesinde 5–60 dakika arası süren, geçici nörolojik belirtiler görülebilir (auralı migren). En sık görsel (hemianopsi, beyaz ışıklar ya da kırık çizgiler görme gibi) veya dilde, yüzde, kolda uyuşma, güçsüzlük, konuşmada bozulma gibi bulguların birkaçı veya vertigo gibi diğer arka sistem bulguları, hatta uyanıklık kusuru şeklinde aura olabilir. Hemen ardından veya 1 saat içinde ağrı ortaya çıkabilir ya da nadiren aurayı baş ağrısı izlemeyebilir. Migren atakları çoklukla epizodik şekilde gelirken, en az 3 aydır her gün veya günaşırı olacak şekilde kronik migren olarak da görülebilir (Ekizoğlu ve ark. 2019).

Uluslararası Baş ağrısı Derneği ICHD 3'e göre (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018) auralı ve aurasız migren sınıflamasını 2018'de aşağıdaki gibi yapmıştır:

1.1. Aurasız Migren

Tanım: 4-72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan baş ağrısı. Baş ağrısının tipik özellikleri: Tek taraflı zonklayıcı tarzda, orta şiddetli veya şiddetli olması, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobinin eşlik etmesidir.

Tanısal kriterler:

- A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak
- B. 4-72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmeden ya da tedavisi başarısız olan)
- C. Baş ağrısı aşağıdakilerden en az iki özelliği taşımalıdır:
 1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakter
 3. Orta şiddetli ya da şiddetli ağrı

4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma (örneğin: yürüme ya da merdiven çıkma)

D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:

1. Mide bulantısı ve/veya kusma
2. Fotofobi ve fonofobi

E. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.

1.2. Auralı Migren

Tanım: Tam düzelen tek yanlı, görsel, duysal veya merkezi sinir sistemi ile ilişkili diğer belirtilerle kendini gösteren, genellikle basamaksı şekilde gelişen dakikalar süren yineleyici ataklar. Aura semptomlarını sıklıkla başağrısı ve migrenle ilişkili belirtiler izler.

1.2.1. Tipik Auralı Migren

Tanısal kriterler:

A. B ve C kriterlerine uyan en az 2 atak

B. i. Tam düzelen aşağıdaki aura semptomlarından en az biri görülür:

1. Görsel
2. Duysal
3. Konuşma ve/veya lisan bozukluğu

ii. Motor, beyinsapı ve retinal semptomlar görülmez.

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi:

1. Beş dakika ya da daha uzun sürede basamaksı ilerleme gösteren en az bir aura semptomu, ve/veya birbirini izleyen 2 veya daha fazla semptom görülür
2. Her bir aura semptomu 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer
3. En az bir aura semptomu tek taraflıdır
4. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde başağrısı başlar

D. Sınıflamada yer alan başka bir başağrısı tanısı ile açıklanamamaktadır.

2.2.2. Migren Patogenezi

Migren patofizyolojisinde nörojenik inflamasyonun migren ağrısından sorumlu olduğu ve trigeminovasküler sistemin aktive olduğu düşünülmektedir, bu santral serotoninerjik ve adrenerjik ağrı modüle eden sistemleri içeren “nörovasküler teori” ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Ekizoğlu ve ark. 2019).

Günümüzde migren patogenezinde “kortikal aktivite varlığı” kabul gören bir görüştür. Migrene bağlı kan akımı değişiklikleri ve fMRG sinyali “kortikal yayılan depresyon” olarak bilinmekle birlikte zamansal (2–6 mm/dakika hızıyla yayılma) ve yerleşimsel özellikler göstermektedir. Auranın altında yatan temel mekanizma olduğu kanıtlanmış olan kortikal yayılan depresyon, glial ve nöronal membranlarda artmış depolarizasyon ile iyonik akımların bozulması, hücre dışı K^+ artması, glutamat salınımı ve bununla birlikte serebral kan akımının azalması ile ortaya çıkar. Glutamat salınımıyla “voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları” aracılığıyla hücre içine Ca^{+2} girişi artarken, sinaptik aralıktan transporter aracılı taşınma için de “ $Na^+/K^+-ATPaz$ ” pompasının devreye girdiği bilinmektedir (Nosedo ve Burstein 2013; Ekizoğlu ve ark. 2019).

Serebral otonöregülasyonda önemli rolü olan kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) migren atağı sırasında arttığı ve “trigeminovasküler sistemin” bu aktivasyonunda rol oynadığı son yıllarda gösterilmiştir. Bu sistemin aktivasyonu ile periferik trigeminal duysal yapılardan ikincil nöronlara nosiseptif duysal iletim, başta CGRP olmak üzere pituitar adenilat siklaz aktivatör polipeptid-38 (PACAP-38), glutamat ve nitrik oksid yoluyla meydana gelmektedir. Salınan bu mediatörler aracılığıyla dural ve pial damarlarda dilatasyon, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu ve dural mast hücrelerinin degranülasyonu ile karakterize “steril nörojenik inflamasyon” tablosu ortaya çıkar. Trigeminal duysal nöronları etkileyenlerin peptidler (P maddesi, bradikinin, endotelin ve CGRP gibi) ve nörotransmitterler (glutamat, serotonin, histamin, ATP, adenosin gibi) olduğu da düşünülmektedir. Vazoaktif maddelerin periferik ve santral düzeyde trigeminal sistemin sensitizasyonu ile oluşan duysal girdiler de ikinci sıra nöronlarla kuintotalamik trakta ve talamusa projekte olurlar. Talamustaki sinapstan sonra kortekse ulaşan duysal girdiler ağrı olarak işlenir ve başağrısı fazı ortaya çıkar (Nosedo ve Burstein 2013; İdman 2018; Ekizoğlu ve ark. 2019).

Trigeminal ve servikal nosiseptif aferentler beyinsapında (medulla oblongata düzeyinden üst servikal medulla spinalis segmentlerine uzanır) “trigeminal nükleus

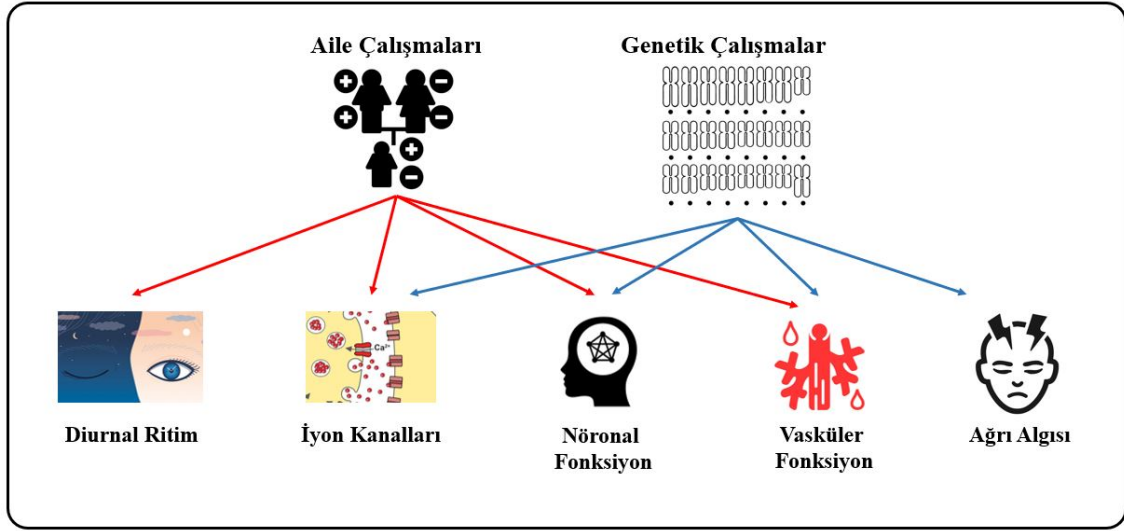
kaudaliste” (TNC) sinaps yapmaktadır. Aktive olan ve duyarlılaşmış trigeminal nosiseptörlerin santral terminallerinden de CGRP salınımı olur. Salınan CGRP, sinaptik boşlukta glutamat salınımını artırıcı yönde etki göstererek birincil nöronlardaki aktivasyonu paralel olarak genişletir; aynı zamanda ikincil nöronlarda eksitatuvar nörotransmisyonu teşvik eder. Bir süre sonra ikincil nöronlar çok daha düşük sinaptik uyarı ile ateşlenebilir hale gelir, hatta birincil nöron uyarısından bağımsız olarak da ateşlemeye başlayabilir; bu şekilde “santral sensitizasyon” ortaya çıkar. TNC’nin sensitizasyonu, baş bölgesinde “allodini”, yani normalde ağrılı olmaması gereken dokunma duyusunun ağrı oluşturmaya ile sonuçlanır (İdman 2018). Allodini, dokunma, saç tarama, gözlük takma, dar giysiler gibi normal bir uyarının ağrılı veya rahatsız edici olarak algılanmasıdır. TNC’deki ikincil nöronların aktivasyonu ventral posteromedial talamik nükleus, somatoduyusal korteks, insula, limbik yapılar ve hipotalamusta aktivasyon görülür. Bu aktivasyon ile ağrı algılanmasının yanı sıra, emosyonel (örneğin; duygudurum değişiklikleri), hipotalamik (örneğin; hastalık hissi) ve otonomik belirtiler de ortaya çıkar. Sonraki aşamalarda talamustaki sinaptik bağlantılarda da sensitizasyon meydana gelerek vücut (ekstrasefalik) allodisine neden olur. Migren atak tedavisinin allodini gelişmeye başlamadan uygulanması hem kronik migrene dönüşüm ve hem de tedavide triptan grubu ilaçlara yanıtızsızlık açısından önemli ve belirleyici kabul edilmektedir (Burstein ve ark. 2011; Ekizoğlu 2018).

Fotofobinin temelini de talamustaki trigeminal ve retinal uyarı alan nöronların sensitizasyonu oluşturur. TNC, diensefalik yapılar ve serebral korteks, kan-beyin engeli nedeniyle, meninksler ve trigeminal gangliyonlardan farklı olarak, bu bariyeri geçemeyen farmakolojik ajanların erişimine kapalıdır (İdman 2018).

2.2.3. Migren Genetiğine İlişkin Veriler

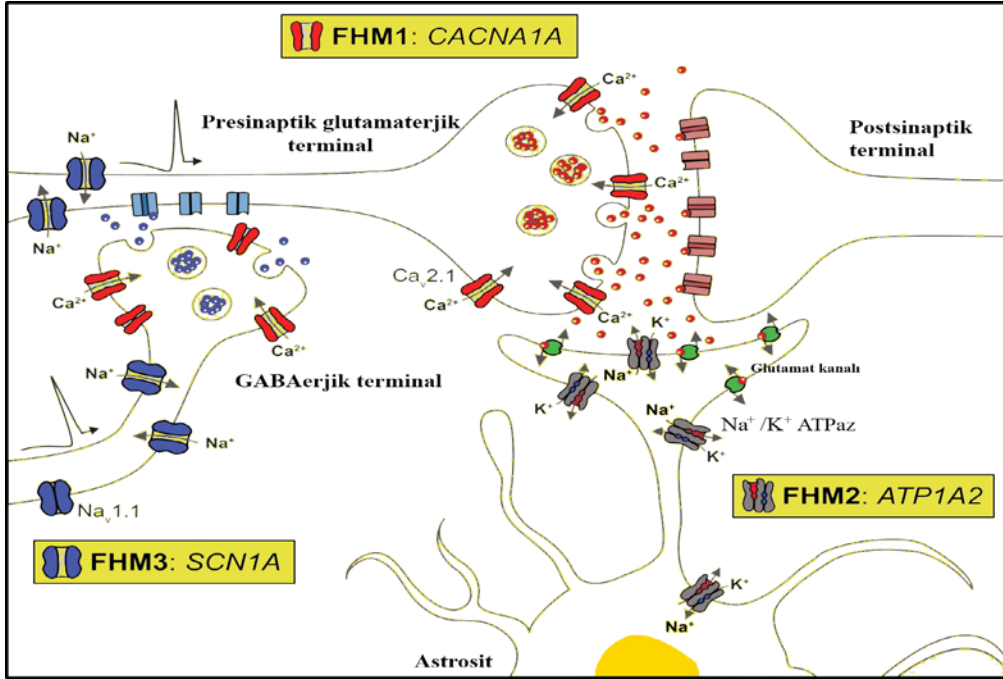
Migren, genetik mekanizmaların yanı sıra farklı dış kökenli özelliklerin ve içsel durumların da eşlik ettiği multifaktöryel bir hastalıktır. Migrende rol alan genetik faktörlerin araştırılması ve hastalığın ortaya çıkış mekanizmalarının ve temel bozukluğun ortaya konması; aile çalışmaları, “GWAS” (genom wide array genotyping) ile vaka-kontrol çalışmaları ile mümkün olabilmektedir (Sutherland ve ark. 2019). Migren, tek genlerdeki mutasyonların (monogenik) neden olduğu ve bunun yanı sıra birçok gende polimorfizmlerle ilişkili (poligenik) özellikler gösterebilen güçlü bir genetik temele sahiptir (Sutherland ve Griffiths 2017). Auralı migrende genetik

faktörlerin aurasız migrene göre daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli çalışmalar vardır. Sorumlu lokusların ve ilişkili genlerinin hangileri olduğu ve sayısı henüz net olarak bilinmemektedir. Migren patogenezinde rol alan genleri, bunların fonksiyonlarını ve olası yolakları belirlemeye yönelik yaklaşımlar Şekil 2.4’de (Sutherland 2019’dan değiştirilerek) özetlenmiştir (Sutherland ve ark. 2019).



Şekil 2-4: Migren patogenezinde gösterilen gen fonksiyonları ve yolaklar

Migrenin ailesel özellik gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir. Yoğun araştırmalara rağmen sadece ailesel hemiplejik migrenin (familyal hemiplejik migren - FHM-) genleri bulunabilmiş, çok daha sık görülen aurasız migren formlarının genlerine henüz ulaşılammıştır. Otozomal dominant tipte genetik geçiş gösteren tek genli (monogenik) bu auralı migren formunun kalsiyum kanalı (*CACNA1A/FHM1*), Na^+/K^+ -ATPaz pompası (*ATP1A2/FHM2*) ve sodyum kanalı (*SCN1A/FHM3*) ile ilişkili bazı genlerdeki mutasyonlardan kaynakladığı kesin olarak kanıtlanmıştır (Şekil 2.5) (Ophoff ve ark. 1996; De Fusco ve ark. 2003; Dichgans ve ark. 2005). Bu mutasyonların glutamaterjik nörotransmisyon ve beyindeki eksitator/inhibitör dengenin hatalı düzenlenmesiyle ortaya çıktığı ve bunun da baş ağrısını başlatan mekanizma olarak gösterilen kortikal yayılan depresyonun eşiğini düşürdüğü düşünülmektedir (Sutherland ve Griffiths 2017). Bu bilgiler de migrenin bir kanalopati, yani iyon kanal hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir. İlginç olan şudur ki; bu mutasyonları taşıyan bazı aile bireylerinde aurasız migren ya da tamamen normal fenotip bulunabilmektedir (Baykan 2006; Ekizoğlu ve ark. 2019).



Şekil 2-5: Ailesel hemiplejik migren genetiğine ilişkin mekanizmalar

Bir glutamaterjik sinapta *FHM1*, *FHM2* ve *FHM3* genleri tarafından kodlanan proteinlerin sinaptik fonksiyonu. *FHM1* mutasyonları, glutamaterjik ve GABAerjik nöronların presinaptik terminalinde bulunan Ca_v2.1 kalsiyum kanallarının (kırmızı) gözenek oluşturucu $\alpha 1A$ alt birimini kodlayan *CACNA1A* geninde bulunur. Bir aksiyon potansiyeli presinaptik terminale ulaştığında, Ca_v2.1 kanallarını açar, Ca²⁺'in girmesine izin verir, vezikül füzyonunu ve glutamat salınımını tetikler, bununla birlikte postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu ve aksiyon potansiyelinin oluşması ile sonuçlanır. *FHM1* mutasyonları, sadece GABAerjik terminaller üzerinde değil, glutamaterjik Ca_v2.1 kanalları için fonksiyon kazanımına neden olur. *FHM2* mutasyonları, Na⁺/K⁺-ATPaz'ın (gri) $\alpha 2$ -izoformunu kodlayan *ATP1A2* geninde bulunur. Bu Na⁺/K⁺-ATPaz alt tipi, astrositlerin zarında bulunur ve fazla K⁺'un giderilmesine ve sinaptik yarıktan glutamat alımı için gerekli bir Na⁺ gradyanının üretilmesine yardımcı olur. *FHM3* mutasyonları, inhibitör internöronların üzerinde bulunan Na_v1.1 voltaj kapılı sodyum kanallarını (mavi) kodlayan *SCN1A* geninde bulunur. Bu kanallar aksiyon potansiyelini başlatmayı ve yaymayı sağlar (Tolner 2015'den değiştirilerek). FHM: ailesel hemiplejik migren.

Bu genlerin migrenin yanı sıra diğer hastalıklarla da ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. *CACNA1A*, epizodik ataksi tip 2 ve spinoserebellar ataksi tip 6 ve epilepsi ile de ilişkili olan nöronal P/Q-tipi Ca²⁺ kanalının bir alt birimini kodlar (Jodice ve ark. 1997; Chioza ve ark. 2001). *ATP1A2*, Na⁺/K⁺ pompasının bir alfa 2 alt birimini kodlar; mental retardasyon ve epilepsi, serebellar hastalıklar ve iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi ile de ilişkilidir (Vanmolkot ve ark. 2003; Jurkat-Rott ve ark. 2004; Spadaro ve ark. 2004). *SCN1A*, epilepsiye ve otizm spektrum bozukluğuna neden olduğu bilinen bir sodyum kanalını kodlar (Graves ve Hanna 2005; Meisler ve Kearney 2005). *SLC1A3*, *PRRT2* ve *SLC4A4* potansiyel FHM genleri olarak önerilmiştir, ancak kanıtlar oldukça azdır (Eising ve ark. 2013). *PRRT2* (prolinden zengin transmembran

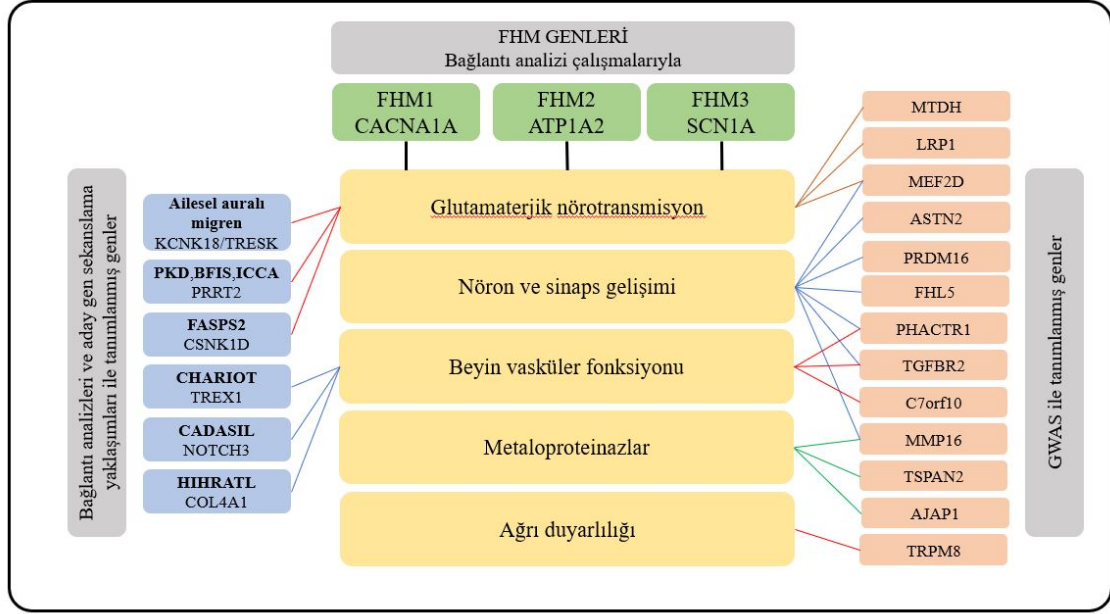
protein 2) mutasyonları migren gibi paroksizmal bozuklukların yanı sıra, çocukluk çağı başlangıçlı paroksizmal hareket bozuklukları, paroksizmal kineziyojenik diskinezi (PKD), PKD/infantil konvülziyonlar (PKD/IC-infantil convulsions) ve iyi huylu ailesel infantil epilepsiyle (benign familial infantile seizures-BFIS-) ilişkilendirilmiştir (Riant ve ark. 2012).

Tek genlerdeki mutasyonların neden olduğu ve genellikle migren semptomlarının eşlik ettiği çok sayıda vasküler bozukluk vardır. Bunlardan biri *NOTCH3* geninde mutasyonların görüldüğü “CADASIL”, otozomal dominant geçişli subkortikal enfarktlar, lökoensefalopati, arteriyopati, iskemik felçler, demans ve migrenin görüldüğü, bazen migrenin diğer semptomların başlamasından çok önce ortaya çıktığı bir kalıtsal serebrovasküler hastalıktır (Joutel ve ark. 1996).

CSNK1D genindeki mutasyonların, iki büyük aile soyağacında, sirkadiyen ritimlerin sürdürülmesi ile ilgili ciddi problemlerle karakterize bir hastalık olan ailesel ileri evre uyku fazı sendromu (familial advanced sleep-phase syndrome -FASPS-) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Xu ve ark. 2005). İlginç olarak fenotip auralı migrenle ilişkilendirilmiştir. *COL4A1* genindeki spesifik mutasyonlar, kalıtsal infantil hemiparezi, retinal arterioller tortiozite ve lökoensefalopati (Hereditary Infantile Hemiparesis, Retinal Arteriolar Tortuosity, Leukoencephalopathy -HIHRATL-) ile karakterize vasküler bir bozukluğa neden olur (Breedveld ve ark. 2006). Özellikle G652E mutasyonunu taşıyan bazı bireylerde auralı migren yaygın bir semptomdur (Stam ve ark. 2009). *TREX1* mutasyonu, vasküler retinopatiyle birlikte seyreden serebral ve kalıtsal anjiyopati ve iç organ disfonksiyonu (Cerebral and Hereditary Angiopathy with Vascular Retinopathy and Internal Organ Dysfunction -CHARIOT-) ile giden nadir bir hastalıktır. Raynaud fenomeni ve/veya migren bu klinik tablonun bir parçası olabilmektedir (Stam ve ark. 2016). Migrenin inme ve koroner arter hastalığı ile ilişkili artmış komorbiditesiyle birlikte bu nadir genetik hastalıkların varlığı, migren etyolojisinde vasküler fonksiyon bozukluğu hipotezini desteklemektedir (Vanmolkot ve ark. 2008; Tietjen 2009; Anttila ve ark. 2018). *TRESK* (potasyum kanalı), en sık dorsal kök ganglionlarının (DRG) ve trigeminal ganglionun duysal nöronlarında eksprese edilir ve kortikal bölge dahil merkezi sinir sisteminde bulunur (Enyedi ve Czirjak 2015). *TRESK* genindeki (*KCNK18* tarafından kodlanan) “frameshift mutasyonun” yani

çerçeve kayması mutasyonun (F139Wfsx24) auralı migrenle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Lafreniere ve ark. 2010).

Günümüzde migren genetiğine bakış Şekil 2.6’de özetlenmektedir.



Şekil 2-6: Ailesel hemiplejik migren, yaygın migren formları ve migrenin öne çıktığı diğer hastalıklardaki genler ve yollar

(Tolner 2015’den değiştirilerek) FHM: ailesel hemiplejik migren; GWAS: tüm genom assosiasyon çalışması.

2.3. Epilepsi ve Migren Komorbiditesi

Sık görülen paroksizmal bozukluklar arasında yer alan epilepsi ve migren birlikteliği 19. yüzyıldan beri dikkat çekmekte ve bu birlikteliği açıklayacak olası nedenler araştırılmaya devam edilmektedir. Hem epilepsi ve hem de migreni olan hastaların varlığı, çalışmalarda migren ve epilepsinin artmış oranlarda birlikteliğinin gösterilmiş olması, soygeçmişte epilepsisi olan ailelerde migren insidansının yüksek bulunması ve migrenli hastalarda EEG’de epileptik deşarjların görülebilmesi gibi nedenler, migren ve epilepsi arasında patogenetik ve özellikle de genetik olarak bir ilişki olup olmadığının araştırılmasını gerekli kılmıştır (Velioğlu ve Yüzgöl 2010).

Çalışmalarda epilepsili hastalarda migren, migrenli hastalarda da epilepsi prevalansının artmış olduğunun görülmesi epilepsi ve migren birlikteliğini desteklemektedir (Velioğlu ve Yüzgöl 2010). Toplumda migren sıklığı normal popülasyonda %5-18 iken (ülkemizde bu oran 2008’de %16,4, 2013’de %16,7), epilepsi

hastalarında bu oranın %8-24 olduğu görülmüştür. Yine epilepsi sıklığı normal popülasyonda %0,5-1,5 oranlarında görülürken, migren hastalarında epilepsi görülme sıklığı %1-17 oranlarında görülmektedir (Velioğlu ve Yüzgöl 2010; Baykan ve ark. 2015). Bu ilişkinin doğrudan bir nedensellik, aynı çevresel risk faktörleri veya ortak bir genetik duyarlılıktan kaynaklanabileceği üzerinde durulmaktadır (Zarcone ve Corbetta 2017). En sık görülen doğrudan neden iskemik inmelere yol açabilir; migrenin sessiz veya klinik önemi olan iskemik inmelere yol açabileceği bilinmektedir ve bu durum migrenli hastalarda artmış epilepsi riskini açıklayabilir (Zarcone ve Corbetta 2017). Epilepsili akraba sayısı fazla olan insanların, epilepsili akraba sayısı az olanlara kıyasla auralı migrene yakalanma oranının iki kat artmış olması epilepsi ve migren arasındaki ortak bir genetik duyarlılığın kanıtı olarak değerlendirilebilir (Winawer ve ark. 2013).

Epilepsi ve migren komorbiditesi, her iki hastalıkta da artmış olan “nöronal hipereksitabilite” ile açıklanabilir; ana eksitator uyarıcı nörotransmitter “glutamatın” artmış ekstrasellüler konsantrasyonu kortikal yayılan depresyona (aura patofizyolojisindeki ana mekanizma) ve nöbetlere yol açabilir (Zarcone ve Corbetta 2017). Migrende, başlangıçta nöronal aktivite kortikal yayılan depresyon ve auraya yol açar, TNC’nin aktivasyonu da santral duyarlılık ve ağrı meydana gelir; epilepside ise artmış nöronal hiperaktivite, epileptik nöbete yol açan daha fazla miktarda nöronda ritmik bir ateşlenme ortaya çıkartır. Dolayısıyla migren aurası ve ağrı epileptik nöbetlerin tetikleyicisi olabilir (Kramer ve ark. 2017). Komorbiditeli hastalarda migren ataklarının daha ağır geçtiği biliniyorken epilepsinin prognozu pek iyi bilinmemektedir. Bir çalışmada migrenli hastalarda epilepsi prognozunun daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (Velioğlu ve ark. 2005).

Kanalopatiler, özellikle de sodyum ve potasyum kanallarıyla ilişkili olanlar, yukarda da anlatıldığı şekilde epilepsi ve migren komorbiditesindeki ortak patogenetik olası mekanizmalar arasında yer almaktadır (Zarcone ve Corbetta 2017).

Epilepsi ve migren arasındaki genetik bağlantı özellikle FHM’de belirgindir, bu hastalıkta tanımlanan “*ATP1A2*, *SCN1A* ve *CACNA1A*” genlerinin mutasyonları, farklı epilepsi tipleri ve febril nöbetlerde bildirilmiştir. Fakat ortak genetik bağlantılar, kompleks poligenetik multifaktöryel kalıtım ve genler ile bunlar üzerindeki çevresel faktörlerin rolü nedeniyle tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir (Zarcone ve Corbetta 2017).

Schankin ve ark. JME’li 75 hastada %63 oranında başağrısı saptandığını, JME’li hastalarda migren sıklığının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (%41) (Schankin ve ark. 2011). Türkiye’den yapılan bir çalışmada da JME’li grupta migren oranı %23,5 iken kontrol grubunda bu oranın %16 olduğu bildirilmiştir (Dedei Daryan ve ark. 2018). Daha önce de bahsettiğimiz gibi JME’de migren sıklığının artmış olması kontrol grubuna kıyasla JME’li grupta kortikal yayılan depresyonla ilişkili olarak açıklanabilmektedir. Bu da epileptik odak ve “kortikal yayılan depresyonun” birbirlerini tetikliyor olması ile ilişkilidir (Parisi 2009).

Epilepsili hastalarda migren tipi başağrısı inter-iktal veya peri-iktal olabilir. Nöbetler arasında olan ağrı inter-iktal başağrısı olarak adlandırılırken, peri-iktal başağrısı, nöbetle ilişkili başağrısıdır ve 3 sınıfa ayrılır; iktal başağrısı (nöbet sırasında veya nöbetle çok yakın sürede başağrısı), pre-iktal başağrısı (nöbetten en fazla 24 saat önce olan ağrı) ve post-iktal başağrısı (nöbetten 3 saat sonra başlayıp 72 saatte sonlanan ağrı) (IHS 2013; Dedei Daryan ve ark. 2018). Post-iktal başağrısı epilepsi hastalarında en sık görülen peri-iktal başağrısıdır (Ekizoğlu ve ark. 2019).

2.4. Epilepsi ve Depresyon

Depresyon, epilepsi hastalarında sık rastlanan bir bozukluk olmasına rağmen sıklığını belirleyen epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. Epilepsi hastalarında psikopatolojik risk faktörleri arasında hastalığın erken yaşta başlaması, nöbetlerin uzun sürmesi ve kötü kontrolü, temporal lob kaynaklı nöbetler, kullanılan AEİ, sosyo-ekonomik durum, iş bulma zorluğu ve ailede depresyon öyküsünün bulunması sayılabilir (Victoroff ve ark. 1994; Mollaoğlu ve ark. 2003). Psikososyal faktörlerin yanısıra da adreno-reseptörler ve epilepsi patogenezindeki eksitator alanın etrafında meydana gelen inhibitör alan etkisinin epilepsi ve depresyon ilişkisinde etkili olduğu düşünülmektedir (Victoroff ve ark. 1994). Epilepsi ve depresyon ilişkisinin değerlendirilmesinde “Beck Depresyon Ölçeğinin” (BDÖ), epilepsili hastalar için geliştirilmiş bir ölçek olmasa da kullanıldığı bilinmektedir (Kanner 2003).

Epilepsi ve depresyon ilişkisini BDÖ ile araştıran bir çalışmada, nöbet tipi ile depresyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, JTKN’si olan hastaların toplam BDÖ puan ortalaması, fokal nöbeti olanlara göre yüksek bulunmuş fakat anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir. Bu durum literatürde depresyonla anlamlı ilişkisi bildirilmiş temporal

lop epilepsili hasta sayısının çalışma gruplarında daha az olmasına bağlanmıştır (Mollaoğlu ve ark. 2003).

Başka ölçekler kullanılarak JME'li hastaların psikolojik profilini araştıran bir ikiz çalışmasında biri JME'li 22 çift ikiz grubu, 44 kişiyle karşılaştırılmış, JME'li hastalar, kardeşlerden ve kontrollerden daha fazla depresyon ile ilişkili semptomlar bildirmişlerdir (Iqbal ve ark. 2009).

JME'li 165 Hintli hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısının eşlik eden psikiyatrik hastalıklara (anksiyete bozukluğu ve depresyon gibi) sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada anksiyete bozukluklarının ve depresyonun farklı psikolojik profilde olduğu, anksiyete bozukluklarının genç hastalarda daha yaygınken, depresif bozuklukların JME'li yaşlı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Somayajula ve ark. 2015).

Depresyon varlığının araştırılması gerek epilepsi gerekse migren tedavi yaklaşımlarında büyük önem taşıdığı kadar ortak mekanizmaların tanınması ve irdelenmesi için de önemlidir.

2.5. Epilepsi ve Uyku Bozuklukları

Epilepsi hastalarında uyku bozukluklarının toplumun diğer bireylerine göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu durum uyku sırasındaki epileptiform aktivitelerin uyku kalitesini bozmasıyla veya kullanılan AEİ'lerin uyku yapısını etkilemesi nedeniyle ortaya çıkabilir (Derry ve Duncan 2013). Non-REM uyku evresinin nöbet başlangıcı ve yayılımı için kolaylaştırıcı olduğu, REM uyku evresinin ise epileptik aktiviteyi baskıladığı bilinmektedir (Herman ve ark. 2001; Minecan ve ark. 2002).

Jeneralize ve fokal epilepsi hastalarıyla yapılan polisomnografi (PSG) çalışmalarında yavaş dalga uykusunda (NREM 3) artış veya azalma, REM uyku latansında uzama ve REM uyku süresinde azalma gibi çeşitli bulgular saptanmıştır (Barreto ve ark 2002; Parrino ve ark. 2012).

JME'de uyanıklık-uyku döngüsünün oldukça önemli olduğu ve miyoklonik atımların özellikle sabah saatlerinde uykudan uyandıktan sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Gece ve gündüz saatlerinde kortikal eksitabilitenin TMS ile değerlendirildiği bir çalışmada, ilaç almayan hastalarda akşama göre sabah saatlerinde artmış kortikal eksitabilitenin sabahları artmış olan nöbetleri açıklayabileceği

bildirilmiştir (Badawy ve ark. 2009). Aynı çalışmada araştırmacılar İJE'de öğleden sonra ile karşılaştırıldığında sabah erken saatlerde kortikal eksitabilitenin artmasına neden olan suprakiazmatik çekirdeklerde sirkadiyen varyasyonunun ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir.

VPA kullanan JME'li hasta grubunda yapılan bir PSG çalışmasında uyku etkiliğinin ve total NREM evresinin azaldığı, uykuya geçiş süresinin ise uzadığı belirtilmiştir (Krishnan ve ark. 2014). AEİ'lerin özellikle VPA'nın uyku kalitesine etkilerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ramachandraiah ve ark.'nın (2012) yaptıkları çalışmada VPA alan ve ilaç almayan gruplar arasında PSQI (Pittsburgh uyku kalitesi indeksi) skorları, Epworth uykululuk skalası (Epworth Sleep Scale -ESS-) skorları ve PSG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken; Nayak ve ark. ise (2016) VPA tedavisi öncesi ve sonrasında 30 JME'li ilaç kullanmayan hastanın PSQI ve ESS skorlarını değerlendirerek, PSQI skorlarının VPA tedavisine başladıktan sonra anlamlı şekilde azaldığını ve uyku kalitesinin anlamlı şekilde arttığını, ancak ESS skorlarının değişmediğini bildirmişlerdir.

Bozulmuş uyku kalitesi varlığında gündüz aşırı uykuluk (GAU) ortaya çıkabilir. Bu durum epilepsi hastalarında hayat kalitesini oldukça etkileyebileceği gibi hem nöbet ayırıcı tanısı hem de AEİ yan etkisinden ayırıcıda da önem arz etmektedir. ESS, gündüz uyku halini göstermekte kullanılan testlerden biridir. Türkiye'de yapılan uykunun makro yapısının PSG ile araştırıldığı ve uykululuğun ESS ile de değerlendirildiği, 22'si jeneralize başlangıçlı epilepsisi olan 29 hastanın alındığı bir çalışmada GAU %14 olarak saptanmıştır (Sünter ve Ağan 2019).

Uyku sorunlarının gerek JME gerekse migrende atak tetiklenmesi açısından önemi düşünüldüğünde, bu sorunların dikkatle ele alınmasının hem klinik olarak hem de çalışmalarda "co-variate" olarak önemi ortaya çıkmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmaya Mart-Kasım 2019 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Epilepsi polikliniğinde takip edilmekte olan, ILAE 2017 sınıflamasına göre İJE tanısı almış ardışık 146 hasta alındı (ILAE 2017).

Tüm olguların çalışma öncesi yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamları alındı ve çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2019/1120 sayılı kararı ile onaylandı.

Klinik ve elektrofizyolojik olarak JME tanısında Tablo 3.1’de (Kasteleijn-Nolst Trenité ve ark. 2013) belirtilen kriterler kullanıldı. Fakat hastaların tedavi altında olmaları nedeniyle patolojik EEG şartı aranmadı, kliniği tamamen uyumlu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yine kliniği JME ile tam uyumlu olan bir hastada hafif zeka geriliğine rağmen normal toplumda da bu oranda olgu olabileceğinden dahil edildi.

Tablo 3-1: Juvenil miyoklonik epilepside tanı kriterleri

<u>JME tanı kriterleri 1. grup</u>	<u>JME tanı kriterleri 2. grup</u>
1. Uykudan uyandıktan sonra devam eden, bilinç kaybının olmadığı miyoklonik atımlar (örneğin uyandıktan 2 saat sonra)	1. Uykudan uyanma ile ortaya çıkan miyoklonik atımlar
2. EEG’de (uyku, uyku deprivasyonlu ve rutin) normal zemin aktivitesi ve miyoklonik atımların eşlik ettiği, iktal jeneralize yüksek amplitüdlü çoklu dikenlerin (ve dalgaların) görülmesi	2. Uyku deprivasyonu ve stresin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı, görsel uyaran ve praksi ile provoke olan veya JTKN’ye öncülük eden miyoklonik atımlar
3. Normal zeka	3. EEG’ de normal zemin aktivitesi ve en az bir kez interiktal jeneralize diken-multidiken ve dalga ile miyoklonik atımların eşlik ettiği veya etmediği asimmetrik paternin görülmesi
4. 10-25 yaş arası başlangıç	4. Mental gerilik veya bozulmanın olmaması
	5. 6-25 yaş arası başlangıç

Çalışmaya alınan JME ve diğer İJE (JAE, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi ve sadece JTKN ile giden İJE) tanısıyla izlenen hastaların klinik, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları irdelenerek standart epilepsi anketleri dolduruldu (Form-1).

Poliklinikte görülen hastalara yüzyüze, çalışma döneminde gelemeyen hastalara da telefonla ulaşılarak başağrısı anketi dolduruldu (Form-2). “Uluslararası Başağrısı Topluluğu'nun ICHD-3 Sınıflandırması'na” göre migren tanısı konarak olgular migreni olan ve olmayan gruplara ayrıldı. Olası migren ve diğer başağrıları ayrıca kaydedildi.

Tüm hasta grubuna komorbiditeleri ayrıntılı değerlendirmek için BDÖ ve ESS uygulandı (Form 3 ve 4).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 16 yaş ve üstü
2. ILAE 2017 sınıflamasına göre JME, JAE, EMA veya sadece JTKN ile giden İJE tanısı alan
3. Gönüllü olmayı kabul etmiş olan
4. Ağır mental retarde olmayan olgular

3.2. Klinik Semiyolojik ve Elektrofizyolojik Özellikler

Tüm hasta grubu yaş, cinsiyet, takip süresi, el tercihi, epilepsi risk faktörleri (anoksik doğum, febril nöbet, kafa travması), anne-baba akrabalığı, ailede epilepsi öyküsü, ilk nöbet yaşı, nöbet tipleri (miyokloni, absans, jeneralize, fokal, göz kapağı miyoklonili absans), epilepsi nöbet tetikleyicileri (düşünme ve hesap yapma gibi zihinsel aktivite, fiziksel aktivite, sigara, açlık, kahve-çikolata gibi yiyecekler, koku, güneş-parlak ışık, lodos, gürültü, uykusuzluk, fazla uyku, adet dönemi, stres, yorgunluk, uzun süre ders çalışmak veya kitap okumak, yazılı veya sözlü sınav günleri, uzun süre televizyon seyretmek, uzun süre telefon veya bilgisayarda oyun oynamak) gibi klinik özellikler açısından sorgulandı.

Tüm hastaların nörolojik muayeneleri ve kranyal MRG bulguları kaydedildi. Bilinen bir psikiyatrik hastalık tanısı olup olmadığı sorgulandı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların AEİ kullanımları, kullananlarda yan etki veya direnç varlığı, ilaç altında en az 2 yıl boyunca nöbetsizlik durumu (remisyon) ve nüks sorgulandı.

Tüm hastaların ilk başvuru ve takipleri sırasında yapılmış olan rutin EEG, varsa uyku EEG ve video-EEG monitorizasyonları (VEM) incelendi. Zemin aktivitesinin simetrisi, baskın zemin aktivite frekansı, bilateral simetrik/asimetrik, fokal/jeneralize diken dalga aktivitesi ve fokal yavaş dalga aktivitesi kaydedildi. FS, HV duyarlılığı ve GKD varsa belirtildi. Nöbet kayıtları ve rastlanan diğer atipik bulgular ve komorbiditeler not edildi. Takipler sırasında yapılmış olan EEG incelemelerinde saptanan elektrofizyolojik anomalilerin remisyon sırasında olup olmadığı da kaydedildi.

3.3. Baş ağrısı Değerlendirmeleri

Çalışmaya alınan tüm hastalarda baş ağrısı sorgulandı ve “Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu’nun ICHD-3 Sınıflandırması’na göre migren tanısı alan hastalarda aura varlığı, ailede migren varlığı, allodini varlığı (Allodini Semptom Anketi uygulanarak; saç taramak, saç toplamak, tıraş olmak, gözlük takmak, kontakt lens takmak, küpe takmak, kolye takmak, dar giysiler giymek, duş almak, dinlenirken başı ya da yüzü yastığa değdirmek, sıcağa veya soğuğa maruz kalmak sorgulanarak) araştırıldı.

Migren tetikleyicileri (düşünme-hesap yapma gibi zihinsel aktivite, fiziksel aktivite, sigara, açlık, kahve-çikolata gibi yiyecekler, koku, güneş-parlak ışık, lodos, gürültü, uykusuzluk, fazla uyku, adet dönemi, stres, yorgunluk, uzun süre ders çalışmak veya kitap okumak, yazılı veya sözlü sınav günleri, uzun süre televizyon seyretmek, uzun süre telefon veya bilgisayarda oyun oynamak) ayrıntılı olarak sorgulandı. Migren atak tedavisinde ve varsa profilakside kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Baş ağrısı olan hastalarda ağrının nöbetle zamansal ilişkisi sorgulandı. İnter-iktal baş ağrısı (nöbetler arasında olan ağrı), iktal baş ağrısı (nöbet sırasında veya nöbetle çok yakın sürede ilişkili baş ağrısı), pre-iktal baş ağrısı (nöbetten en fazla 24 saat önce olan ağrı) ve post-iktal baş ağrısı (nöbetten 3 saat sonra başlayıp 72 saatte sonlanan ağrı) kaydedildi.

Çalışmada analizler için **4 grup** oluşturuldu;

1. JME ve migreni olan grup
2. JME ve migreni olmayan grup
3. Diğer İJE ve migreni olan grup
4. Diğer İJE ve migreni olmayan grup

3.4. Beck Depresyon Ölçeği ve Epworth Uykululuk Ölçeği

Poliklinikte görülen hastalara BDÖ uygulandı. BDÖ (Beck ve ark. 1961) 4 seçenekli 21 maddeden oluşan, hastanın kendisini depresyonda görülen fiziksel, duygusal, bilişsel ve motor fonksiyonlar açısından değerlendirmesine yardımcı bir testtir.

Bu test sonuçlarına göre 0-13 puan depresyon olmadığına, 14-24 puan hafif, 25-44 puan orta, 45 ve üzeri puan ağır düzeyde depresyon varlığına işaret etmektedir. Bu testten alınabilecek en yüksek puan 63'tür.

Hastaların uykululuk durumunu sorgulamak için poliklinikte görülen ve telefonla ulaşılabilen hastalara ESS uygulandı. ESS 8 soruyla hastanın belirgin olarak yorgun olmadığı sıradan bir günde ve belli durumlarda (televizyon seyredirken, birşeyler okurken, öğle yemeğinden sonra, araba yolcuğu sırasında, birisiyle konuşurken) uykuya dalma olasılığı sorgulanır (Johns 1991). Toplam puan 10 ve üzerinde ise GAU halinin varlığına işaret eder.

3.5. Genetik Analiz

Çalışmanın genetik kısmı için daha önce çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu; 2016/606 tarafından onaylanan Epi25 başlıklı çalışma ile üretilmiş olan veri kullanıldı. Bu veri 47 epilepsi hastasının DNA örneklerinden tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing; WES) yöntemi ile üretilmiştir (Epi25 Collaborative 2019). Çalışmamız kapsamında bu hastaların fenotipleri gen varyasyonları ile paralel olarak incelenmiştir.

Genler, DNA üzerinde bulunan ve proteinlerin kodlanmasından sorumlu olan bölgelerdir. Her genin içinde ise, ekzon ve intron denilen alt bölgeler bulunur. Proteinlerin yapımı sırasında intron bölgeleri çıkarılır ve proteinin son halinde yer almazlar. Proteini oluşturan asıl şifre ekzon bölgelerinde kayıtlıdır. İnsan genomu

yaklaşık olarak 180,000 ekzon içermektedir. Bütün ekzonlar genomun sadece %2'sine yakın bir kısmını oluştururlar. Fakat buna rağmen, hastalıklarla ilgili olduğu bilinen değişikliklerin yaklaşık %85'i bu bölgelerde yer alır. DNA'da bulunan tüm ekzonların toplamına ise ekzom adı verilir. Ekzomu inceleyerek DNA'daki kritik öneme sahip değişiklikleri tespit etmek mümkün olabilir. WES ile ileri dizileme teknikleri kullanılarak ekzom etkili bir şekilde incelenebilmektedir. WES ile incelemek için belirli bir geni ya da gen grubunu seçmek zorunda kalmadan, binlerce genin kodlayıcı bölgeleri aynı anda test edilebilmektedir. Bu yöntemle hem yaygın hem nadir hastalıklarla ilgili genetik varyantların araştırılması ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ile ilişkili durumların tanımlanması mümkün olabilmektedir. Bu çalışmada literatür taraması ile genomdaki yaklaşık 200.000 genden fenotiple ilişkili olarak bildirilmiş olan Tablo 3.2'de listenen genler seçilmiştir.

Çalışmamızda hastalara ait tüm ekzom verisi epilepsi ve migren birlikteliğinde ortaya çıkma olasılığı olabilecek genetik farklılıkları araştırmak amacı ile Tablo 3.2'de listelenen genlerdeki varyasyonlar 0,01 eşik frekans değeri ile hastalık yapma özelliği açılarından incelendi. Ayrıca kalite kontrol için en az 20 derinlikte okuma ve varyant allel okuması için %35 ve üstü değerler alındı. Tablo 3.2'deki gen listesi ve ilişkili olduğu "OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)" fenotipleri "Ensemble BioMart aracı" (<https://www.ensemble.org/biomart/martview/>) ile tüm insan genleri arasından filtrelendi.

Varyasyonların öneminin belirlenmesinde "ACMG kılavuzu" (American College of Medical Genetics and Genomics) dikkate alındı (Richards ve ark. 2015). Analiz aşaması İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik bölümü tarafından gerçekleştirilen bir genetik analiz arayüzü kullanılarak yapıldı (Salman 2019).

Tespit edilen varyasyonlar arasından *CPA6* mutasyonu (rs139145929: krm8: 68,346,383G>A(hg38) NM_020361.4:c.931C>T; p.(Arg311Ter)) hastada ve ulaşılabilen aile üyelerinde Sanger dizileme yöntemiyle konfirme edildi. Bu çalışma için *CPA6* genindeki ilgili bölge primerleri ile çoğaltıldı ardından tek yön olarak dizilendi. (primer forward: GTTCTTCCCTGCCCCACTTC, primer reverse: GCTTCAGAAAAGCAGCATGA). Dizilerin görsel olarak analizi "CLC Workbench programı" ile yapıldı.

Tablo 3-2: Epilepsi ve migrenle ilişkili araştırılan genler

MİGREN		EPİLEPSİ
CACNA1A (FHM1)	MMP16	HEATR3
ATP1A2 (FHM2)	NGF	BRD7
SCN1A (FHM3)	ADAMTSL4	FANCL
SLC1A3	CARF	BCL11A
SLC4A4	HJURP	SCN3A, SCN2A
KCNK18	GPR149	TTC21B
PRRT2	SPINK2	SCN1A
CSNK1D	NOTCH4	STAT4
TREX1	KCNK5	PCDH7
COL4A1	UFL1	GABRA2
NOTCH3	DOCK4	KCNN2
SLC24A3	NRP1	ATXN1
TRPM8	PLCE1	PNPO
PRDM16	HPSE2	GRIK1
LRP1	ARMS2	ZEB2
GJA1	MRVI1	C3orf33
ITPK1	MPPED2	SLC33A1
KCKNS	YAP1	KCNAB1
NRP1	IGSF9B	GJA1
ECM1	FGF6	EFHC1
HEY2	SDR9C7	ICK
MEF2D	ITPK1	STX1B
TGFBR2	CFDP1	TOP3B
PHACTR1	ZCCHC14	CACNB4
ASTN2	WSCD1	CASR
AJAP1	RNF213	GABRA1
TSPAN2	JAG1	CLCN2
FHL5		SLC2A1
c7orf10		BRD2
CCM2L		CPA6
MED14		CACNA1H

3.6. İstatistiksel Analizler

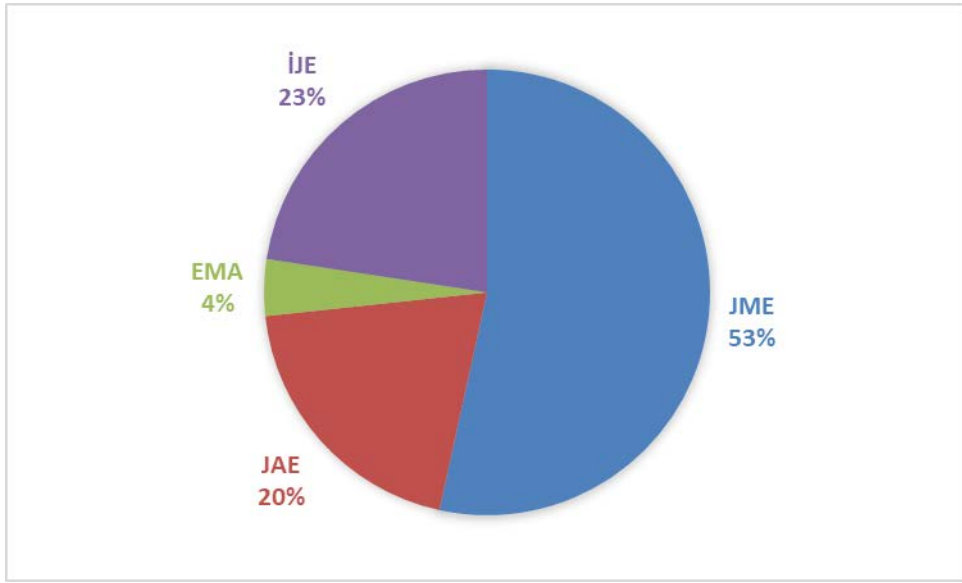
Araştırma verilerinin analizinde SPSS 23.0 (IBM) paket programı ve Microsoft Excel 2016 programları kullanıldı. Betimsel istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, ortanca, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden, kategorik bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında ise Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin Testi'nden yararlanıldı. Sayısal

değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, detrended grafikleri) ve analitik olarak (Shapiro Wilk-Kolmogorov Smirnov) test edildi. Bağımsız iki grup arasındaki farkın saptanmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Araştırmada istatistiksel olarak “p değerinin 0,05’in altında olması” anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 146 İJE tanılı hasta alındı. Bu hastaların 78'i (%53,4) JME tanılıydı. Tüm hastaların %30,1'i (44), JME'li hastaların ise %30,8'i (24) migrenliydi. Hastaların %19,86'si (29) JAE, %4,10'u (6) göz kapağı miyoklonili absans epilepsi tanılıydı (Şekil 4.1). Tüm grupların demografik, EEG ve nöro-görüntüleme özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de özetlenmiştir.



Şekil 4-1: Hastaların epilepsi sendromlarına göre dağılımı

JME: Juvenil miyoklonik epilepsi; JAE: Juvenil absans epilepsi; EMA: Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi; İJE: Sadece JTKN giden İJE.

4.1. JME ve Migreni Olan Grubunun Özellikleri

JME ve migrenli hasta grubunun %83,3'ü (20) kadındı. Grubun ortalama yaşı $28,8 \pm 9,09$, ortalama ilk nöbet yaşı $15,6 \pm 3,93$ ve ortalama takip süresi $5,96 \pm 5,12$ yıldır. Hepsi sağ elini kullanıyordu. Epilepsi risk faktörleri arasında, 3 hastada (%12,5) anoksik doğum, 2 hastada (%8,3) febril nöbet ve 2 hastada da (%8,3) kafa travması öyküsü vardı. Soygeçmişte 3 hastada (%12,5) anne-babada akrabalık öyküsü, 11 hastada (%45,8) ailede epilepsi öyküsü, 12 hastada (%50) ailede migren öyküsü vardı.

Bu gruptaki tüm hastalarda miyokloni (%100), 10 hastada (%41,7) absans, 23 hastada da (%95,8) JTK nöbetler mevcuttu.

Tablo 4-1: Tüm grupların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	JME migrensiz n (%) * (min-mak)	JME migrenli n (%) * (min-mak)	Diğer İJE migrensiz n (%) * (min-mak)	Diğer İJE migrenli n (%) * (min-mak)
	54 (36,9)	24 (16,4)	48 (32,9)	20 (13,7)
Cinsiyet				
• Kadın	35 (64,8)	20 (83,3)	33 (68,75)	18 (90)
• Erkek	19 (35,2)	4 (16,7)	15 (31,25)	2 (10)
Yaş (yıl)	33 (18-67)	27 (18-50)	26,5 (18-46)	27 (16-49)
Takip süresi (yıl)	10 (1-43)	4 (1-18)	7 (1-14)	9 (1-16)
İlk nöbet yaşı (yıl)	14,5 (10-23)	16 (11-29)	13,5 (1-38)	12 (3-31)
Epilepsi nöbet tipleri				
• Miyokloni	54 (100)	24 (100)	7 (14,6)	2 (10)
• Absans	11 (20,4)	10 (41,7)	22 (45,8)	12 (60)
• JTKN	50 (92,6)	23 (95,8)	44 (91,7)	17 (85)
Epilepsi risk faktörleri				
• Anoksik doğum	3 (5,8)	3 (12,5)	0	0
• Febril nöbet	7 (13)	2 (8,3)	5 (10,4)	4 (20)
• Kafa travması	5 (9,6)	2 (8,3)	4 (8,7)	2 (10)
Anne-baba akrabalık	14 (26,9)	3 (12,5)	18 (39,1)	4 (20)
Ailede epilepsi öyküsü	23 (42,6)	11 (45,8)	20 (41,7)	7 (35)
Ailede migren öyküsü	12 (23,1)	12 (50)	7 (15,2)	7 (35)
AEİ kullanımı **				
• Monoterapi	37 (71,2)	19 (82,6)	27 (61,4)	10 (52,6)
• Politerapi	15 (28,8)	4 (17,4)	17 (38,6)	9 (47,4)
AEİ direnci	1 (2)	0	0	0
Klinik remisyon	31 (67,4)	12 (52,2)	23 (52,3)	8 (44,4)

* Sütun yüzdesi. ** İlaç kullanmayan 8 hasta tabloda belirtilmedi. JME: Juvenil miyoklonik epilepsi; İJE: İdyopatik jeneralize epilepsi; AEİ: Anti-epileptik ilaç; JTKN: Jeneralize tonik-klonik nöbet.

Tablo 4-2: Tüm grupların EEG ve nöro-görüntüleme özellikleri

EEG Özellikleri	JME migrensiz n (%) *	JME migrenli n (%) *	Diğer İJE migrensiz n (%) *	Diğer İJE migrenli n (%) *
Bil. simetrik J.D.D.	41 (75,9)	19 (79,2)	34 (70,8)	17 (85)
Bil. asimetrik J.D.D.	5 (9,3)	3 (12,5)	6 (12,5)	2 (10)
FS	15 (27,8)	8 (33,3)	17 (35,4)	6 (30)
HV duyarlılığı	10 (18,5)	5 (20,8)	13 (27,1)	8 (40)
GK duyarlılığı	9 (16,7)	5 (20,8)	11 (22,9)	2 (10)
Fokal yavaş dalga	1 (1,9)	1 (4,2)	3 (6,5)	1 (5)
Fokal D.D.	1 (1,9)	3 (12,5)	4 (8,7)	3 (15)
İlaçla remisyon	17 (37,8)	7 (43,8)	16 (40)	8 (42,1)
kMRG Özellikleri**				
• Normal	42 (77,8)	21 (87,5)	35 (79,5)	15 (78,9)
• Non-spesifik	10 (18,5)	3 (12,5)	9 (20,5)	4 (21,1)

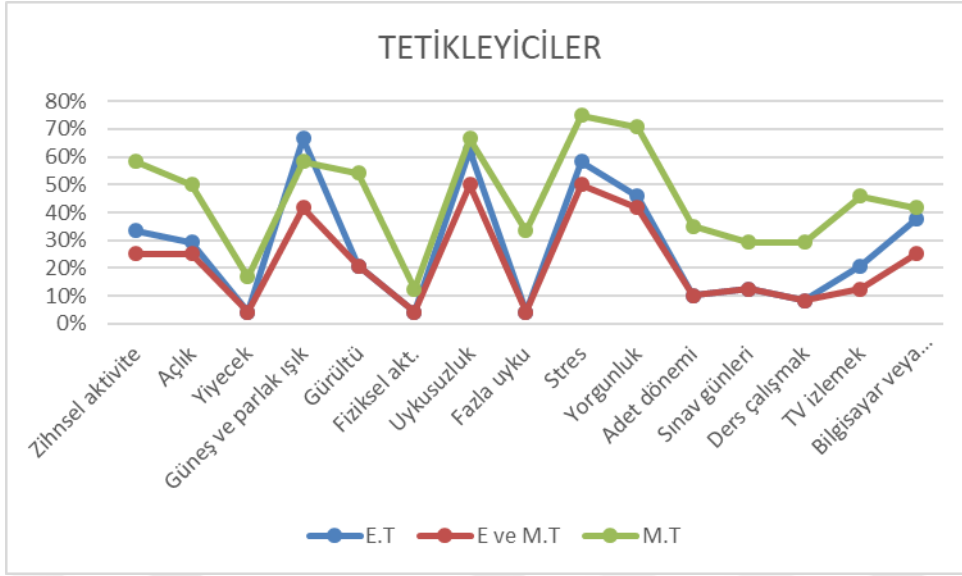
* Sütun yüzdesi. **7 hastanın kMRG incelemesi bulunmamaktadır, bulunmamaktadır ancak normal bilgisayarlı tomografileri mevcuttur. Bil. simetrik J.D.D: bilateral simetrik jeneralize diken dalga; FS: fotosensitivite; HV: hiperventilasyon; GK: göz kapama; kMRG: kranyal MR görüntüleme.

Hasta grubunda 16 hastada (%66,7) güneş ve parlak ışık, 15 hastada (%62,5) uykusuzluk, 14 hastada (%58,3) stres, 11 hastada (%45,8) yorgunluk, 9 hastada (%37,5) uzun süre bilgisayar veya telefon başında kalma, 8 hastada (%33,3) düşünme, hesap yapma gibi zihinsel aktiviteler, 7 hastada (%29,2) ise açlık epileptik nöbet tetikleyicilerindendi (Şekil 4.2). Sigara, koku ve lodos ile nöbeti tetiklenen hasta yoktu.

Hastaların %52,2'si (12) klinik olarak remisyonunda, %47,8'i (11) nüks olarak değerlendirildi.

On sekiz hastada (%75) stres, 17 hastada (%70,8) yorgunluk, 16 hastada (%66,7) uykusuzluk, 14 hastada (%58,3) güneş ve parlak ışık, 14 hastada (%58,3) düşünme, hesap yapma gibi zihinsel aktiviteler, 13 hastada (%54,2) gürültü, 12 hastada (%50) açlık, 11 hastada (%45,8) uzun süre televizyon izlemek, 10 hastada (%41,7) uzun süre bilgisayar veya telefonla oynamak migren tetikleyicileriydi (Şekil 4.2).

Tüm gruptaki hem epilepsi hem migren hem de her iki hastalık için etkili olduğu bildirilen tetikleyicilerinin sıklığı Şekil 4.2'de özetlenmiştir.



Şekil 4-2: JME ve migrenli grupta epilepsi ve migren tetikleyicilerinin dağılımı

E.T: Sadece epilepsi tetikleyicileri; E ve M.T: Hem epilepsi ve hem de migren tetikleyicileri; M.T: Sadece migren tetikleyicileri.

(Bilgisayar veya telefonla oynamak, “bilgisayar veya...” şeklinde kısaltılmıştır)

Hasta grubunun %87,5’inde (21) kranyal MRG incelemesi normal iken, %12,5’inde (3) T2/FLAIR sekanslarında ak maddede hiperintens değişiklikler, yaygın iskemik gliotik odaklar gibi non-spesifik bulgular mevcuttu

Bu grupta 3 hastanın (%12,5) EEG incelemesi normal iken, 21 hastada (%87,5) EEG anormallikleri mevcuttu. Tüm hastalarda zemin aktivitesi yeterliydi. 19 hastada (%79,2) bilateral simetrik, 3 hastada (%12,5) asimetrik jeneralize epileptik aktivite izlendi. Bu aktivite hastaların %81’inde senkrondu. 8 hastada (%33,3) FS, 5 hastada (%20,8) HV ve 5 hastada (%20,8) GK duyarlılığı saptandı. 1 hastada (%4,2) fokal yavaşlama, 3 hastada (%12,5) fokal diken ve dalga aktivitesi izlendi. EEG’inde anormal epileptik aktivite saptanan hastaların (16) %43,8’sinde ilaçla remisyon varken %56,3’ünde yoktu.

Baş ağrısı özelliklerine bakıldığında hastaların %45,8’i (11) haftada 1, %29,2’si (7) ayda 1 kez migren atağı yaşamaktaydı. Haftada 2-3 kez atak yaşayan %20,8 (5) ve ayda 1’den az atak yaşayan %4,2 (1) sıklıkta hasta vardı. On dört hastanın (%58,3) migren atakları 4-24 saat arasındayken, 10 hastanın (%41,7) atak süresi 72 saate kadar uzayabilmekteydi. Tüm hastaların tek taraflı, orta-yüksek şiddette ve %91,7 (22) zonklayıcı karakterde ağrıları vardı. 20 hastada (%83,3) ağrılar fiziksel egzersizle artmaktaydı. On iki hastada (%50) ağrıya bulantı-kusma, 20 hastada (%83,3) fono-foto

fobi eşlik etmekteydi. Sadece 3 hastada auralı migreni mevcuttu. Hastaların 1'inde görsel (ışık çakması şeklinde) ve duysal (bacakta uyuşma), 1'inde sadece duysal, 1'inde de ek olarak beyinsapı (başdönmesi ve ataksi) şeklinde aura özelliği mevcuttu.

Hasta grubunda allodini sorgulandığında; 10 kişide (%41,7) saç tarama, 10 kişide (%41,7) saç toplama, 10 kişide (%41,7) sıcağa maruz kalma, 5 kişide (%20,8) dar giysiler giyme, 3 kişide (%12,5) dinlenirken başını ya da yüzünü yastığa değdirme, 2 kişide (%8,3) gözlük takma, 1 kişide (%4,2) küpe takma 1 kişide (%4,2) kolye takma 1 kişide (%4,2) soğuğa maruz kalma sırasında artmış ağrı veya nahoş bir his varlığı olduğu öğrenildi. Hastaların %25'i allodinisizken, %75'nin ise allodini puanı 3,75'di (3-5 puan; hafif allodini). İki kişinin ise ciddi allodini (≥ 9) mevcuttu.

Bu grupta migren profilaksisi alan hasta yoktu, 17 hasta (%73,9) migren atak tedavisi (non-steroid anti-enflamatuvar) almaktaydı.

AEİ kullanmayan sadece 1 hasta (kendi isteğiyle kesmişti) vardı, 23 hasta AEİ kullanmaktaydı. Hastaların %79,2'si tek, %16,7'si de iki veya fazla AEİ kullanmaktaydı. Yan etki sorgulandığında, 2 hastada (%8,7) (VPA kullanan hastada mide yanması ve LTG kullanan hastada da unutkanlık şeklinde) ilaca bağlı yan etki gelişmişti. Hastaların %95,8 'inde ilaca direnç yoktu.

Hasta grubunda pre-iktal ve iktal başağrılı hasta yoktu. Hastaların 12'sinde (%50) post-iktal başağrısı, 7 hastada (%29,2) inter-iktal diğer tipte başağrıları (migren dışında) mevcuttu.

Depresyon sorgulanmasında, 10 hastada (%47,6) depresyon vardı ($BDÖ > 13$), 11 hastada (%52,4) depresyon saptanmadı, 3 hastaya BDÖ uygulanamadı. Hastaların BDÖ puanı ortalama $16 \pm 8,35$ idi.

Uykululuk skorlamasında, 3 hastada (%12,5) gün içi artmış uykululuk saptandı ($ESS \geq 10$), 21 hastada (%87,5) ise uykululuk yoktu. Hastaların ESS puanı ortalama $4,54 \pm 5,20$ idi.

4.2. JME'li Grupta Migreni Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Yetmiş sekiz JME'li hastanın %30,8'i (24) migrenliydi. Migreni olmayan grubun ortalama yaşı $34 \pm 10,7$, ilk nöbet yaşı ortalama $14,5 \pm 3,8$, takip süresi ortalama $13,4 \pm 11,2$ yıldır.

Migreni olan grupta kadın hasta sıklığı (%83,3) migreni olmayan gruba (%64,8) göre daha fazlaydı fakat bu sıklık “istatistiksel olarak anlamlı” değildi. El tercihi konusunda gruplar arasında farklılık yoktu, sadece bir kişi sol elini kullanmaktaydı.

Migreni olan grupta anoksik doğum öyküsü (%12,5) migrensiz gruba göre (%5,8) daha sıklı. Migreni olmayan grupta ise febril nöbet (%13) ve kafa travması öyküsü (%9,6) migreni olan gruba göre daha sıklı. Fakat gruplar arasında nöbet risk faktörleri açısından “istatistiksel olarak anlamlı” farklılık bulunmadı.

Anne-baba akrabalık öyküsü, migreni olmayan grupta (%29,9) migreni olan gruba göre (%12,5) daha sıklı. Ailede epilepsi öyküsü ise migrenli grupta (%45,8) daha sıklı. Gruplar arasında “istatistiksel olarak anlamlı” farklılık bulunmadı. Öte yandan ailede migren varlığı, migreni olan grupta (%50) diğer gruba kıyasla (%23,1) “istatistiksel olarak anlamlı” sıklıkta artmış olarak bulundu ($p=0,019$).

Absans nöbetlerinin varlığı migreni olan grupta (%41,7) olmayan gruba göre (%20,4) daha sıklı ($p=0,05$). JTKN nöbet görülme sıklığı migreni olan ve olmayan hasta gruplarında (%95,8-%92,6) benzerdi.

Gruplar epileptik nöbet tetikleyicileri açısından karşılaştırıldığında, zihinsel aktivite ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı migrenli grupta (%33,3) migreni olmayan gruba göre (%9,6) “istatistiksel olarak anlamlı” düzeyde yüksek bulundu ($p=0,02$). Güneş ve parlak ışık ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı migrenli grupta (%66,7) migreni olmayan gruba göre (%40,4) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,03$). Gürültü ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı da migreni olan grupta (%20,8) olmayan gruba göre (%1,9) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,01$). Yazılı-sözlü sınav günlerinde epileptik nöbet tetiklenme sıklığı migrenli grupta (%12,5) migreni olmayan (%0) gruba göre yine anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,03$). Diğer tetikleyiciler açısından gruplar arasında anlamlı olabilecek farklılıklar saptanmadı. Sigara, lodos ve koku ile nöbeti tetiklenen hasta her iki grupta da yoktu (Tablo 4.3). Migrenli grupta 12 hasta (%52,2), migrensiz grupta da 31 hasta (%67,4) klinik olarak remisyondaydı, gruplar arasında remisyon açısından “anlamlı farklılık” yoktu.

Migrenli grupta 19 hasta (%82,6) tek, 4 hasta (%17,4) iki veya daha fazla AEİ tedavisi almaktayken, migrensiz grupta 37 hasta (%71,2) tek, 15 hasta (%28,8) hasta iki ve daha fazla AEİ tedavisi almaktaydı. Gruplar arasından tek veya birden fazla AEİ kullanımı açısından da “anlamlı farklılık” yoktu. Migrenli grupta 2 hastada (%8,7)

migrensiz grupta 10 hastada (%20,4) ilaca bağılı yan etki ortaya çıkmıştı, fakat gruplar arasında “anlamlı farklılık” yoktu. AEİ direnci migreni olmayan grupta 1 hastada saptandı, diğer grupta ilaca dirençli hasta yoktu.

Tablo 4-3: JME tanılı migrensiz ve migrenli grupların epileptik nöbet tetikleyicileri

Epileptik nöbet tetikleyicileri	JME migrensiz n (%) *	JME migrenli n (%) *	P **
	54 (36,9)	24 (16,4)	
Zihinsel aktivite	5 (9,6)	8 (33,3)	0,02
Sigara	0	0	
Açlık	10 (19,2)	7 (29,2)	
Yiyecekler (kahve, çikolata vs.)	0	1 (4,2)	
Koku	0	0	
Güneş-parlak ışık	21 (40,4)	16 (66,7)	0,03^P
Lodos	0	0	
Gürültü	1 (1,9)	5 (20,8)	0,01
Fiziksel aktivite	1 (1,9)	1 (4,2)	
Uykusuzluk	40 (76,9)	15 (62,5)	
Fazla uyku	0	1 (4,2)	
Stres	22 (42,3)	14 (58,3)	
Yorgunluk	18 (34)	11 (45,8)	
Adet dönemi	6 (16,2)	2 (8,3)	
Sözlü-yazılı sınav günleri	0	3 (12,5)	0,03
Uzun süre ders çalışmak-kitap okumak	2 (3,8)	2 (8,3)	
Uzun süre TV izlemek	11 (21,2)	5 (20,8)	
Uzun süre bilgisayar/telefonla oyun oynamak	14 (26,9)	9 (37,5)	

* Sütun yüzdesi, ** Fisher’in Kesin testi p değeri, ^PPearson Ki-kare testi.

EEG incelemesi migreni olan grupta 3 hastada (%12,5), migrensiz grupta ise 7 hastada (%13) normal bulundu. Gruplarda tüm olgular için zemin aktivitesi yeterliydi. Bilateral simetrik epileptik aktivite migrenli grupta (%79,2) migrensiz gruba göre (%75,9) hafifçe daha sıklı. Bilateral asimetrik aktivite migrenli grupta %12,5 iken,

migrensiz grupta %9,3 olarak bulundu. FS migrenli grupta (%33,3) migrensiz gruba göre (%27,8) hafifçe daha sıklı. HV duyarlılığı migrenli grupta %20,8 iken, migrensiz grupta %18,5 idi. GK duyarlılığı migrenli grupta (%20,8), migrensiz gruba göre (%16,7) hafifçe daha sıklı. EEG’de fokal yavaşlama her grupta da sadece birer hastada görüldü. Fokal diken ve dalga deşarjları migrenli grupta (%12,5) diğr gruba kıyasla (%1,9) daha fazla görüldü. AEİ altında EEG’de remisyon migrenli grupta (%43,8) migrensiz gruba göre (%37,8) daha sıklı, bu farklar “istatistiksel olarak anlamlı” değildi. Hasta grubunda ilginç EEG varyantları saptanmadı, VEM’de nöbet kaydı migreni olmayan sadece bir hastada yapıldı.

Gruplar arasında pre-iktal ve iktal başağrsı tarifleyen hasta yoktu. Migrenli grupta 12 hasta (%50), migrensiz grupta da 4 hasta (%7,7) post-iktal başağrsı tariflemekteydi ($p<0,01$). Migrenli grupta 7 hasta (%29,2) inter-iktal başağrsı (migren dışı tiplerde başağrsı) tariflerken, migrensiz grupta inter-iktal başağrsı olan hasta yoktu ($p<0,01$).

Migreni olan hasta grubunda BDÖ>13 olan hasta sıklığı (%52,4) diğr gruba göre (%44,8) hafifçe fazlaydı. Migrenli grupta ESS≥10 olan hasta sıklığı (%12,5) diğr gruba kıyasla (%2,4) fazlaydı. Gruplar arasında depresyon ve artmış uykuluk açısından “istatistiksel olarak anlamlı” farklılık saptanmadı.

4.3. JME ve Migreni Olan Hasta Grubunun, Migreni Olmayan Diğr İJE’li Hasta Grubuyla Karşılaştırılması

Diğr İJE ve migrensiz grupta ortalama yaş $28,5\pm7,14$, ilk nöbet yaşı $15,2\pm8,64$ ve takip süresi ise $6,39\pm3,7$ yıldı. Gruplar arasında yaş, ilk nöbet yaşı ve takip süresi açısından “anlamlı farklılık” saptanmadı.

JME ve migrenli grubun %83,3’si, diğr grubun ise %68,8’i kadındı. JME ve migrenli grupta tüm hastalar sağ elli, diğr grupta ise 2 hasta sol elini kullanmaktaydı.

Epilepsi risk faktörleri açısından bakıldığında, anoksik doğum öyküsü, JME ve migrenli grupta (%12,5) diğr gruba göre “istatistiksel olarak anlamlı” sıklıktaydı ($p=0,037$). JME ve migrenli grupta febril nöbet ve kafa travması öyküsü (%8,3-%8,3) diğr gruba kıyasla (%10,4-%8,7) daha az sıklıktaydı.

İJE’li ve migrensiz grupta anne-baba akrabalık öyküsü (%39,1), JME ve migrenli gruba göre (%12,5) istatistiksel olarak anlamlı sıklıktaydı ($p=0,021$). Ailede

epilepsi öyküsü JME ve migrenli grupta %45,8 iken diğer grupta %41,7 idi. Ailede migren öyküsü ise JME ve migrenli grupta (%50) diğer gruba göre (%15,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sıklığı ($p=0,002$).

JME ve migrenli grupta miyokloni dışında %41,7 absans ve %95,8 JTKN izlenirken, diğer grupta %14,6 miyokloni, %45,8 absans ve %91,7 JTKN mevcuttu.

Gruplar epileptik nöbet tetikleyicileri açısından karşılaştırıldığında; zihinsel aktivite ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%33,3) diğer gruba göre (%2,2) “istatistiksel olarak anlamlı” düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$). Güneş ve parlak ışık ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%66,7) diğer gruba göre (%34,8) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,01$). Stres ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%53,8) diğer gruba göre (%26,1) “istatistiksel olarak anlamlı” düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$). Gürültü ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli olan grupta (%20,8) diğer gruba göre (%2,2) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,02$). Yazılı-sözlü sınav günlerinde epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%12,5) diğer gruba göre (%0) gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,04$) (Tablo 4.4). Diğer tetikleyiciler açısından gruplar arasında anlamlı olabilecek farklılıklar saptanmadı. JME ve migrenli olan grubun %52,2’si diğer grubun da %52,3’ü klinik olarak remisyondaydı.

JME ve migrenli grupta 19 hasta (%82,6) tek, 4 hasta (%17,4) iki veya daha fazla AEİ tedavisi alıyorken, diğer grupta 27 hasta (%61,4) tek, 17 hasta (%38,6) iki veya daha fazla AEİ kullanmaktaydı. JME ve migrenli grubun %8,7’sinde diğer grubun ise %11,6’sında ilaca bağlı yan etki ortaya çıkmıştı, fakat gruplar arasında “anlamlı farklılık” yoktu. Gruplar arasında ilaca dirençli hasta yoktu.

Kranyal MRG incelemesi, JME ve migrenli grubun %87,5’sinde, diğer grubun ise %79,5’inde normaldi. JME ve migrenli 3 hastada, diğer gruptan da 9 hastada kranyal MRG incelemesinde T2/FLAIR sekanslarında ak madde değişiklikleri ve iskemik gliotik odaklar gibi non-spesifik bulgular mevcuttu.

EEG incelemesi, JME ve migrenli grubun %12,5’inde, diğer grubun ise %10,4’ünde normal bulundu. JME ve migrenli grupta zemin aktivitesi yeterliydi, diğer grupta zemin aktivitesi %87,5 alfa, %6,3 beta ve %6,3 oranında alfa ve teta aktivitelerinden oluşmaktaydı. Bilateral simetrik epileptiform aktivite JME ve migrenli grupta (%79,2) diğer gruba göre (%70,8) daha sıklığı. Bilateral asimetrik aktivite her iki

grupta da %12,5 sıklığındaydı. FS, HV ve GK duyarlılığı İJE ve migrensiz grupta (sırasıyla, %35,4-%27,1-%22,9) diğer gruba göre (sırasıyla, %33,3-%20,8-%20,8) daha sıklı, fakat gruplar arasında “istatistiksel olarak anlamlı” farklılık saptanmadı.

Tablo 4-4: JME tanılı migrenli ve diğer İJE’li migrensiz grupların epileptik nöbet tetikleyicileri açısından karşılaştırılması

Epileptik nöbet tetikleyicileri	JME migrenli n (%) *	d-İJE migrensiz n (%) *	P **
	24 (16,4)	48 (32,9)	
Zihinsel aktivite	8 (33,3)	1 (2,2)	<0,01
Sigara	0	0	
Açlık	7 (29,2)	11 (23,9)	
Yiyecekler (kahve,çikolata vs.)	1 (4,2)	2 (4,3)	
Koku	0	2 (4,3)	
Güneş-parlak ışık	16 (66,7)	16 (34,8)	0,01^P
Lodos	0	1 (2,2)	
Gürültü	5 (20,8)	1 (2,2)	0,02
Fiziksel aktivite	1 (4,2)	0	
Uykusuzluk	15 (62,5)	24 (52,2)	
Fazla uyku	1 (4,2)	0	
Stres	14 (58,3)	12 (26,1)	<0,01^P
Yorgunluk	11 (45,8)	17 (37)	
Adet dönemi	2 (8,3)	3 (10)	
Sözlü-yazılı sınav günleri	3 (12,5)	0	0,04
Uzun süre ders çalışmak-kitap okumak	2 (8,3)	1 (2,2)	
Uzun süre TV izlemek	5 (20,8)	12 (26,1)	
Bilgisayar/telefonla oyun oynamak	9 (37,5)	11 (23,9)	

* Sütun yüzdesi, ** Fisher’in Kesin testi p değeri, ^PPearson Ki-kare testi. d-İJE : Diğer İJE

EEG’de fokal yavaşlama İJE ve migrensiz grupta 3 kişide, diğer grupta da 1 kişide görüldü. Fokal diken ve dalga deşarjları JME ve migrenli grupta (%12,5) diğer gruba kıyasla (%8,7) daha fazla görüldü. JME ve migrenli grubun %81’inde, diğer

grubunda da %68,3'ünde senkron epileptiform aktivite izlendi. AEİ altında EEG'de remiyon JME ve migrenli grupta (%43,8) diğer gruba göre (%40) daha sıklı, bu "istatistiksel olarak anlamlı" değildi.

Gruplar arasında pre-iktal ve iktal başağrısı tarifleyen hasta yoktu. JME ve migrenli grubun %50'si, diğer grubun ise %13'ü post-iktal başağrısı tariflemekteydi. Bu fark "istatistiksel olarak anlamlıydı" ($p=0,001$). JME ve migren grubunda inter-iktal diğer başağrısı (%29,2) diğer gruba göre (%2,2) "istatistiksel olarak anlamlı" oranda sıklı ($p=0,002$).

JME ve migrenli grupta BDÖ puanı ortalama $16\pm8,35$, diğer grupta $6,5\pm7$ idi. JME ve migrenli grupta BDÖ>13 olan hasta sıklığı (%52,4) diğer gruba oranla (%10,5) "istatistiksel olarak anlamlı" oranda yüksekli ($p<0,01$).

JME ve migrenli grupta ESS ortalama $4,5\pm5,2$, diğer grupta $2,2\pm3,01$ idi. JME ve migrenli grupta $ESS\geq10$ olan hasta sıklığı %12,5 idi ve bu sıklık diğer gruba göre "istatistiksel olarak anlamlıydı" ($p=0,04$).

4.4. JME ve Migrenli Hasta Grubunun, Diğer İJE ve Migrenli Hasta Grubuyla Karşılaştırılması

JME'li hastaların (78) %30,8'i (24) migrenliydi. Diğer İJE'li grubun (68) ise %29,5'i (20) migrenliydi.

Diğer İJE ve migrenli olan grupta ortalama yaş $29,5\pm9,71$, ilk nöbet yaşı ortalama $13,3\pm7,1$ yıl ve takip süresi ortalama $8,05\pm5,16$ yıldı. Gruplar arasında yaş, ilk nöbet yaşı ve takip süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

JME ve migrenli grubun %83,3'si, diğer grubun ise %90'ı (18) kadındı. JME ve migrenli grubun hepsi sağ elini kullanıyorken, diğer grupta sadece 1 kişi sol elliydi.

JME ve migrenli olan grupta anoksik doğum öyküsü (%12,5) migrensiz gruba göre (%0) daha sıklı. Diğer İJE ve migrenli olan grupta ise febril nöbet (%20) ve kafa travması öyküsü (%10) diğer gruba göre (%8,3-%8,3) daha sıklı. Fakat gruplar arasında nöbet risk faktörleri açısından "istatistiksel olarak anlamlı" farklılık bulunmadı.

Anne-babada akrabalık öyküsü, İJE ve migrenli olan grupta (%20) diğer gruba göre (%12,5) daha sıklı. Ailede epilepsi öyküsü ise JME ve migrenli grupta (%45,8) diğer gruba göre (%35) daha sıklı. Gruplar arasında "istatistiksel olarak anlamlı"

farklılık bulunmadı. Ailede migren varlığı, JME ve migreni olan grupta (%50) diğer gruba kıyasla (%35) daha sık bulundu.

JME ve migrenli grupta miyokloni dışında %41,7 absans ve %95,8 JTKN izlenirken, diğer grupta %10 miyokloni, %60 absans, %85 JTKN, %1 fokal nöbet ve %10 göz kapağı miyoklonisi mevcuttu.

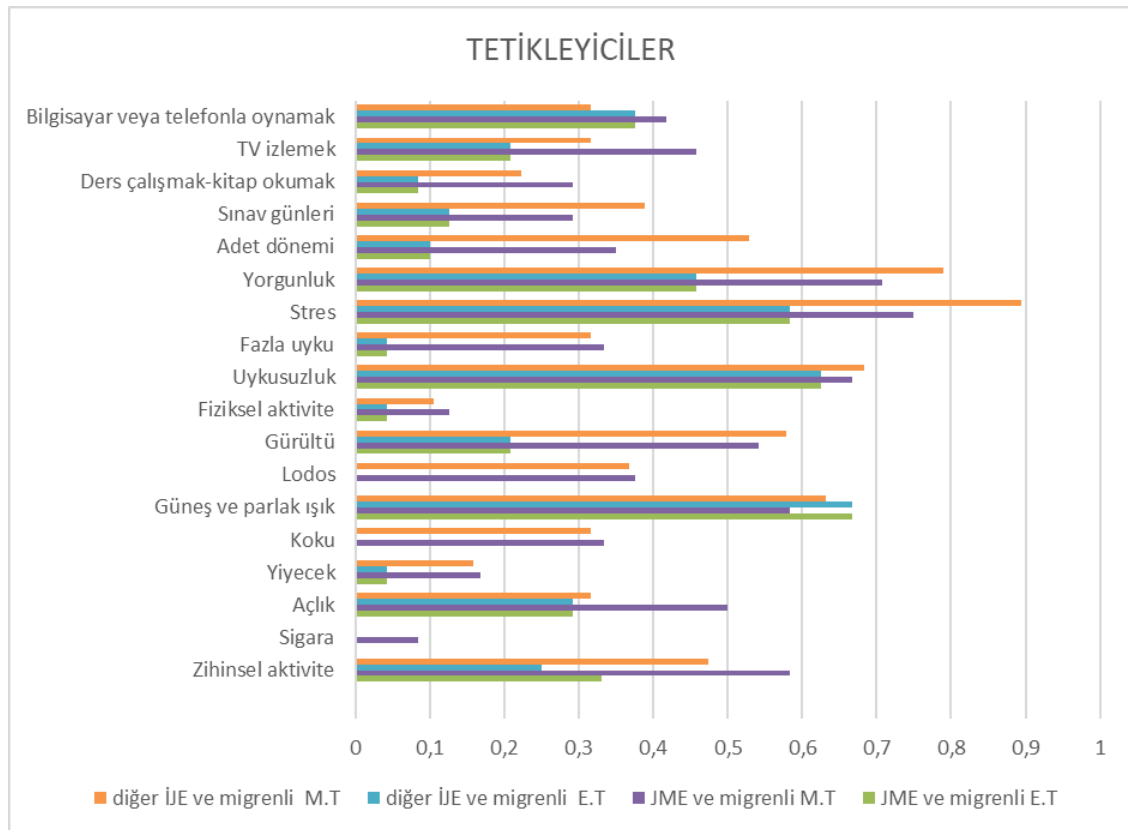
Gruplar epileptik nöbet tetikleyicileri açısından karşılaştırıldığında; zihinsel aktivite ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%33,3) diğer gruba göre (%25) daha fazlaydı. Güneş ve parlak ışık ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%66,7) diğer gruba göre (%50) daha yüksekti. Uykusuzluk ile nöbet tetiklenme sıklığı İJE ve migrenli grupta (%65) diğer gruba göre (%62,5) daha sıklı. Stres ile epileptik nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%53,8) diğer gruba göre (%70) daha az sıklıktaydı. Yazılı-sözlü sınav günlerinde nöbet tetiklenme sıklığı JME ve migrenli grupta (%12,5) diğer gruba göre (%26,3) gruba göre daha az sıklıktaydı. JME ve migrenli grupta uzun süre TV seyretmek (%20,8), bilgisayar ve telefonla oynamak (%37,5) diğer gruba göre (sırasıyla, %10 ve %25) daha sıklı. Fakat gruplar arasında “istatistiksel olarak anlamlı” farklılık saptanmadı (Şekil 4.3). JME ve migreni olan grubun %52,2’si diğer grubun da %44,4’ü klinik olarak remisyondaydı.

Migren tetikleyicileri açısından bakıldığında; gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.3). Gruplardaki ortak tetikleyiciler Şekil 4.4’de belirtildi.

Her iki grupta da birer hasta AEİ kullanmıyordu. JME ve migrenli grupta 19 hasta (%82,6) tek, 4 hasta (%17,4) iki veya daha fazla AEİ kullanıyorken, diğer İJE ve migrenli grupta 10 hasta (%52,6) tek, 9 hasta (%47,4) iki veya daha fazla AEİ kullanmaktaydı. İJE ve migrenli grupta 2 veya daha fazla AEİ kullanım sıklığı, JME ve migrenli gruba göre “istatistiksel olarak anlamlı” derecede fazlaydı (**p=0,036**). JME ve migrenli grubun %8,7’sinde diğer grubun ise %26,3’ünde ilaca bağlı yan etki ortaya çıkmıştı.

JME ve migrenli grupta, kranyal MRG 21 hastada (%87,5) normal iken, 3 hastada (%12,5) non-spesifik bulgular vardı. Diğer İJE ve migrenli grupta ise 15 (%78,9) hastanın kranyal MRG incelemesi normaldi, 4 hastada (%21,1) non-spesifik bulgular saptandı.

EEG incelemesi, JME ve migrenli grubun %87,5'inde, diğer grubun ise %100'ünde normal bulundu. JME ve migrenli grupta zemin aktivitesi yeterliydi, diğer grupta zemin aktivitesi %95 alfa ritiminden oluşmaktaydı. Bilateral simetrik epileptiform aktivite diğer İJE ve migrenli grupta (%85) öteki gruba göre (%79,2) daha sıklıkla. Bilateral asimetrik aktivite JME ve migrenli grupta %12,5, diğer grupta ise %10 sıklığındaydı. JME ve migrenli grupta FS %33,3 ve GK duyarlılığı %20,8 oranında, diğer gruba göre (%30 ve %10) daha sıklıkla.



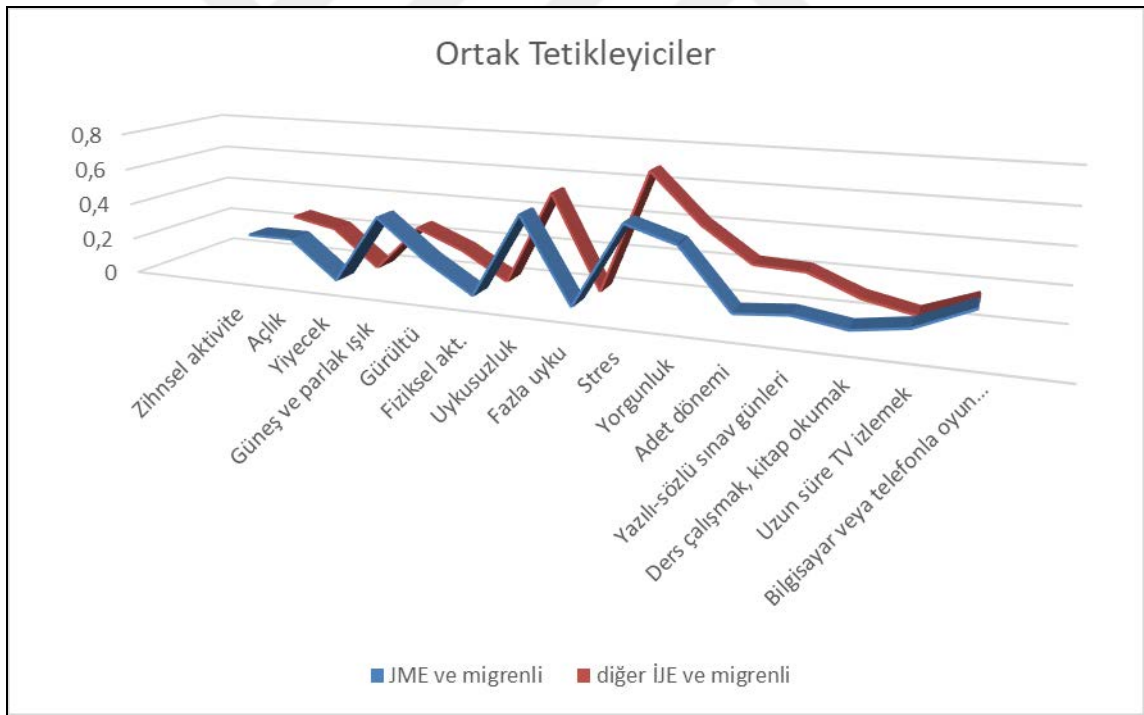
Şekil 4-3: Epilepsi ve migren tetikleyicilerinin migrenli JME ve diğer İJE'li gruplarda dağılımı

E.T: Epilepsi tetikleyicisi, M.T: Migren tetikleyicisi

HV duyarlılığı ise İJE ve migrenli grupta (%40) diğer gruba göre (%20,8) da sık olarak bulundu. EEG'de fokal yavaşlama gruplarda birer kişide görüldü. Fokal diken ve dalga deşarjları JME ve migrenli grupta (%12,5) diğer gruba kıyasla (%15) daha az sıklıkla izlendi. JME ve migrenli grubun %81'inde, diğer grubunda da %65'inde senkron epileptiform aktivite izlendi. AEİ altında EEG'de remisyon JME ve migrenli grupta (%43,8) diğer gruba göre (%42,1) daha sıklıkla.

Migren atak sıklığı haftada 2-3 kez olarak, JME ve migrenli grupta %20,8, diğer grupta %36,8 oranında, haftada 1 kez, JME ve migrenli grupta %45,8, diğer grupta %21,1 oranında, ayda 1 kez, JME ve migrenli grupta %29,2, diğer grupta %31,6 oranında, ayda 1'den az, JME ve migrenli grupta %4,2, diğer grupta ise %10,5 oranında görüldü (Tablo 4.5). Kronik migreni olan olgu ise yoktu.

Ataklar, JME ve migren grubunda %58,3, diğer grupta ise %52,6, 4-24 saat sürmekteydi. 24-72 saat kadar süren ataklar JME ve migren grubunda %41,7, diğer grupta ise %47,4 sıklığındaydı. JME ve migren grubunda tüm hastaların migren atakları tek taraflıyken, diğer grupta tek taraflı lokalizasyon %84,2 sıklığındaydı. Zonklayıcı karakterde ağrı JME ve migren grubunda %91,7 iken, diğer grupta %88,9 idi. Tüm hastalar orta-şiddetli ağrıdan yakınmaktaydı. Fiziksel egzersizle artan ağrı JME ve migren grubunda %83,3 iken diğer grupta %78,9'du (Tablo 4.5).



Şekil 4-4: Hem epilepsi hem de migren tetikleyicilerinin (ortak tetikleyicilerin) migrenli JME ve diğer İJE'li gruplarda dağılımı

Sigara, koku ve lodosla atakları tetiklenen hasta olmadığından bu grafikte belirtilmemiştir.

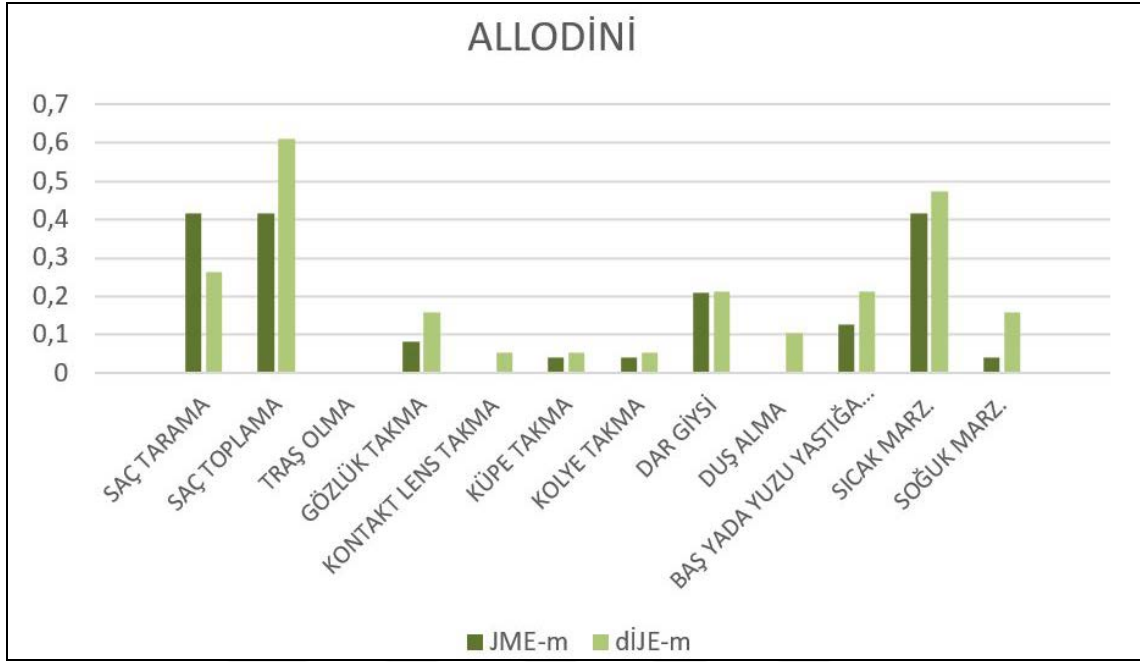
Tablo 4-5: JME ve diğer İJE’li gruplarda migrenin özellikleri

Migren atak özellikleri	JME migrenli n (%) *	d-İJE migrenli n (%) *
	24 (16,4)	20 (13,7)
Migren sıklığı		
• Haftada 2-3 kez ve üstü	5 (20,8)	7 (36,8)
• Haftada 1 kez	11 (45,8)	4 (21,1)
• Ayda 1-3	7 (29,2)	6 (31,6)
• Ayda 1’den az	1 (4,2)	2 (10,5)
Migren atak süresi		
• 4-24 saat	14 (58,3)	10 (52,6)
• 25-72 saat	10 (41,7)	9 (47,4)
Ağrı yeri ve şiddeti		
• Tek taraflı	24 (100)	16 (84,2)
• Zonklayıcı	22 (91,7)	16 (88,9)
• Orta şiddette	24 (100)	19 (100)
• Fiziksel egzersizle artan	10 (83,3)	15 (78,9)
Bulantı ve kusma	12 (50)	16 (84,2)
Fono-foto fobi	20 (83,3)	18 (94,7)
Aura özellikleri**		
• Görsel	3 (12,5)	0
• Duysal	1 (4,2)	0
• Beyinsapı	1(4,2)	0
Tedavi^a		
• Atak	17 (73,9)	13 (68,4)
• Profilaksi	0	1 (5,3)

* Sütun yüzdesi. ** Bir hastada hem görsel hem de duysal aura varlığı mevcuttu.

^aTedavi almayan hastalar belirtilmedi. Migren özelliği bilinmeyen 1 hasta bu tabloda belirtilmedi.

Gruplar allodini varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Allodini özellikleri ve dağılımı açısından gruplar Şekil 4.5’de belirtildi.



Şekil 4-5: Allodininin migrenli JME ve diğer İJE’li (diJE) gruplarda dağılımı

Hasta grubunda pre-iktal baş ağrısı olan hasta yoktu. İJE ve migrenli gruptan 1 hasta iktal baş ağrısı tariflemekteydi ancak EEG kaydı mevcut değildi. JME ve migrenli grupta post-iktal baş ağrısı olan hasta sıklığı (%50) diğer gruba göre (%25) daha sıklı. JME ve migrenli grupta inter-iktal (migren dışı) baş ağrısı ise (%29,2) diğer gruba göre (%35) daha az sıklıktaydı.

İJE ve migrenli grupta yalnızca 1 hasta migren için profilaktik tedavi alırken, diğer grupta profilaktik tedavi alan hasta yoktu. JME ve migrenli grubun %73,9’u, diğer grubun ise %68,4’ü atak tedavisi almaktaydı.

JME ve migreni olan hasta grubunda BDÖ>13 olan hasta sıklığı (%52,4) diğer gruba göre (%40) hafifçe daha fazlaydı. Diğer İJE ve migrenli grupta ortalama BDÖ $14,5 \pm 14,5$ idi. JME ve migreni olan grupta ESS $\geq$ 10 olan hasta sıklığı (%12,5) diğer gruba kıyasla (%21,1) daha azdı. Diğer İJE ve migrenli grupta ortalama ESS $4,32 \pm 4,7$ idi. Gruplar arasında depresyon ve artmış uyku huzuru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

4.5. Genetik Analizler

Komorbiditede araştırılan gen listesi ve ilişkili olduğu “OMIM fenotipleri” “Ensemble BioMart” aracı ile (<https://www.ensembl.org/biomart/martview/>) tüm insan genleri arasından filtrelendi ve Tablo 4.6’da sunuldu.

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Bölümü tarafından gerçekleştirilen genetik analiz ara yüzü (Salman 2019) kullanılarak saptanan varyasyonlar kromozom adı, Hg19’a göre baz çifti, referans dizisi (ref), alternatif dizi (alt), genotip (GT), ref/alt okuma değeri (AD), transkripsiyon sonuçları ve klinik önemi içeren sütunlar şekilde tablollaştırıldı. Analizler transkripsiyon sonuçlarına göre sinonim (140 adet, aminoasit değişikliğine yol açamayan varyant) ve non-sinonim (213 adet) varyantlar olarak ayrıldı, sadece klinik önemi olabileceği düşünülen non-sinonim varyantlar listelendi.

ATXN1 ve *KCNN2* genleri repetitif bölgede olması nedeniyle ve doğru adlandırılmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Non-sinonim varyantların arasından duplike olanlar (50) ve tek olanlar (128) ayrı tablolarda listelendi (Tablo 4.7 ve 4.8). Duplike olan varyantların (sinonim ve missens etkili ardışık varyant) varyasyonlarının anlamlılığını saptamak için kendi çalışmamızdaki MAF (zymp) değeri (47 hasta, 2/94;0,02), gnomAD (The Genome Aggregation Database) veri tabanı ve Epi25 çalışmasındaki değerlerle karşılaştırıldı (Tablo 4.7). GnomAD ekzomlarında ALL (tüm popülasyonlarda) ve nfe (non-Finish European’ lılarda) MAF değerleri (GnomAD, https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population) ve Epi25 çalışmasındaki vaka ve kontrol MAF değerleri Tablo 4.7’de belirtildi (Epi25 WES browser, <http://epi25.broadinstitute.org>).

Kullandığımız olgulara ait veri grubu Epi25 çalışmasında yer almamaktadır ve bu data özgün olarak ilk kez bu çalışmada sunulmuştur.

Tablo 4-6: Araştırılan OMIM fenotipleri

GEN ADI	KRM	LOKUS	GEN TANIMI	OMIM HASTALIK TANIMI	OMIM NO
ADAMTSL4	1	q21.2	ADAMTS like 4	Ektopia lentis 2, izole, otozomal resesif; ECTOL2	225100
ADAMTSL4	1	q21.2	ADAMTS like 4	Ektopia lentis ve pupilla	225200
AJAP1	1	p36.32	adherens junctions associated protein 1		
ARMS2	10	q26.13	age-related maculopathy susceptibility 2	Makular dejenerasyon, yaşa bağımlı, 8; ARMD8	613778
ASTN2	9	q33.1	astrotactin 2		
ATP1A2	1	q23.2	ATPase Na+/K+ transporting subunit alpha 2	Çocukluğun alternan hemiplejisi 1; AHC1	104290
ATP1A2	1	q23.2	ATPase Na+/K+ transporting subunit alpha 2	Migren, ailesel hemiplejik, 2; FHM2; MHP2 migren, ailesel baziller dahil edilmiş	602481
ATXN1	6	p22.3	ataxin 1	Spinocerebellar ataksi 1; SCA1; spinocerebellar atrofi 1; olivopontoserebellar atrofi 1; OPCA1; OPCA I; serebelloparankimal hastalık I; CPD1; Menzel tip OPCA; olivopontoserebellar atrofi 4; OPCA4; OPCA IV; Schut-Haymaker tip OPCA	164400
BCL11A	2	p16.1	BAF chromatin remodeling complex subunit BCL11A	Dias-Logan sendromu; fetal hemoglobinin persiste ettiği entelektüel gelişimsel bozukluk	617101
BRD2	6	p21.32	bromodomain containing 2		
BRD7	16	q12.1	bromodomain containing 7		
C3orf33	3	q25.31	chromosome 3 open reading frame 33	Hipokampal skleroz (3q25.31, rs1991545(A), ILAE Consortium 2018)	
CACNA1A	19	p13.13	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A	Epizodik ataksi Tip 2; EA2; epizodik ataksi ve nistagmus; epizodik ataksi, nistagmus-bağımlı; serebellopati, herediter paroksizmal; paroksizmal ailesel ataksi; asetozolamid-yanlı herediter paroksizmal serebellar ataksi; APCA; asetozolamid-yanlı paroksizmal serebellar ataksi; CAPA	108500
CACNA1A	19	p13.13	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A	Ailesel hemiplejik migren, 1; FHM1; FHM; MHP 1 ailesel hemiplejik migren 1 ve progresif serebellar ataksi; sporadik hemiplejik migren	141500
CACNA1A	19	p13.13	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A	Spinocerebellar ataksi 6; SCA6	183086
CACNA1A	19	p13.13	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A	Erken infantil epileptik ensefalopati 42; EIEE42	617106
CACNB4	2	q23.3	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 4	Epilepsi, idyopatik jeneralize, duyarlılık, 9; EIG9 epilepsi, juvenil miyoklonik, duyarlılık, 6; EJM6	607682
CACNB4	2	q23.3	calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 4	Epizodik ataksi, tip 5; EA5	613855
CARF	2	q33.2	calcium responsive transcription factor		
CASR	3	q13.33	calcium sensing receptor	Hipokalsiürik hiperkalsemi, ailesel, tip1; HHC1; HHC; FHH; FHH1; ailesel iyi huylu hiperkalsemi 1; FBH1; hiperkalsemi, ailesel iyi huylu hipokalsiürik hiperkalsemi	145980
CASR	3	q13.33	calcium sensing receptor	Hiperparatiroidizm, neonatal ve şiddetli; NSHPT; NSPH; NHPT	239200
CASR	3	q13.33	calcium sensing receptor	Hipokalsemi, otozomal dominant 1; HYPOC1; hiperkalsiürik hipokalsemi; ailesel hipokalsemi, otozomal dominant 1 ve Bartter sendromu	601198
CASR	3	q13.33	calcium sensing receptor	Epilepsi, idyopatik jeneralize, duyarlılık, 8; EIG8	612899
CCM2L	20	q11.21	CCM2 like scaffold protein		
CFDP1	16	q23.1	craniofacial development protein 1		
CLCN2	3	q27.1	chloride voltage-gated channel 2	Hiperaldosteronizm, ailesel, Tip 2; HALD2; FH II	605635
CLCN2	3	q27.1	chloride voltage-gated channel 2	Epilepsi, idyopatik jeneralize, duyarlılık, 11; EIG11 epilepsi, juvenil miyoklonik, duyarlılık, 8; EJM8, epilepsi, juvenil absans, duyarlılık, 2; EJA2	607628
CLCN2	3	q27.1	chloride voltage-gated channel 2	Lökoensefalopati ve ataksi; LKPAT	615651
COL4A1	13	q34	collagen type IV alpha 1 chain	Oküler anomalinin eşik ettiği veya etmediği beyin küçük damar hastalığı 1; BSVD1; hemipleji, infantil, porenselali; beyin küçük damar hastalığı kanama ile; retinal arterioller tortiosite, infantil hemiparezi ve lökoensefalopati, otozomal dominant; beyin küçük damar hastalığı ve Axenfeld-Rieger anomalisi; lökoensefalopati ve Axenfeld-Rieger anomalisi; porenselali tip 1; T1P	175780
COL4A1	13	q34	collagen type IV alpha 1 chain	Retinal arter tortiositesi; RATOR; vasküler tortiositeyle retinal hemoraji	180000
COL4A1	13	q34	collagen type IV alpha 1 chain	Şizensefali	269160
COL4A1	13	q34	collagen type IV alpha 1 chain	Herediter anjiopati, nöropati, anevrizmalar ve kas krampları; HANAC	611773
COL4A1	13	q34	collagen type IV alpha 1 chain	Intrakranyal hemoraji, duyarlılık; ICH; inme, hemorajik	614519
CPA6	8	q13.2	carboxypeptidase A6	Epilepsi, ailesel, temporal lob, 5; ETL5	614417
CPA6	8	q13.2	carboxypeptidase A6	Febril nöbetler, ailesel, 11; FEB11; konvulsiyonlar, ailesel febril, 11	614418
CSNK1D	17	q25.3	casein kinase 1 delta	Uyku fazı sendromu, ailesel, 2; FASPS2	615224
DOCK4	7	q31.1	dedicator of cytokinesis 4		
ECM1	1	q21.2	extracellular matrix protein 1	Urbach-Wiethe hastalığı; hyalinos cutis et mucosae	247100
EFHC1	6	p12.2	EF-hand domain containing 1	Epilepsi, juvenil miyoklonik; EJM; miyoklonik epilepsi, juvenil; JME; petit mal, impulsif; Janz sendromu miyoklonik epilepsi, juvenil, duyarlılık, 1; EJM1	254770
EFHC1	6	p12.2	EF-hand domain containing 1	Epilepsi, Juvenil absans, duyarlılık, 1; EJA1; JAE1	607631
FANCL	2	p16.1	FA complementation group L	Fankoni anemisi, tamamlayan grup L; FANCL	614083
FGF6	12	p13.32	fibroblast growth factor 6		
FHL5	6	q16.1	four and a half LIM domains 5		
GABRA1	5	q34	gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit	Epilepsi, idyopatik jeneralize, duyarlılık, 13; EIG13 Epilepsi, juvenil miyoklonik, sürdürülebilirlik, 5; EJM5 epilepsi, çocukluk çağı absans, duyarlılık, 4; ECA4	611136

KRM: kromozom; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

Tablo 4-6: Araştırılan OMIM fenotipleri (1)

GEN ADI	KRM	LOKUS	GEN TANIMI	OMIM HASTALIK TANIMI	OMIM NO
GABRA1	5	q34	gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit		615744
GABRA2	4	p12	gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha2 subunit	Alkol bağımlılığı; alkolizm alkol bağımlılığı, korumaya karşı, dahil edilmiş; üst sindirim sistemi kanseri, skuamöz hücreli, alkol bağımlı	103780
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Palmoplantar keratoderma ve konjenital alopesi 1; PPKA1; PPKCA, Stevanovic tip; keratoderma- hipotrişinosis- lökonşia totalis sendromu	104100
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Okülo-dentodijital displazi; ODDD; ODD sendrom; Okülo-dento-osseöz displazi; ODOD	164200
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Sindaktili, 3. tip; SDTY3; yüzük ve küçük parmak sindaktilisi; 4. ve 5. parmak sindaktilisi	186100
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Kranyometafasyal displazi, otosomal resesif; CMDR	218400
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Hipoplastik sol kalp sendromu 1; HLHS1; HLHS	241550
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Okülo-dento-dijital displazi, otozomal resesif; ODDD, otozomal resesif; Okülo-dento-osseöz displazi, otozomal resesif; ODOD, otozomal resesif.	257850
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Atrioventriküler septal defekt 3; AVSD3	600309
GJA1	6	q22.31	gap junction protein alpha 1	Eritrokeratoderma değişkenleri ve progresifliği 3; EKV3	617525
GPR149	3	q25.2	G protein-coupled receptor 149		
GRIK1	21	q21.3	glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 1		
HEATR3	16	q12.1	HEAT repeat containing 3	Epilepsi (16q12.1, rs4638568(A), ILAE Consortium 2018)	
HEY2	6	q22.31	hes related family bHLH transcription factor with YRPW motif 2		
HJURP	2	q37.1	Holliday junction recognition protein		
HPSE2	10	q24.2	heparanase 2 (inactive)	Ürofasyal sendrom 1; UFS1; ürofasyal sendrom; UFS; Ochoa sendromu; özel bir yüz görünümü ile prezante hidronefroz; ters gülümseme ve okült nöropatik mesane; fasyal palsi, parsiyel, üriner anormalliklerle birlikte.	236730
ICK	6	p12.1	intestinal cell kinase	Endokrin- serebro-osteodisplazi; ECO	612651
ICK	6	p12.1	intestinal cell kinase	Epilepsi, juvenil miyoklonik, duyarlılık, 10; EJM10	617924
IGSF9B	11	q25	immunoglobulin superfamily member 9B		
ITPK1	14	q32.12	inositol-tetrakisphosphate 1-kinase		
ITPK1	14	q32.12	inositol-tetrakisphosphate 1-kinase		
JAG1	20	p12.2	jagged canonical Notch ligand 1	Alagille Sendrom 1; ALGS1; Alagille-Watson Sendromu; AWS; Periferik pulmoner stenoz ve kolestaz; arteriohepatik stenoz; Arteriohepatik Displazi; AHD;	
JAG1	20	p12.2	jagged canonical Notch ligand 1	Sendromik hepatik duktular hipoplazi	118450
JAG1	20	p12.2	jagged canonical Notch ligand 1	Fallot tetralojisi; TOF	187500
JAG1	20	p12.2	jagged canonical Notch ligand 1	Sağrlık, konjenital kalp defektleri ve posteriyor embriyotoksin; DCHE	617992
KCNAB1	3	q25.31	potassium voltage-gated channel subfamily A member regulatory beta subunit 1		
KCNK18	10	q25.3	potassium two pore domain channel subfamily K member 18	Auralı veya aurasız migren, duyarlılık,13; MGR13	613656
KCNK5	6	p21.2	potassium two pore domain channel subfamily K member 5		
KCNN2	5	q22.3	potassium calcium-activated channel subfamily N member 2		
LRP1	12	q13.3	LDL receptor related protein 1	Keratozis pilaris atrofikans; KPA	604093
MED14	X	p11.4	mediator complex subunit 14		
MEF2D	1	q22	myocyte enhancer factor 2D		
MMP16	8	q21.3	matrix metalloproteinase 16		
MPPED2	11	p14.1	metallophosphoesterase domain containing 2		
MRV1	11	p15.4	murine retrovirus integration site 1 homolog		
NGF	1	p13.2	nerve growth factor	Hereditör duysal ve otonom nöropati, Tip 5 V; HSN5; HSN V ; ağır duyarlılık, konjenital	608654
NOTCH3	19	p13.12	notch receptor 3	Subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopatiyle giden serebral arteriopati, otozomal dominant, tip 1; CADASIL1; CADASIL; demans, hereditör multi-enfarkt tip;	125310
NOTCH3	19	p13.12	notch receptor 3	Lateral meningoel sendrom; LMNS; LMS; Lehman sendromu	130720
NOTCH3	19	p13.12	notch receptor 3	Miyofibromatozis, infantil, 2; IMF2	615293
NOTCH4	6	p21.32	notch receptor 4		
NRP1	10	p11.22	neuropilin 1		
PCDH7	4	p15.1	protocadherin 7	Jeneralize epilepsi (4p15.1, rs1044352 (T), ILAE Consortium 2018)	
PHACTR1	6	p24.1	phosphatase and actin regulator 1	Epileptik ensefalopati, erken infantil, 70; EIEE70	618298
PLCE1	10	q23.33	phospholipase C epsilon 1	Nefrotik sendrom, Tip 3; NPHS3; erken başlangıçlı nefrotik sendrom, Tip 3	610725
PNPO	17	q21.32	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase	Piridoksamin 5'-prime oksidaz eksikliği; PNPOD; PNPO eksikliği; nöbetler, piridoksin- direnci, PLP-duyarlı; epileptik ensefalopati, neonatal, PNPO-ilişkili	610090

KRM.: kromozom; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

Tablo 4-6: Araştırılan OMIM fenotipleri (2)

GEN ADI	KRM	LOKUS	GEN TANIMI	OMIM HASTALIK TANIMI	OMIM NO
PRDM16	1	p36.32	PR/SET domain 16	Sol ventriküler yetmezliği 8; LVNC8 kardiyomiyopati, dilate, 1LL, dahil edilmiş; CMD1LL	615373
PRRT2	16	p11.2	proline rich transmembrane protein 2	Epizodik kinezojenik diskinezi 1; EKD1; Paroksizmal kinezojenik koreoatetoz; PKC; Paroksizmal kinezojenik diskinezi; PKD; ailesele, paroksizmal, distoni; distoni 10; DYT10	128200
PRRT2	16	p11.2	proline rich transmembrane protein 2	Ailesele infantil nöbetler ve paroksizmal koreoatetoz; ICCA; Paroksizmal kinezojenik diskinezi ve infantil konvülsiyonlar; PKD/IC	602066
PRRT2	16	p11.2	proline rich transmembrane protein 2	Nöbetler, infantil iyi huylu ailesele, 2; BFIS2; konvülsiyonlar, infantil iyi huylu ailesele, 2; BFIC2	605751
RNF213	17	q25.3	ring finger protein 213	Moya Moya hastalığı, 2; MYMY2	607151
SCN1A	2	q24.3	sodium voltage-gated channel alpha subunit 1	Jeneralize epilepsi ve febril plus nöbetler , tip 2; GEFS2; GEFS+, Tip 2; GEFS+2 Febril nöbetler, ailesele, 3A; FEB3A	604403
SCN1A	2	q24.3	sodium voltage-gated channel alpha subunit 1	Erken infantil epileptik ensefalopati, 6; EIEE6; Dravet sendromu, şiddetli süt çocukluğu miyoklonik epilepsisi; SMEI	607208
SCN1A	2	q24.3	sodium voltage-gated channel alpha subunit 1	Migren, ailesele hemiplejik, 3; FHM3	609634
SCN2A	2	q24.3	sodium voltage-gated channel alpha subunit 2	İyi huylu ailesele infantil nöbetler, 3; BFIS3; iyi huylu ailesele infantil konvülsiyonlar, 3; BFIC3; iyi huylu ailesele yenidoğan- infantil nöbetler; BFNIS	607745
SCN2A	2	q24.3	sodium voltage-gated channel alpha subunit 2	Erken infantil epileptik ensefalopati, 11; EIEE11	613721
SCN3A	2	q24.3	sodium voltage-gated channel alpha subunit 3	Epilepsi, ailesele fokal, değişken odak 4; FFEVF4	617935
SCN3A	2	q24.3	sodium voltage-gated channel alpha subunit 3	Epileptik ensefalopati, erken infantil, 62; EIEE62	617938
SDR9C7	12	q13.3	short chain dehydrogenase/reductase family 9C member 7	Konjenital iktiyozis, otozomal resesif, 13; ARCI13	617574
SLC1A3	5	p13.2	solute carrier family 1 member 3	Epizodik ataksi, tip 6; EA6	612656
SLC24A3	20	p11.23	solute carrier family 24 member 3		
SLC2A1	1	p34.2	solute carrier family 2 member 1	Distoni 9; DYT9; koreoatetoz/spastisite, epizodik; CSE paroksizmal koreoatetoz ve epizodik ataksi; koreoatetoz, kinezojenik, epizodik ataksi ve spastisite	601042
SLC2A1	1	p34.2	solute carrier family 2 member 1	GLUT1 eksikliği sendromu 1; GLUT1DS1; glukoz taşıma defekti, kan-beyin bariyeri GLUT1 eksikliği sendromu 1, otozomal resesif	606777
SLC2A1	1	p34.2	solute carrier family 2 member 1	Stomatin eksikliği kirohidrositoz ve nörolojik defektler; SDCHCN; GLUT1 eksikliği sendromu psödohiperkalemi ve hemolizis ile; kriyohidrositozis, stomatin-eksikliği, mental retardasyon, nöbetler, katarakt ve masif hepatosplenomegali ile	608885
SLC2A1	1	p34.2	solute carrier family 2 member 1	GLUT1 eksikliği sendromu 2; GLUT1DS2; paroksizmal egzersizle indüklenen diskinezi, epilepsinin ve/veya hemolitik aneminin eşlik ettiği veya etmediği; PED ; paroksizmal egzersizle indüklenen distoni, epilepsinin ve/veya hemolitik aneminin eşlik ettiği veya etmediği; distoni 18; DYT18	612126
SLC2A1	1	p34.2	solute carrier family 2 member 1	Epilepsi, idiyopatik jeneralize, duyarlılık, 12; EIG12	614847
SLC33A1	3	q25.31	solute carrier family 33 member 1	Spastik parapleji 42, otozomal dominant; SPG42	612539
SLC33A1	3	q25.31	solute carrier family 33 member 1	Konjenital katarakt, işitme kaybı ve nörodejenerasyon; CCHLND	614482
SLC4A4	4	q13.3	solute carrier family 4 member 4	Renal tübuler asidoz, proksimal, oküler anormallikler ve mental retardasyonun eşlik ettiği; RTA, proksimal, otozomal resesif	604278
SPINK2	4	q12	serine peptidase inhibitor, Kazal type 2	Spermatogonik bozukluk 29; SPGF29	618091
STAT4	2	q32.3	signal transducer and activator of transcription 4	Sistemik lupus eritematozus, duyarlılık, 11; SLEB 11	612253
STX1B	16	p11.2	syntaxin 1B	Jeneralize epilepsi ve febril plus nöbetler, Tip 9; GEFS2; GEFS+, Tip 9; GEFS+9	616172
SUGCT	7	p14.1	succinyl-CoA:glutarate-CoA transferase	Glutarik asidüri tip 3; GA3; GA III; Glutaril-CoA oksidaz eksikliği	231690
TGFBR2	3	p24.1	transforming growth factor beta receptor 2	Özofagal skuamöz hücreli karsinom; ESCC, Üst diğastrik yol kanseri, Gastrik kardia adenokarsinomu	133239
TGFBR2	3	p24.1	transforming growth factor beta receptor 2	Loeys-Dietz sendrom 2; LDS2; Aortik anevrizma, ailesele torasik 3; AAT3; Marfan sendromu, tip 2	610168
TGFBR2	3	p24.1	transforming growth factor beta receptor 2	Kolorektal kanser, herediter non-polipozis, tip 6; HNPCC6	614331
TOP3B	22	q11.22	DNA topoisomerase III beta		
TREX1	3	p21.31	three prime repair exonuclease 1	Sistemik lupus eritematozus; SLE düşük molekül ağırlıklı DNA'yı lenfositlerle; düşük molekül ağırlıklı DNA	152700
TREX1	3	p21.31	three prime repair exonuclease 1	Vaskülopati, retinal, serebral lökoadistrofiyle; RVCL; serebrorretinal vaskülopati, herediter; CRV; retinopati, vasküler, serebral ve renal tutulumlu, Raynaud ve migren fenomeni	192315
TREX1	3	p21.31	three prime repair exonuclease 1	Aicardi- Goutieres sendromu 1; AGS1; AGS; ensefalopati, ailesele infantil, intrakranyal kalsifikasyonlar ve kronik serebrospinal sıvı lenfositozu; CREE ensefaliti; psödotoxoplazmozis sendromu	225750
TREX1	3	p21.31	three prime repair exonuclease 1	Chilblain Lupus 1; CHBL1	610448
TRPM8	2	q37.1	transient receptor potential cation channel subfamily M member 8		
TSPAN2	1	p13.2	tetraspanin 2		
TTC21B	2	q24.3	tetratricopeptide repeat domain 21B	Kısa kaburga torasik displazi 4 polidaktili veya polidaktilisiz; SRTD4; asfiksiyle torasik distrofi 4; ATD4	613819
TTC21B	2	q24.3	tetratricopeptide repeat domain 21B	Nefronofitizis 12; NPHP12 Joubert sendromu 11; JBTS11	613820
UFL1	6	q16.1	UFM1 specific ligase 1		
WSCD1	17	p13.2	WSC domain containing 1		
YAP1	11	q22.1	Yes associated protein 1	Koloboma, oküler, işitme kaybının eşlik ettiği veya etmediği, yarık damak-dudak ve/veya mental retardasyon; COB1	120433
ZCCHC14	16	q24.2	zinc finger CCHC-type containing 14		
ZEB2	2	q22.3	zinc finger E-box binding homeobox 2	Mowalt-Wilson sendromu; mikrosefali, mental retardasyon ve tipik yüz görünümü, Hirschsprung hastalığının varlığı veya yokluğu ; Hirschsprung hastalığı- mental retardasyon sendromu	235730

KRM.: kromozom; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

Tablo 4-7: Nadir duplike varyantlar

OLGU NO	KRM	POZİSYON	REF	ALT	GT	AD	Klinik önem	Transkriptteki değişim	Gen adı	gn. ALL	gn.nfe	epi25/v	epi25/k	zypn	hgvs	hgvs	ID
07-28A	4	72.352.703	G	A	0/1	14,23	önemi belirsiz	missens	SLC4A4	0.001	0.001	0	0	0,02	XM_005265703.1:c.2002G>A	XP_005265760.1:p.Glu668Lys	rs145378038
10-145	4	72.352.703	G	A	0/1	16,15	önemi belirsiz	missens	SLC4A4	0.001	0.001	0	0	0,02	XM_005265703.1:c.2002G>A	XP_005265760.1:p.Glu668Lys	rs145378038
10-58A	13	110.833.706	G	A	0/1	56,40	önemi belirsiz	missens	COL4A1	0.00026	0.001	4.36e-4	1.07e-3	0,02	NM_001845.4:c.2126C>T	NP_001836.2:p.Pro709Leu	rs150129180
10-87A	13	110.833.706	G	A	0/1	49,44	önemi belirsiz	missens	COL4A1	0.00026	0.001	4.36e-4	1.07e-3	0,02	NM_001845.4:c.2126C>T	NP_001836.2:p.Pro709Leu	rs150129180
07-112A	2	166.773.820	G	A	0/1	36,42	önemi belirsiz	missens	TTC21B	0.004	0.003	0.005	0.005	0,02	NM_024753.4:c.1846C>T	NP_079029.3:p.Arg616Cys	rs139441507
10-13A	2	166.773.820	G	A	0/1	57,57	önemi belirsiz	missens	TTC21B	0.004	0.003	0.005	0.005	0,02	NM_024753.4:c.1846C>T	NP_079029.3:p.Arg616Cys	rs139441507
10-81A	2	166.773.820	G	A	0/1	47,54	önemi belirsiz	missens	TTC21B	0.004	0.003	0.005	0.005	0,02	NM_024753.4:c.1846C>T	NP_079029.3:p.Arg616Cys	rs139441507
07-115	6	32.944.128	C	T	0/1	57,43		missens	BRD2	0.005	0.006	0	0	0,02	XM_005249263.1:c.853C>T	XP_005249320.1:p.Leu285Phe	rs176250
07-115	6	96.986.643	G	A	0/1	23,14		missens	UFL1	0.0001	0.0001	0.0003	0.0001	0,02	NM_015323.4:c.1115G>A	NP_056138.1:p.Cys372Tyr	rs201111302
09-53A	6	32.946.119	G	C	0/1	41,37		missens	BRD2	0.996	0.996	0	0	0,02	XM_005249263.1:c.1936G>C	XP_005249320.1:p.Ala646Pro	rs55952113
10-58A	6	32.946.119	G	C	0/1	36,46		missens	BRD2	0.996	0.996	0	0	0,02	XM_005249263.1:c.1936G>C	XP_005249320.1:p.Ala646Pro	rs55952113
10-47A	3	184.076.765	C	T	A	101,105,0	önemi belirsiz	missens; kırılma bölgesi	CLCN2	0.798435	1.76988	2.29e-3	2.19e-3	0,02	NM_004366.5:c.218G>A	NP_004357.3:p.Arg73His	rs144412275
12-120	3	184.076.765	C	T	A	94,79,0	önemi belirsiz	missens; kırılma bölgesi	CLCN2	0.798435	1.76988	2.29e-3	2.19e-3	0,02	NM_004366.5:c.218G>A	NP_004357.3:p.Arg73His	rs144412275
10-47A	7	111.379.198	G	C	0/1	35,30		missens	DOCK4	0.010	0.013	0	0	0,02	XM_005250724.1:c.5332C>G	XP_005250781.1:p.Pro1778Ala	rs150569245
10-24A	7	111.379.198	G	C	0/1	24,30		missens	DOCK4	0.010	0.013	0	0	0,02	XM_005250724.1:c.5332C>G	XP_005250781.1:p.Pro1778Ala	rs150569245
10-224	10	118.969.015	C	CT	0/1	83,68	muhtemel patojenik	gerçeğe kayması	KCNK18	0.003	0.88213	1.09e-4	1.19e-4	0,02	NM_181840.1:c.361dup	NP_862823.1:p.Tyr121LeufsTer44	rs541915908
09-105A	10	118.969.015	C	CT	0/1	79,57	muhtemel patojenik	gerçeğe kayması	KCNK18	0.003	0.88213	1.09e-4	1.19e-4	0,02	NM_181840.1:c.361dup	NP_862823.1:p.Tyr121LeufsTer44	rs541915908
10-224	16	1.245.509	G	C	0/1	33,29	benign	missens	CACNA1H	0.005	0.004	0	0	0,02	XM_005255655.1:c.489G>C	XP_005255712.1:p.Gln163His	rs60593994
11-118	16	1.245.509	G	C	0/1	33,27	benign	missens	CACNA1H	0.005	0.004	0	0	0,02	XM_005255655.1:c.489G>C	XP_005255712.1:p.Gln163His	rs60593994
10-35A	16	1.245.509	G	C	0/1	43,39	benign	missens	CACNA1H	0.005	0.004	0	0	0,02	XM_005255655.1:c.489G>C	XP_005255712.1:p.Gln163His	rs60593994
10-224	16	1.250.708	C	T	0/1	45,57	benign	kırılma bölgesi; intron	CACNA1H	0.009	0.014	0	0	0,02	XM_005255655.1:c.1120-8C>T		rs59091981
10-87A	16	1.250.708	C	T	0/1	66,53	benign	kırılma bölgesi; intron	CACNA1H	0.009	0.014	0	0	0,02	XM_005255655.1:c.1120-8C>T		rs59091981
07-105	1	115.829.203	C	T	0/1	100,69	benign	missens	NGF	0.002	7.04362e-4	1.09e-4	1.78e-4	0,02	NM_002506.2:c.214G>A	NP_002497.2:p.Val72Met	rs11466110
07-105	22	22.326.327	C	*A	0/1	31,29,0		kırılma bölgesi; intron	TOP3B	0.400279	0.088563	4.74e-2	4.88e-2	0,02	NM_003935.4:c.310-4G>T		rs1219513981
10-210	22	22.326.327	C	*A	0/1	28,24,0		kırılma bölgesi; intron	TOP3B	0.400279	0.088563	4.74e-2	4.88e-2	0,02	NM_003935.4:c.310-4G>T		rs1219513981
10-64A	22	22.326.327	C	*A	0/1	33,34,0		kırılma bölgesi; intron	TOP3B	0.400279	0.088563	4.74e-2	4.88e-2	0,02	NM_003935.4:c.310-4G>T		rs1219513981
10-116A	22	22.326.327	C	*A	0/1	23,36,0		kırılma bölgesi; intron	TOP3B	0.400279	0.088563	4.74e-2	4.88e-2	0,02	NM_003935.4:c.310-4G>T		rs1219513981
10-166	2	166.756.333	G	A	0/1	78,61	önemi belirsiz	missens	TTC21B	0.0004338	0.0003875	3.82e-4	1.78e-4	0,02	NM_024753.4:c.2815C>T	NP_079029.3:p.Arg939Trp	rs151227843
10-169	2	166.756.333	G	A	0/1	63,46	önemi belirsiz	missens	TTC21B	0.0004338	0.0003875	3.82e-4	1.78e-4	0,02	NM_024753.4:c.2815C>T	NP_079029.3:p.Arg939Trp	rs151227843
10-180	19	13.319.691	A	B	0/3	59,0,0,40,0,0	önemi belirsiz	gerçeğe içi delesyon	CACNA1A					0,02	NM_023035.2:c.6674_6676del	NP_075461.2:p.His2225del	rs878928228
10-24A	19	13.319.691	A	B	0/3	62,0,0,33,0,0	önemi belirsiz	gerçeğe içi delesyon	CACNA1A					0,02	NM_023035.2:c.6674_6676del	NP_075461.2:p.His2225del	rs878928228
11-118	16	50.138.852	A	T	1/1	0,24		kırılma bölgesi; sinonim	HEATR3	0.002	0.001	0	0	0,02	NM_182922.2:c.1923A>T	NP_891552.1:p.Ile641=	rs148277103
4436	16	50.138.852	A	T	0/1	12,15		kırılma bölgesi; sinonim	HEATR3	0.002	0.001	0	0	0,02	NM_182922.2:c.1923A>T	NP_891552.1:p.Ile641=	rs148277103
11-118	16	50.138.853	C	A,T	1/1	0,25,0		missens	HEATR3	0.002	0.001	0	0	0,02	NM_182922.2:c.1924C>A	NP_891552.1:p.Arg642Ser	rs141326733
4436	16	50.138.853	C	A,T	0/1	12,15,0		missens	HEATR3	0.002	0.001	0	0	0,02	NM_182922.2:c.1924C>A	NP_891552.1:p.Arg642Ser	rs141326733
4425-2	4	30.725.272	C	T	0/1	59,78		missens	PCDH7	0.005	0.006	0	0	0,02	XM_005248163.1:c.2228C>T	XP_005248220.1:p.Thr743Ile	rs36037995
E06-43	4	30.725.272	C	T	0/1	87,75		missens	PCDH7	0.005	0.006	0	0	0,02	XM_005248163.1:c.2228C>T	XP_005248220.1:p.Thr743Ile	rs36037995
09-102A	6	32.946.029	G	A	0/1	73,89		missens	BRD2	0.995	0.996	0	0	0,02	XM_005249263.1:c.1846G>A	XP_005249320.1:p.Ala616Thr	rs34530779
10-55A	6	32.946.029	G	A	0/1	82,77		missens	BRD2	0.995	0.996	0	0	0,02	XM_005249263.1:c.1846G>A	XP_005249320.1:p.Ala616Thr	rs34530779
10-116A	6	32.946.029	G	A	0/1	102,69		missens	BRD2	0.995	0.996	0	0	0,02	XM_005249263.1:c.1846G>A	XP_005249320.1:p.Ala616Thr	rs34530779
4436	19	15.272.378	C	T,G	0/1	40,30,0		missens	NOTCH3	0.16438	0.923839	0	0	0,02	NM_000435.2:c.6061G>A	NP_000426.2:p.Val2021Met	rs199620476
E06-43	19	15.272.378	C	T,G	0/1	32,5,0		missens	NOTCH3	0.16438	0.923839	0	0	0,02	NM_000435.2:c.6061G>A	NP_000426.2:p.Val2021Met	rs199620476
E06-43	2	203.846.865	C	T	0/1	60,48		missens	CARF	0.004	2,65e+00	5.45e-5	5.93e-5	0,02	NM_001104586.1:c.1760C>T	NP_001098056.1:p.Pro587Leu	rs75249727
10-28A	2	203.846.865	C	T	0/1	67,60		missens	CARF	0.004	2,65e+00	5.45e-5	5.93e-5	0,02	NM_001104586.1:c.1760C>T	NP_001098056.1:p.Pro587Leu	rs75249727
09-108A	2	166.769.021	T	C	0/1	32,32	benign	kırılma bölgesi; intron	TTC21B	0.007	0.006	5.78e-3	4.92e-3	0,02	NM_024753.4:c.2322+3A>G		rs79037278
10-24A	2	166.769.021	T	C	0/1	32,23	benign	kırılma bölgesi; intron	TTC21B	0.007	0.006	5.78e-3	4.92e-3	0,02	NM_024753.4:c.2322+3A>G		rs79037278
10-16A	3	184.070.901	C	T,A	0/1	150,125,0	önemi belirsiz;benign	missens	CLCN2	0.015	0.023	2.16e-2	1.92e-2	0,02	NM_004366.5:c.2063G>A	NP_004357.3:p.Arg688Gln	rs111656822
10-119A	3	184.070.901	C	T,A	0/1	110,116,0	önemi belirsiz;benign	missens	CLCN2	0.015	0.023	2.16e-2	1.92e-2	0,02	NM_004366.5:c.2063G>A	NP_004357.3:p.Arg688Gln	rs111656822
10-30A	16	1.258.033	G	T	0/1	108,97	benign	missens	CACNA1H	0.007	0.010	0	0	0,02	XM_005255655.1:c.3175G>T	XP_005255712.1:p.Ala1059Ser	rs41292285
10-87A	16	1.258.033	G	T	0/1	112,95	benign	missens	CACNA1H	0.007	0.010	0	0	0,02	XM_005255655.1:c.3175G>T	XP_005255712.1:p.Ala1059Ser	rs41292285

KRM.: kromozom; POS: Hg19'a göre baz çifti; REF: referans dizi; ALT: alternatif dizi; GT: genotip; AD: REF/ALT okuma değeri; gn. ALL: GnomAD all; gn. nfe: GnomAD non-Finish European; Epi 25/v: Epi25 vaka; epi25/k: Epi25 kontrol; zypn: çalışmamızın varyasyon anlamlılığı değeri; hgvs: "Human Genome Variation Society coding DNA sequence"; hgvs: "for protein"; id: gen kimlik numarası. α/β : GGATGGTGGTGGTGGT; β/δ : GGGTGGTGGTGGT, GGGTGGT, GGGTGATGGTGGTGGTGGT, GGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT.

Tablo 4-8: Nadir tek varyantlar

DATA NO	KRM	POS	REF	ALT	GT	AD	Klinik önem	Transkriptteki değişim	Gen adı	MAF	gnomad	hgvs	hgvs	id
07-28A	1	156.437.952	G	A	0/1	54,59		missens	MEF2D	0	1,63E-05	NM_005920.3:c.1387C>T	NP_005911.1:p.Arg463Cys	rs759902968
07-28A	2	166.872.109	T	C	0/1	40,31		kirpılma bölgesi; intron	SCN1A	0	0	NM_001202435.1:c.3550+8A>G		
07-28A	11	10.711.892	C	T	0/1	17,12		missens	MRV1	0,0018	0,002018	XM_005252733.1:c.92G>A	XP_005252790.1:p.Gly31Asp	rs150834767
07-112A	2	58.459.236	G	C	0/1	23,22	benign; muhtemel benign	missens	FANCL	0,0018	0,001119	XM_005264395.1:c.108C>G	XP_005264452.1:p.Phe36Leu	rs149726602
07-112A	13	110.830.200	G	C,A	0/1	60,65,0		missens	COL4A1	0	8,12E-06	NM_001845.4:c.2705C>G	NP_001836.2:p.Pro902Arg	rs146134172
07-115	16	50.368.677	CCT	C	0/1	45,9		çerçeve kayması	BRD7	0	0,002609	NM_001173984.2:c.830_831del	NP_001167455.1:p.Glu277GlyfsTer18	rs145896392
09-38A	1	115.829.085	G	A	0/1	46,53		missens	NGF	0	8,14E-06	NM_002506.2:c.332C>T	NP_002497.2:p.Ala111Val	rs751440257
09-38A	13	110.826.879	G	GA	0/1	106,79	muhtemel benign	kirpılma bölgesi; intron	COL4A1	0,0008	0,002458	NM_001845.4:c.3326-7dup		rs532261610
09-38A	17	80.210.370	C	T	0/1	58,66		missens	CSNK1D	0	0	XM_005256336.1:c.676G>A	XP_005256393.1:p.Glu226Lys	rs1394868634
09-49A	2	234.891.850	G	A	0/1	53,41		missens	TRPM8	0,0006	0,001661	NM_024080.4:c.2743G>A	NP_076985.4:p.Val915Met	rs149328116
09-49A	6	13.206.298	C	T	1/1	0,88		missens	PHACTR1	0	0	NM_001322314.1:c.1126C>T	NP_001309243.1:p.His376Tyr	
09-49A	17	78.311.532	C	T	0/1	37,48		kirpılma bölgesi; intron	RNF213	0,001	0,0004077	NM_001256071.2:c.4668+6C>T		rs78795452
09-53A	2	166.810.202	T	G	0/1	65,57	önemi belirsiz	missens	TTC21B	0	9,86E-05	NM_024753.4:c.14A>C	NP_079029.3:p.Glu5Ala	rs778812789
09-53A	2	234.763.139	C	T	0/1	26,23		missens	HJURP	0	0	NM_018410.3:c.8G>A	NP_060880.3:p.Gly3Asp	
09-53A	17	78.357.601	A	C	0/1	93,63	önemi belirsiz	missens	RNF213	0,0012	0,0007269	NM_001256071.2:c.14195A>C	NP_001243000.2:p.Lys4732Thr	rs148776624
09-57A	6	32.170.264	G	T	0/1	18,17		missens	NOTCH4	0,0004	0,001218	NM_004557.3:c.3344C>A	NP_004548.3:p.Ala1115Asp	rs8192571
10-47A	16	50.354.691	T	G	0/1	23,19		kirpılma bölgesi; intron	BRD7	0,0004	0,0005571	NM_001173984.2:c.1501-3A>C		rs185810190
10-224	2	234.835.171	G	A	0/1	17,33		kirpılma bölgesi; intron	TRPM8	0,001	0,001796	NM_024080.4:c.-5-7G>A		rs188545335
10-224	5	113.698.747	G	A	0/1	82,88		missens	KCNN2	0	8,69E-06	NM_021614.3:c.275G>A	NP_067627.2:p.Gly92Glu	rs750003653
10-224	5	113.698.748	AGGCGGC	A,GGGCGGC	0/2	79,0,92		çerçeve içi delesyon	KCNN2	0	4,35E-06	NM_021614.3:c.277_282del	NP_067627.2:p.Gly97_Gly98del	rs75098344
10-224	8	68.346.383	G	A	0/1	30,39	muhtemel patojenik	stop kodon	CPA6	0	2,44E-05	NM_020361.4:c.931C>T	NP_065094.3:p.Arg311Ter	rs139145929
07-105	1	150.531.111	G	A	0/1	130,123		missens	ADAMTSL4	0	0,0001993	NM_001288608.1:c.2614G>A	NP_001275537.1:p.Asp872Asn	rs559596593
07-105	16	1.256.297	C	A	0/1	30,29		kirpılma bölgesi; intron	CACNA1H	0	2,63E-05	XM_005255655.1:c.2789+8C>A		rs367549572
07-115	16	1.254.361	A	T	0/1	30,32	benign	missens	CACNA1H	0,0016	0,003581	XM_005255655.1:c.2354A>T	XP_005255712.1:p.Lys785Met	rs28365117
10-166	9	119.204.782	G	A	0/1	24,36		missens	ASTN2	0	4,06E-06	XM_005251844.1:c.3548C>T	XP_005251901.1:p.Thr1183Met	rs1424996742
10-169	2	234.875.323	C	T	0/1	22,23		missens	TRPM8	0	0	NM_024080.4:c.1949C>T	NP_076985.4:p.Ala650Val	
10-169	17	78.336.966	A	C	0/1	65,84		missens	RNF213	0	4,06E-06	NM_001256071.2:c.11420A>C	NP_001243000.2:p.Glu3807Ala	rs1330055898
10-180	2	58.390.589	A	C	0/1	24,31	muhtemel benign	missens	FANCL	0,0056	0,003049	XM_005264395.1:c.755T>G	XP_005264452.1:p.Phe252Cys	rs139801716
10-180	2	60.773.406	C	G	0/1	21,33		missens	BCL11A	0,0004	0,0006192	NM_022893.3:c.85G>C	NP_075044.2:p.Asp29His	rs150125298
10-180	6	39.163.667	C	T	0/1	5,17		missens	KCNK5	0	5,29E-05	NM_003740.3:c.283G>A	NP_003731.1:p.Val95Ile	rs149850007
10-180	16	1.269.084	G	A	0/1	21,20		missens	CACNA1H	0,0004	0,0003027	XM_005255655.1:c.6017G>A	XP_005255712.1:p.Arg2006Gln	rs200399120
10-201	4	72.338.589	A	G	0/1	26,25		missens	SLC4A4	0,0016	0,00211	XM_005265703.1:c.1865A>G	XP_005265760.1:p.Lys622Arg	rs72650362
10-201	5	36.680.558	G	A	0/1	67,60		missens	SLC1A3	0,0002	3,25E-05	NM_004172.4:c.1156G>A	NP_004163.3:p.Val386Ile	rs369119814
10-201	12	57.587.039	G	A	0/1	50,33		missens	LRP1	0,0022	0,003139	NM_002332.2:c.7636G>A	NP_002323.2:p.Gly2546Ser	rs113379328
10-201	17	78.282.933	G	A	0/1	64,65		missens	RNF213	0,0012	0,0003046	NM_001256071.2:c.2617G>A	NP_001243000.2:p.Glu873Lys	rs143887157
10-210	16	29.824.442	G	A	1/1	0,97	önemi belirsiz; muhtemel benign	missens	PRRT2	0,0004	0,001082	NM_001256442.1:c.67G>A	NP_001243371.1:p.Glu23Lys	rs140383655
10-210	19	15.289.631	T	A	0/1	100,87		kirpılma bölgesi; intron	NOTCH3	0	0	NM_000435.2:c.3837+3A>T		
10-210	22	22.314.764	G	A	0/1	56,45		missens	TOP3B	0,0006	0,0003292	NM_003935.4:c.1583C>T	NP_003926.1:p.Thr528Met	rs147509770
11-118	19	13.428.124	C	T	0/1	22,21	benign; muhtemel benign	missens	CACNA1H	0,0018	0,004551	NM_023035.2:c.1360G>A	NP_075461.2:p.Ala454Thr	rs41276886
12-120	16	1.251.945	G	A	0/1	33,56		missens	CACNA1H	0,0024	0,001803	XM_005255655.1:c.1495G>A	XP_005255712.1:p.Gly499Ser	rs560915333
12-120	16	1.255.132	G	T,A	0/2	24,0,19		missens	CACNA1H	0	1,22E-05	XM_005255655.1:c.2470G>T	XP_005255712.1:p.Ala824Ser	rs762216034
12-120	16	50.136.320	G	C	0/1	21,24		missens	HEATR3	0,0002	0,001549	NM_182922.2:c.1894G>C	NP_891552.1:p.Glu632Gln	rs149086832
09-104A	2	166.802.028	A	G	0/1	38,34	muhtemel benign	kirpılma bölgesi; intron	TTC21B	0	0,0002938	NM_024753.4:c.429+6T>C		rs377395392

KRM: kromozom; POS: Hg19’a göre baz çifti; REF: referans dizi; ALT: alternatif dizi; GT: genotip; AD: REF/ALT okuma değeri; MAF: varyasyon anlamlılığı; hgvs: “Human Genome Variation Society coding DNA sequence” İnsan Genomu Varyasyonu Topluluğu, kodlayan DNA sekansı; hgvp: aynı topluluk, protein için “for protein”; id: gen kimlik numarası

Tablo 4-8: Nadir tek varyantlar (1)

DATA NO	KRM	POS	REF	ALT	GT	AD	Klinik önem	Transkriptteki değişim	Gen adı	MAF	gnomad	hgvs	hgvs	id
09-104A	7	111.382.099	G	T	0/1	11,11		missens	DOCK4	0,0022	0,001872	XM_005250724.1:c.4875C>A	XP_005250781.1:p.Phe1625Leu	rs3757651
09-104A	12	57.323.205	CCG	C	0/1	17,22		çerçeve kayması	SDR9C7	0	0	NM_148897.2:c.691_692del	NP_683695.1:p.Arg231GlyfsTer13	
09-104A	12	57.323.207	G	*A	0/1	17,22,0		missens	SDR9C7	0,0002	2,44E-05	NM_148897.2:c.691C>T	NP_683695.1:p.Arg231Trp	rs540839114
10-35A	1	160.106.824	G	A	0/1	131,103		kirpilma bölgesi; intron	ATP1A2	0	0	NM_000702.3:c.2840+3G>A		rs755887737
10-35A	12	57.578.618	G	A	0/1	37,36		kirpilma bölgesi; intron	LRP1	0	0	NM_002332.2:c.6187-4G>A		
10-35A	17	78.252.686	G	T	0/1	40,37		missens	RNF213	0,0016	0,006143	XM_005257545.1:c.385G>T	XP_005257602.1:p.Val129Leu	rs142863281
10-49A	20	10.620.474	T	C,G	0/1	34,65,0	önemi belirsiz	missens	JAG1	0	4,47E-05	NM_000214.2:c.3329A>G	NP_000205.1:p.Asn1110Ser	rs150811951
10-145	16	50.100.293	G	T	0/1	27,30		missens	HEATR3	0	5,80E-06	NM_182922.2:c.154G>T	NP_891552.1:p.Ala52Ser	rs781727789
4425-2	16	1.270.896	C	G,T	0/1	42,44,0		missens	CACNA1H	0	8,16E-06	XM_005255655.1:c.6979C>G	XP_005255712.1:p.Arg2327Gly	rs987712309
4425-2	19	13.325.344	G	A	0/1	45,36		missens	CACNA1A	0	7,72E-05	NM_023035.2:c.5828C>T	NP_075461.2:p.Thr1943Met	rs771104002
4436	3	48.507.891	T	C	0/1	69,43		start_lost	TREX1	0	0	NM_016381.4:c.2T>C	NP_057465.1:p.Met1?	rs994326485
4436	19	13.318.678	GC	*CC	0/1	0,8,0		missens	CACNA1A	0	5,66E-05	NM_023035.2:c.6988delinsG	NP_075461.2:p.Gln2330Glu	rs1398174300
E06-43	17	78.350.225	G	A	0/1	60,54		missens	RNF213	0	0	NM_001256071.2:c.13310G>A	NP_001243000.2:p.Ser4437Asn	rs1034490653
E07-199	10	96.013.948	G	C,T	0/1	93,70,0	önemi belirsiz	missens; kirpilma bölgesi	PLCE1	0,0012	0,0002845	NM_016341.3:c.3281G>C	NP_057425.3:p.Gly1094Ala	rs61732523
E07-199	17	78.338.303	G	A	0/1	118,104		missens	RNF213	0,0028	0,002018	NM_001256071.2:c.11821G>A	NP_001243000.2:p.Val3941Ile	rs147900479
E07-204	6	39.158.824	T	G	0/1	35,28		missens	KCNK5	0	3,33E-05	NM_003740.3:c.1342A>C	NP_003731.1:p.Ser448Arg	rs765129924
E07-204	13	110.830.413	G	C	0/1	74,84	muhtemel benign	missens; kirpilma bölgesi	COL4A1	0,0002	0,0003289	NM_001845.4:c.2624C>G	NP_001836.2:p.Pro875Arg	rs201964644
E07-204	17	6.012.981	C	A	0/1	30,15		missens	WSCD1	0	2,44E-05	XM_005256573.1:c.904C>A	XP_005256630.1:p.Pro302Thr	rs777419744
E10-97	17	78.320.576	C	A	0/1	94,77		missens	RNF213	0	0	NM_001256071.2:c.8441C>A	NP_001243000.2:p.Thr2814Asn	CSMA4747518
E10-97	22	22.311.604	CG	AG,TG,C	0/2	57,0,51,0		missens	TOP3B	0	2,74E-05	NM_003935.4:c.2471delinsT	NP_003926.1:p.Arg824Leu	rs749513660
09-102A	3	154.147.337	G	A	0/1	55,61		missens	GPR149	0,0022	0,0005401	NM_001038705.1:c.68C>T	NP_001033794.1:p.Thr23Met	rs570026624
09-102A	3	155.493.639	T	C	0/1	15,16		splice_acceptor	C3orf33	0	4,24E-05	NM_001308229.1:c.175-2A>G		rs201555682
09-102A	6	13.273.088	G	A	0/1	39,25		kirpilma bölgesi; intron	PHACTR1	0,0022	0,003939	NM_001322314.1:c.1602-4G>A		rs185255302
09-102A	20	30.616.879	C	A,T	0/2	34,0,43		missens	CCM2L	0	5,69E-05	NM_080625.3:c.1151C>A	NP_542192.2:p.Ala384Glu	rs371887373
09-105A	2	152.695.896	A	G	0/1	18,14	benign;muhtemel benign	kirpilma bölgesi; intron	CACNB4	0,006	0,003842	NM_000726.3:c.1303-3T>C		rs143442080
09-105A	6	52.317.597	T	C,*	0/1	55,60,0	benign;muhtemel benign;risk faktörü	missens	EFHC1	0,0018	0,003501	NM_018100.3:c.685T>C	NP_060570.2:p.Phe229Leu	rs137852776
09-105A	10	118.969.494	A	G	0/1	89,73	önemi belirsiz	missens	KCNK18	0	4,06E-06	NM_181840.1:c.839A>G	NP_862823.1:p.Asp280Gly	rs372049012
09-108A	2	166.789.554	C	T	0/1	23,15	önemi belirsiz;benign	missens	TTC21B	0,002	0,004167	NM_024753.4:c.724G>A	NP_079029.3:p.Asp242Asn	rs74447004
09-108A	6	32.171.923	C	T	0/1	39,40		missens	NOTCH4	0,0002	6,66E-05	NM_004557.3:c.3109G>A	NP_004548.3:p.Gly1037Arg	rs537162517
09-108A	12	57.591.083	C	T	0/1	71,65		kirpilma bölgesi; sinonim	LRP1	0	1,22E-05	NM_002332.2:c.9078C>T	NP_002323.2:p.Asp302=	rs765594884
09-108A	16	1.263.819	C	T	0/1	33,22	benign;muhtemel benign	missens	CACNA1H	0,002	0,005025	XM_005255655.1:c.4832C>T	XP_005255712.1:p.Thr1611Met	rs59286323
10-09A	11	10.647.880	A	C	0/1	31,40		missens	MRV1	0,0002	0,0006205	XM_005252733.1:c.1109T>G	XP_005252790.1:p.Leu370Arg	rs200197925
10-09A	11	133.790.346	G	C	0/1	20,27		missens	IGSF9B	0	0	NM_001277285.1:c.3274C>G	NP_001264214.1:p.Pro1092Ala	rs1373795982
10-09A	12	57.585.281	A	G	0/1	12,16		missens	LRP1	0,0008	0,001231	NM_002332.2:c.7415A>G	NP_002323.2:p.Asn2472Ser	rs148875245
10-09A	13	110.838.876	G	A	0/1	40,36		missens	COL4A1	0	6,52E-05	NM_001845.4:c.1753C>T	NP_001836.2:p.Arg585Cys	rs374223828
10-13A	3	154.146.543	A	G	0/1	64,59		missens	GPR149	0	2,05E-05	NM_001038705.1:c.862T>C	NP_001033794.1:p.Cys288Arg	rs746469250
10-13A	17	78.363.852	T	C	0/1	85,106		missens	RNF213	0	0	NM_001256071.2:c.15326T>C	NP_001243000.2:p.Leu5109Pro	
10-16A	2	166.802.071	A	G	0/1	42,39		missens	TTC21B	0	8,13E-06	NM_024753.4:c.392T>C	NP_079029.3:p.Ile131Thr	rs776334720
10-16A	12	57.601.891	C	T	0/1	44,30		missens	LRP1	0,0004	0,000394	NM_002332.2:c.11930C>T	NP_002323.2:p.Ser3977Leu	rs142650905
10-16A	16	1.260.367	CAGGTTCCG	CCCC,CTCCG,C	0/1	52,28,0,0		kirpilma_akseptör_varyant; kodlama sekans varyantı	CACNA1H	0	0,005391	XM_005255655.1:c.3846-2_3848del		rs1159647693
10-16A	16	1.260.368	AGGTT	CGGTT,*TGTT	0/2	52,0,28,0		kirpilma_akseptör_varyant; kodlama sekans varyantı	CACNA1H	0	0,0001451	XM_005255655.1:c.3846-2delinsC		rs1320651563
10-16A	16	1.260.369	G	*C	0/1	52,28,0		kirpilma_akseptör_varyantı	CACNA1H	0	0	XM_005255655.1:c.3846-1G>C		rs1369546813
10-16A	16	1.260.372	T	*C	0/1	52,28,0		missens; kirpilma bölgesi	CACNA1H	0	0	XM_005255655.1:c.3848T>C	XP_005255712.1:p.Phe1283Ser	

KRM: kromozom; POS: Hg19'a göre baz çifti; REF: referans dizi; ALT: alternatif dizi; GT: genotip; AD: REF/ALT okuma değeri; MAF: varyasyon anlamlılığı; hgvs: "Human Genome Variation Society coding DNA sequence" İnsan Genomu Varyasyonu Topluluğu, kodlayan DNA sekansı; hgvs: aynı topluluk, protein için "for protein"; id: gen kimlik numarası

Tablo 4-8: Nadir tek varyantlar (2)

DATA NO	KRM	POS	REF	ALT	GT	AD	Klinik önem	Transkriptteki değişim	Gen adı	MAF	gnomad	hgvs	hgvs	id
10-16A	16	1.260.375	G	C*	0/1	51,0,0		missens	CACNA1H	0	1,45E-05	XM_005255655.1:c.3851G>C	XP_005255712.1:p.Arg1284Pro	rs748613561
10-23A	1	3.347.452	G	A	0/1	26,34	önemi belirsiz;benign	missens	PRDM16	0,003	0,003213	XM_005244772.1:c.3304G>A	XP_005244829.1:p.Val1102Met	rs201654872
10-23A	10	118.969.686	T	A	0/1	67,70		missens	KCNK18	0	4,06E-06	NM_181840.1:c.1031T>A	NP_862823.1:p.Ile344Asn	rs770869540
10-23A	12	57.537.455	C	G	0/1	12,8		kirpilma bölgesi; intron	LRP1	0	8,15E-06	NM_002332.2:c.329-7C>G		rs751383062
10-23A	16	1.270.449	C	T	0/1	26,18	benign	missens	CACNA1H	0,0004	0,0005648	XM_005255655.1:c.6532C>T	XP_005255712.1:p.Pro2178Ser	rs200675829
10-24A	2	203.818.725	A	G	0/1	14,8		kirpilma bölgesi; intron	CARF	0	0	NM_001104586.1:c.428-3A>G		
10-24A	14	93.483.104	C	T	0/1	14,31		missens	ITPK1	0,0018	0,000268	NM_014216.4:c.163G>A	NP_055031.2:p.Val55Ile	rs143953605
10-28A	16	50.118.125	G	A	0/1	30,29		missens	HEATR3	0,003	0,007799	NM_182922.2:c.1213G>A	NP_891552.1:p.Gly405Arg	rs34805615
10-28A	17	6.023.970	G	A	0/1	56,67		missens	WSCD1	0	2,06E-05	XM_005256573.1:c.1717G>A	XP_005256630.1:p.Val573Met	rs751030491
10-28A	19	13.397.605	C	A,T	0/1	52,40,0	muhtemel benign	missens	CACNA1A	0,0002	0,0003617	NM_023035.2:c.3277G>T	NP_075461.2:p.Gly1093Cys	rs201311000
10-30A	16	1.270.261	C	T	0/1	22,13		missens	CACNA1H	0	1,42E-05	XM_005255655.1:c.6344C>T	XP_005255712.1:p.Pro2115Leu	rs776298226
10-30A	20	30.610.508	A	T	0/1	29,28		missens	CCM2L	0,0044	0,00422	NM_080625.3:c.979A>T	NP_542192.2:p.Ile327Phe	rs140563493
10-55A	2	166.003.301	G	A	0/1	41,40		missens	SCN3A	0,0008	0,001552	NM_006922.3:c.1619C>T	NP_008853.3:p.Ser540Phe	rs147678484
10-55A	16	1.254.072	C	G	0/1	55,54		missens	CACNA1H	0	0	XM_005255655.1:c.2065C>G	XP_005255712.1:p.Pro689Ala	rs1224150961
10-55A	17	78.323.570	A	G	0/1	78,69		missens; kirpilma bölgesi	RNF213	0,0018	0,002461	NM_001256071.2:c.9952A>G	NP_001243000.2:p.Ile3318Val	rs147785564
10-55A	20	10.625.828	C	A	0/1	128,106		missens	JAG1	0	0	NM_000214.2:c.2190G>T	NP_000205.1:p.Met730Ile	
10-58A	1	150.483.471	C	G,A	1/1	0,178,0		missens	ECM1	0,0004	2,03E-05	NM_001202858.1:c.586C>G	NP_001189787.1:p.Pro196Ala	rs41264471
10-58A	17	78.325.567	G	C	0/1	29,35		missens	RNF213	0	6,90E-05	NM_001256071.2:c.10267G>C	NP_001243000.2:p.Val3423Leu	rs146548999
10-58A	19	15.302.941	T	C	0/1	129,142	muhtemel benign	missens	NOTCH3	0,0014	0,001813	NM_000435.2:c.509A>G	NP_000426.2:p.His170Arg	rs147373451
10-64A	1	3.329.213	G	A	0/1	21,12	benign	missens	PRDM16	0,0012	0,002039	XM_005244772.1:c.2455G>A	XP_005244829.1:p.Gly819Ser	rs201904226
10-64A	16	1.252.294	C	T	0/1	54,51	önemi belirsiz; muhtemel benign	missens	CACNA1H	0,0004	0,0003985	XM_005255655.1:c.1844C>T	XP_005255712.1:p.Thr615Met	rs368976749
10-64A	19	13.397.512	C	T	0/1	13,16		missens	CACNA1A	0	3,66E-05	NM_023035.2:c.3370G>A	NP_075461.2:p.Ala1124Thr	rs761908449
10-69A	10	95.931.011	A	G	0/1	53,49	önemi belirsiz	missens	PLCE1	0,0008	0,001674	NM_016341.3:c.1567A>G	NP_057425.3:p.Ile523Val	rs61751494
10-69A	10	96.006.281	G	A	0/1	68,70		missens	PLCE1	0,0008	0,002034	NM_016341.3:c.2999G>A	NP_057425.3:p.Ser1000Asn	rs61751498
10-69A	19	13.325.428	A	G	0/1	40,24	benign	kirpilma bölgesi; intron	CACNA1A	0,0034	0,002358	NM_023035.2:c.5750-6T>C		rs16043
10-69A	19	13.395.967	CCTT	C	0/1	27,17	benign	çerçeve içi delesyon	CACNA1A	0	0,002351	NM_023035.2:c.3616_3618del	NP_075461.2:p.Lys1206del	rs772989979
10-81A	1	150.484.838	C	A	0/1	67,59		missens	ECM1	0,0002	0,0001142	NM_001202858.1:c.1175C>A	NP_001189787.1:p.Thr392Asn	rs202156901
10-81A	3	155.485.348	G	A	0/1	10,9		missens	C3orf33	0	3,76E-05	NM_001308229.1:c.433C>T	NP_001295158.1:p.Leu145Phe	rs773878164
10-81A	3	155.523.993	C	T	0/1	3,7		missens	C3orf33	0	5,70E-05	NM_001308229.1:c.49G>A	NP_001295158.1:p.Gly17Arg	rs929637318
10-81A	4	72.399.974	C	T	0/1	40,46	önemi belirsiz	missens	SLC4A4	0,0008	0,001477	XM_005265703.1:c.2371C>T	XP_005265760.1:p.Pro791Ser	rs140882617
10-87A	6	52.334.140	C	T	0/1	44,27	önemi belirsiz	missens	EFHC1	0,0002	2,44E-05	NM_018100.3:c.1147C>T	NP_060570.2:p.Pro383Ser	rs546262142
10-87A	10	96.084.233	G	A	0/1	58,72		missens	PLCE1	0	1,22E-05	NM_016341.3:c.6629G>A	NP_057425.3:p.Arg2210Gln	rs953372406
10-87A	17	78.313.281	C	T,A	0/2	88,0,62	önemi belirsiz	missens	RNF213	0,0018	0,004305	NM_001256071.2:c.5114C>T	NP_001243000.2:p.Thr1705Met	rs147868237
10-110A	4	30.726.055	C	G	0/1	40,38		missens	PCDH7	0	0	XM_005248163.1:c.3011C>G	XP_005248220.1:p.Thr1004Ser	
10-110A	6	52.317.573	C	T	0/1	52,34	benign	missens	EFHC1	0,0012	0,0009058	NM_018100.3:c.661C>T	NP_060570.2:p.Arg221Cys	rs139197513
10-110A	10	33.543.066	T	C	0/1	7,20		missens	NRP1	0	0	NM_003873.5:c.871A>G	NP_003864.4:p.Ile291Val	
10-116A	7	111.368.481	G	A	0/1	23,13		missens	DOCK4	0,0014	0,002996	XM_005250724.1:c.5885C>T	XP_005250781.1:p.Pro1962Leu	rs199706346
10-119A	1	150.482.145	G	A	0/1	97,97		missens	ECM1	0,002	0,007208	NM_001202858.1:c.130G>A	NP_001189787.1:p.Ala44Thr	rs145971597
10-119A	2	166.806.174	C	T	0/1	38,26		missens	TTC21B	0	0	NM_024753.4:c.82G>A	NP_079029.3:p.Glu28Lys	
10-119A	2	203.817.381	G	A	0/1	14,15		missens	CARF	0	1,22E-05	NM_001104586.1:c.406G>A	NP_001098056.1:p.Val136Met	rs957958174
10-119A	6	32.948.385	G	A	0/1	63,65		missens	BRD2	0,0018	0,002455	XM_005249263.1:c.2437G>A	XP_005249320.1:p.Ala813Thr	rs144861747
10-119A	16	1.259.257	G	A	0/1	43,47	önemi belirsiz	missens	CACNA1H	0	0,000443	XM_005255655.1:c.3589G>A	XP_005255712.1:p.Glu1197Lys	rs751423106

KRM: kromozom; POS: Hg19’a göre baz çifti; REF: referans dizi; ALT: alternatif dizi; GT: genotip; AD: REF/ALT okuma değeri; MAF: varyasyon anlamlılığı;

hgvs: “Human Genome Variation Society coding DNA sequence” İnsan Genomu Varyasyonu Topluluğu, kodlayan DNA sekansı; hgvs: aynı topluluk, protein için “for protein”; id: gen kimlik numarası

5. TARTIŞMA

5.1. Komorbiditede Demografik Özellikler

Epilepsi ve migren sık rastlanan, paroksizmal, kronik hastalıklardandır ve komorbiditeleri oldukça sıktır. Epilepsi hastalarında migren sıklığının (%8-24) normal popülasyona göre (%5-18) (ülkemizde bu oran 2008’de %16,4, 2013’de %16,7) sık olduğu bilinmektedir (Velioğlu ve Yüzgöl 2010; Baykan ve ark. 2015). Migrenli popülasyonda da epilepsi prevalansı %1-17 oranında değişmektedir (Velioğlu ve Yüzgöl 2010; Caminero ve Manso-Calderon 2014). Brodtkorb ve ark. (2008), epilepsi ve migren komorbiditesinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, ama aktif epilepsili hastalarda migrenin iki kat daha yaygın olduğunu, Gameleira ve ark. (2013), Ottman ve Lipton (1994) ve Velioğlu ve Özmenoğlu (1999) ise epilepside migren baş ağrısı prevalansının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bizim tümü İJE’li olan hasta grubumuzda migren prevalansı %30,1’di (44/146). Bu sonuç literatürdeki genel epilepsi gruplarına kıyasla çalışmamızda daha yüksek oranda bulundu. Bunu diğer çalışmalara kıyasla hasta grubumuzun daha odaklanmış bir şekilde İJE olgusu içermesi ve birebir uzmanla görüşme ile daha detaylı sorgulanması ve dolayısıyla çalışma yöntemi ve alınan sendroma ait özelliklere bağlı olarak açıklayabiliriz.

Epilepsi ve migren komorbiditesini açıklayacak mekanizmalar tamamen aynı olmasa bile ortak patofizyolojik mekanizmanın “kortikal yayılan depresyon” yani glutamatin artmış ekstrasellüler konsantrasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Zarcone ve Corbetta 2017). Özellikle de kortikal yayılan depresyonun daha önce bilindiği gibi sadece auralı migrende değil aynı zamanda aurasız migrende de temel patofizyolojik olay olduğuna inanılmaktadır (Ayata ve ark. 2006; Chalaupka 2008). JME’de auralı migren prevalansının yüksek olduğu, bunun JME’li hastalarda JME’li olmayan hasta grubuna göre daha sık tetiklenen kortikal yayılan depresyon ile ilişkili olabileceği, epileptik odakların ve kortikal yayılan depresyonun birbirlerini kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür (Parisi 2009). Schankin ve ark.’nın (2011) 75 hasta ile yaptıkları çalışmada migren prevalansı %41 olarak bildirilmiş ve özellikle auralı migreni (%15) olan hastalar JME’li alt grupta genel popülasyonda yapılan çalışmalardan beklenenden daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise auralı migreni olan az sayıda hasta (3) vardı ve hepsi JME’li gruptaydı. Hasta grubumuzda

JME ve migren sıklığı (%30,8) diğer İJE'li hasta grubuna göre (%29,5) hafifçe daha fazla bulundu. Benzer şekilde Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada da JME'li hasta grubunda migren sıklığı (%23,5) sağlıklı kontrollere göre (%16) daha fazla bulunmuştur (Dedei Daryan ve ark. 2018).

JME'de yüksek oranda pozitif aile öyküsü olduğundan (ailede en az %40 oranında nöbet geçirme öyküsü) JME'de migrenin de güçlü bir genetik geçişe sahip olabileceği düşünülmüştür (Liu ve ark. 1996). Ailede epilepsi öyküsünün fazla olmasıyla, auralı migreni olma arasındaki artmış ilişki ortak bir genetik duyarlılığın kanıtı olarak değerlendirilmektedir (Winawer ve ark. 2013). Schankin ve ark.'nın (2011) yaptıkları bir çalışmada JME'li hasta grubunda 1.derece akrabalarda migren prevalansı %22,5 bulunmuşken, Dedei Daryan ve ark.'nın (2018) yaptıkları başka bir çalışmada JME'li hasta grubunda ailede migren veya epilepsi prevalansı %70,2 olarak bildirilmiştir. Bizim hastalarımızdan JME ve migrenli olanlarda ailede epilepsi öyküsü %45,8 iken, ailede migren öyküsü %50 oranındaydı. Ailede migren varlığı, JME ve migreni olan grupta (%50) JME ve migreni olmayan gruba kıyasla (%23,1) anlamlı sıklıkta yüksekti ($p=0,019$). Benzer şekilde ailede migren öyküsü ise JME ve migrenli grupta (%50), diğer İJE ve migreni olmayan gruba göre de (%15,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sıktı ($p=0,002$). Bu sonuçlar da literatürle uyumlu bir şekilde epilepsi ve migren birlikteliğinde ortak bir genetik duyarlılığının varlığını destekler nitelikteydi.

Kadın cinsiyetin ve ailede migren öyküsünün olmasının migren için artmış risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir (Schankin ve ark. 2011). Bizim çalışma grubumuz da ağırlıklı olarak kadınlardan oluşmaktaydı. Tüm hasta grubunun %72,6'sı (106/146), JME ve migreni olan hastaların %83,3'ü (20/24), diğer İJE ve migreni olan hastaların da %90'ı (18/20) kadındı. Daha önce yapılan JME ve migren komorbidite çalışmalarında hem epilepsi hem de migren açısından kadın cinsiyetinin baskınlığından bahsedilmiştir, fakat bizim grubumuzun kadın ağırlığı homojen olarak fazla olduğundan komorbiditede cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptayamamış olabiliriz (Lipton ve ark. 2001; Schankin ve ark. 2011). Bizim tüm İJE'li grubumuzda migren sıklığının literatüre kıyasla daha fazla (%33,1) olmasının nedenleri arasında grubun %72,6'sının kadın cinsiyeti olması da rol oynamış olabilir.

5.2. Başağrısı Özellikleri

Çalışmalarda inter-iktal başağrısı (migren ve migren dışında) sıklığı %19-31 arasında bildirilmiştir (Bernasconi ve ark. 2001; Kwan ve ark. 2008). Duchaczek ve ark. (2013) peri-iktal başağrısı sıklığını %35 olarak bildirmişlerdir, bunların %20'sinin pre-iktal, %80'inin post-iktal olduğunu belirtmişlerdir. Dedei Daryan ve ark. (2018) ise JME'li hasta grubunda peri-iktal başağrısı prevalansının %10,5 olduğunu, bunların %61,9'unun post-iktal, %38,1'inin ise pre-iktal olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise JME'li hasta grubunda pre-iktal ve iktal başağrısı tarifleyen hasta yoktu. Fakat biz de JME ve migrenli grupta post-iktal başağrısını (%50), JME ve migrensiz gruba göre (%7,7) daha sık olarak bulduk. Yine benzer şekilde JME ve migrenli grupta inter-iktal başağrısı (migren dışında ağrılar) sıklığı %29,2 iken, JME ve migrensiz grupta inter-iktal başağrısı olan hasta yoktu. Mutlu (2018) 420 epilepsi hastasıyla yaptığı prospektif bir çalışmada, inter-iktal başağrısı prevalansının migren hastalarında migreni olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0,001$); pre-iktal ve postiktal başağrısı prevalansının ise anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir (sırasıyla, $p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Biz de bu çalışmada şekilde JME ve migrenli grupta inter-iktal başağrısı sıklığını, hem diğer İJE'li ve migreni olmayan gruba kıyasla ($p=0,002$) hem de JME'li ve migrensiz gruba kıyasla ($p<0,01$) anlamlı derecede yüksek bulurken, farklı olarak, post-iktal başağrısı sıklığını da hem İJE'li ve migrensiz gruba göre ($p=0,001$) hem de JME'li ve migrensiz gruba ($p<0,01$) göre anlamlı düzeyde sık bulduk. Bu sonuçlar doğrultusunda migren varlığının post-iktal başağrısının ortaya çıkmasında bir yatkınlık faktörü olabileceğini düşündük. Komorbiditede söz sahibi olan mekanizmaları da (genetik duyarlılık ve nöronal hipereksitabilite gibi) düşününce bunun beklenen bir sonuç olabileceği kanaati de savunulabilir (Ito M ve ark. 2004).

Santral sensitizasyonun klinik bir göstergesi olan allodininin migrenli, özellikle de auralı migreni (%70,5) olan hastalarda sık olduğu bilinmektedir (Burstein ve ark. 2000; Baykan ve ark. 2016). Allodini ile ilişkili semptomların, artmış migren atak sıklığı, uzamış atak ve hastalık süresi ve de fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lipton ve ark. 2008; Kalita ve ark. 2009) Biz diğer çalışmalardan farklı olarak migrenli hastalarımızda allodini sıklığını çok yüksek bulmadık (%34). Bu durumun çalışma kohortunda auralı migreni olan hasta sayısının oldukça az olması ve hastalarımızın migren açısından iyi seyirli olması (atak sıklığı az, profilaksi ihtiyacı olmayan) ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Olgularımızdaki migren açısından iyi

seyir ise çoğunun VPA ve TPM gibi anti-migren etkisi olan ilaçlarla tedavi altında olması ile bağlantılı olarak yorumlanabilir.

Migrenli hastaların ışık, ses ve koku hassasiyetlerinin de santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerindeki artmış hipereksitabilite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mathew ve ark. 2004; Ekizoglu 2015). Epilepsi ve migren komorbiditesinde de artmış nöronal hiperaktivite varlığı düşünüldüğünde allodini sıklığının daha yüksek olması beklenebilirdi. Bu durumu da AEİ tedavisi altında remisyonda olan grupta aynı mekanizmayla allodini varlığının da azalmış olabileceği şeklinde yorumlayabiliriz.

5.3. Epileptik Nöbet ve Migren Tetikleyicileri

Epileptik nöbet tetikleyicilerinden heyecan, stres, uykusuzluk, enfeksiyon, TV izleme ve kafa travması İJE ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Chowdhury 2014). Bununla birlikte de stres, gürültü, yorgunluk, hormonal durum (kadınlarda), hava değişiklikleri, uyku düzeni, koku ve alkol migrenle ilişkilendirilen önemli tetikleyicilerdendir (Peroutka 2014).

Çalışmamızda JME ve migren komorbiditesinde, zihinsel aktivite, güneş ve parlak ışık, gürültü, yazılı-sözlü sınav günleri epileptik nöbeti tetikleme sıklığı açısından JME ve migrensiz gruba göre, bu faktörlere ek olarak stres varlığı da diğer İJE ve migrensiz gruba göre epileptik nöbeti tetiklenme sıklığı açısından “anlamli düzeyde” yüksek bulundu. Bu durum JME ve migrenli hastaların epileptik nöbet tetikleyicilerine karşı, migreni olmayan popülasyona göre tetikleyicilerin hem migreni hem de nöbeti tetiklemesi söz konusu olabileceğinden, daha hassas olmasından ve sıklıkla not etmek şeklinde farkındalık artışından kaynaklanıyor olabilir. Klinik ve elektrofizyolojik çalışmalar da bunu destekler nitelikte migrenli hastaların duysal uyarıya karşı kronik hipersensitif olduklarını veya duysal girdiyi anormal işlediklerini göstermiştir (Vecchia and Pietrobon 2012; Aurora ve ark. 2017).

Bununla birlikte JME ve migren grubunda epileptik nöbet tetikleyicileri açısından; zihinsel aktivite, güneş ve parlak ışık, stres, uzun süre TV seyretmek ve uzun süre bilgisayar veya telefonla oynamakla epileptik nöbetin tetiklenme sıklığı diğer İJE ve migrenli gruba göre daha sıkı fakat bu sıklık anlamli düzeyde değildi. Yani epileptik nöbet tetikleyicileri açısından, migren varlığında; JME sendromunun diğer İJE sendromlarından daha kolay etkilenmekle birlikte tam olarak farklılaşmadığı düşünüldü.

Migren tetikleyicileri açısından bakıldığında da JME ve migrenli grupta, diğer İJE ve migrenli gruba kıyasla zihinsel aktivite, açlık, koku, fazla uyku, uzun süre ders çalışmak ve kitap okumak, uzun süre TV seyretmek, uzun süre bilgisayar veya telefonla oynamakla migren tetikleyicisi olarak diğer gruba göre daha sık bulundu, fakat anlamlı bir sıklık artışı saptanmadı. Dolayısıyla migren tetikleyicileri de epileptik nöbet tetikleyicileri gibi JME sendromunu diğer İJE sendromları arasında öne çıkarmadı.

FS prevalansının normal popülasyonda %0,3-3 arasında olduğunu, epilepsi hastalarında ise FS ile nöbet geçirme sıklığının %2-14 oranında olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (Wolf ve Goosses 1986; Fisher ve ark. 2005). Wolf ve Goosses'in yaptıkları öncü çalışmada en yüksek FS prevalansının JME'de (%30,5), ve izleyerek JAE'de (%18) olduğu bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzda da EEG'de FS, JME ve migrenli grupta (%33,3), JME ve migrensiz gruba göre (%27,8) ve diğer İJE ve migrenli grupla karşılaştırıldığında da (%28,4) daha sıklı. JME spektrumu için FS'nin nicel bir değişken olduğu ve öte yandan da genetikle ilişkilendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Verrotti 2012). Bununla birlikte bir çalışmada JME hastaları yeterince uzun ve yoğun bir şekilde uyarılırlarsa, %90 oranında FS'nin ortaya çıktığı belirtilmiş ve bunun doğruluğu durumunda FS'nin bir endofenotip belirteci olmak yerine JME iktogenezinin ortağı olabileceğinden bahsedilmiştir (Wolf 2017).

Benzer şekilde ışığa karşı hipersensitivite, migren atağı sırasındaki belirgin özelliklerdendir ve parlak, titreyen ışıklar genellikle migren atağını hızlandırır (Chong ve ark. 2016). Çalışmalar ayrıca interiktal dönemde de epizodik migren hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış ışığa duyarlılık seviyelerine sahip olduğunu göstermiş, bunun da migren atak sıklığıyla veya hastalık süresiyle ilişki olmadığını belirtmişlerdir (Chong ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda da güneş-parlak ışık; JME ve migren hastalarında, hem JME ve migrensiz hasta grubuna göre hem de İJE ve migrensiz hasta grubuna göre epileptik nöbeti anlamlı düzeyde sık tetiklemekteydi. Bu durumun daha önce de belirtildiği gibi hem JME ve hem migrende altta yatan görsel korteks hipereksitabilitesiyle açıklanabileceğini düşündük (Brigo ve ark. 2013; Chong ve ark. 2016).

JME ile benzer karakteristik özellikler gösteren idyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi (İFOE), tüm nöbetlerin ışık uyarıyla tetiklendiği, renkli görsel auraların olduğu, genellikle bilincin korunduğu baş ve göz deviasyonu ile giden fokal nöbetler

olan, miyokloninin genellikle izlenmediği, fokal bir epilepsidir (Guerrini ve ark. 1995). JME ile benzeşen yanları ise her ikisinde idyopatik olması, çocukluk veya erken ergenlik döneminde görülmesi ve FS olmalarıdır. İlk kez Taylor ve ark. (2004) literatürde daha önce ilişkilendirilemeyen bu iki idyopatik epilepsi sendromunun klasik özellikleriyle elektrofizyolojik-klinik olarak örtüşen 4 aile bildirmişlerdir. Araştırmacılar daha önce JME’de tanımlanmamış olan, özellikle FS hastalarda görsel aura ve bilincin korunduğu baş deviasyonu varlığını da kanıtlamışlardır. Ayrıca, her iki sendromdaki elektrofizyolojik özellikler arasında jeneralize diken dalgalar veya oksipital dikenler belirtilmiştir. Yazarlar bu örtüşmenin ortak genetik mekanizmalardan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte Parisi ve ark. (2007) 14 yaşında, atipik İFOE tanısı alan (Gaustat Tip) ve ilk idyopatik JTKN öncesi ışık uyarımı ile tetiklenen aurasız migren ve ardından gelişen migren statusuyla takip edilen bir hastada, İFOE ve migren atakları arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. İFOE ve JME örtüşmesi ile İFOE ve migren atakları arasındaki ilişki; özellikle FS varlığında JME ve migren birlikteliğinin oksipital lobdaki bir sorundan kaynaklanıyor olabileceği sorusunu akla getirmiştir. Bunu destekler şekilde ışığa duyarlı İJE hastalarında dominant oksipital korteks ve talamus lehine asimetrik bir nöronal disfonksiyon gösteren MRS çalışmalarının varlığı bilinmektedir (Aydın-Ozemir ve ark. 2010).

5.4. Komorbiditede Elektrofizyolojik ve Görüntüleme Özellikleri

EEG anormallikleri JME de tanı kriterleri arasında yer alırken migrende spesifik bir EEG anormallığı olmadığı için tetkik sadece ayırıcı tanı açısından yardımcı olmaktadır (Nye ve Thadani 2015). Örken ve ark. (2001) auralı migrenli hastalarda yaptıkları bir çalışmada hasta grubunda saptanan non-spesifik fokal bir yavaşlamanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da migren varlığı elektrofizyolojik özellikleri etkileyen bir faktör olarak değerlendirilmedi.

JME ve migrenli grupta tüm hastalarda kriter gereği (%100) miyokloni bulunurken, absans nöbetlerinin varlığı (%41,7) JME ve migreni olmayan gruba göre (%20,4) daha sıklıkla ($p=0,05$). JME’de %12-54 oranında basit absans nöbetlerinin görüldüğü bilinmektedir (Mehndiratta ve Aggarwal 2002). Absans nöbetlerin varlığını JME ve migrenli/migrensiz hastalarda literatürle uyumlu sıklık sınırlarında bulduk. Ancak JME ve migren komorbiditesinde absans tipi nöbetlerin sık görülmesini

açıklayacak bir veri bulunmamaktadır ve altta yatan bilinmeyen ortak yatkınlığa neden olabilecek genetik mekanizmaları düşündürmektedir.

İJE’de ve migrenlilerde de hastaların kranyal MRG incelemelerinin büyük ölçüde normal olduğu bilinmektedir (Nye ve Thadani 2015). Yapılan çalışmalarda migrenli hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında T2/FLAIR sekanslarında küçük hiperintens lezyon yükünde artış görülmüş ve bunun migren hastalarında artmış inme riskini yansıtabileceği düşünülmüştür (Etminan ve ark. 2005; Kruit ve ark. 2005). Bizim hasta grubumuzda 44 migrenli hastanın 3’ünün kranyal MRG incelemesinde T2/FLAIR sekanslarında hiperintens lezyon yükünde artış görüldü. Hasta sayısı az olduğu için anlamlılık açısından yorumlanmadı. Ancak bazı genlerdeki varyantlarla bu nedeni bilinmeyen lezyonların ilişkisi ilerde olgu bazında ele alınacaktır.

5.5. Komorbidite Varlığında Prognoz

JME’de genellikle tedavi yanıtı oldukça iyidir. Üç nöbet tipinin birlikte görülmesi, absans nöbetlerin varlığı, nöbetlerin başlangıç yaşının erken olması, öyküde çocukluk çağı absans epilepsisinin olması ve praksi ile indüklenen nöbetlerin varlığı dirençli JME için olumsuz prognostik faktörler arasındadır (Stevelink ve ark. 2019). Bizim tüm hasta grubumuz AEİ dirençli hasta sayısının beklenenden az olması nedeniyle (%0,7) iyi seyirli bir grup olarak değerlendirildi. JME ve migrenli hasta grubunda ise AEİ direnci olan hasta yoktu. Ardışık olarak tüm JME tanılı hastalar çalışmaya davet edilmesine rağmen ortaya çıkan bu durum dirençli ve tedaviye uyumsuz JME hastalarının çalışmaya katılmaya istekli olmamaları veya poliklinik kontrollerini aksatmaları ile ilişkili olabilir.

Brodtkorb ve ark. (2008) 11 aktif epilepsisi olan hastanın 5’inde (%45), 28 remisyonundaki hastanın da 4’ünde migren (%28) bildirirken, Dedei Daryan ve ark. (2018) 5 ilaca dirençli (1 ayda 2 veya daha fazla miyoklonik nöbet geçiren hasta) JME hastasının 4’ünde migren (%80) bildirilmiştir. Migren ve epilepside epizodik natür, presipitan faktörler ve tedavi yanıtındaki benzerlikler dikkat çekicidir (Velioğlu ve ark. 2005). Komorbiditeden genetik duyarlılık ve nöronal hipereksitabilitenin sorumlu olabileceği, bu durumun nöronal uyarılabilirliği artırabileceği veya epileptik atakların eşliğini azaltabileceği ve epilepsinin kötü prognozundan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (Velioğlu ve ark. 2005). Velioğlu ve ark. (2005) migrenli geniş bir hasta grubuyla yaptıkları bir çalışmada komorbiditenin prognoz üzerine negatif bir etkisi

olduğunu belirtmişlerdir. Epilepsi-migrenli (çeşitli epilepsili tanıli hasta grubu) hasta grubunda nöbetsizlik sadece epilepsisi olan hasta grubuna göre daha az bulunmuştur. Aynı çalışmada epilepsi-migren hastalarında inatçı nöbet insidansının yüksek olduğu, hastalığın daha uzun sürdüğü, politerapi ile remisyona ulaşma şansının ve erken tedavi yanıtının düşük olduğu belirtilmiştir. Fakat çalışmacıların da belirttiği gibi bu çalışmada prognozun çeşitli epileptik sendrom alt tipleri arasında benzer olup olmadığı veya bir alt tip ile spesifik bir ilişki olup olmadığı açık değildir (Velioğlu ve ark. 2005). Biz de spesifik alt grup olarak JME'li hastaları ele aldığımız bu çalışmada JME ve migren komorbiditesinde klinik remisyonu (%52,2), JME ve migrensiz gruba göre (%67,4) daha az sıklıkta bulduk. Her ne kadar bu sıklık anlamlı olmasa da bu durum diğer çalışmaları destekler şekilde JME'de migren varlığının görece olumsuz prognostik bir faktör olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda JME ve migrenli grupta 19 hasta (%82,6) monoterapi, 4 hasta (%17,4) politerapi almaktayken, diğer İJE ve migrenli grupta ise 10 hasta (%52,6) monoterapi, 9 hasta (%47,4) politerapi almaktaydı. İJE ve migrenli grupta politerapi sıklığı, JME ve migrenli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Ayrıca JME ve migrenli grup (%52,2) diğer İJE ve migrenli gruba göre (%44,4) daha fazla sıklıkta remisyondaydı. Bu durum monoterapi ve nöbetsizlik açısından JME ve migren grubunun, diğer İJE grubuna göre, daha iyi seyirli olduğunu düşündürdü. Diğer İJE grubunda yer alan sendromlar homojen olmadığından ve göz kapağı miyoklonili absans epilepsi gibi direnç oranı yüksek tablolarla burada bulunduğu sonuclar etkilenmiş görünmektedir.

5.6. Uyku Bozuklukları ve Depresyon

JME'de hastaların uyku deprivasyonuna artmış duyarlılıkları ve miyoklonilerin özellikle sabahları uykudan uyandıktan sonra görülmesi nedeniyle JME'de uykunun makro ve mikroyapısı araştırılmaktadır (Wolf ve ark. 2015). Çalışmalarda nöbet kontrolü sağlanmış olmasına rağmen, azalmış uyku etkinliği, artmış uyku latansı ve total NREM uykusu bildirilmiştir (Krishnan ve ark. 2014). Krishnan ve ark. (2012; 2014) JME'li hastaların uygun tedavi altında, nöbet kontrolleri sağlanmış olsa da insomni ve GAU gibi önemli uyku bozukluklarına sahip olduğunu; ortalama ESS ve PSQI skorlarının JME'li hastalarda kontrollere göre “anlamlı derecede yüksek” olduğunu bildirmişlerdir. Biz de benzer şekilde JME ve migrenli grupta artmış

uykululuk düzeyini ($ESS \geq 10$) migrensiz İJE grubuna göre anlamlı olarak sık bulduk ($p=0,04$). Bu nedenle JME olgularının uyku sorunları açısından mutlaka ele alınması tedavi başarısı açısından önemli görünmektedir.

Çalışmalarda epilepsi ve depresyon birlikteliği %5-28 oranında değişken olarak bildirilmiştir (Seshadri ve ark. 2004; Babu ve ark. 2009; Desai ve ark. 2014). Bu birliktelikteki anahtar nokta ilaca dirençli nöbetlerin anksiyete ve depresyona neden olması olarak speküle edilebilir. Ancak hayvan modelleri ve toplum temelli çalışmalar, psikiyatrik bozukluklar ve epilepsi arasında daha iki yönlü bir ilişki olduğuna dair kanıt sağlamıştır (Josephson ve ark. 2017). Bir hayvan çalışmasında, İJE’li bir sıçan modelinde her iki bozukluğun altında yatan ortak fizyopatolojiye işaret eden, nöbet başlamadan önce artan anksiyete ve depresyon benzeri davranış seviyeleri gözlenmiştir (Jones ve ark. 2008). Depresyon ve epilepsi çalışmalarının bazılarında bu ilişki nöbet tipi ve nöbet sıklığıyla ilişkilendirilmiştir (Chandrasekharan ve ark. 2017). Son zamanlarda yapılan popülasyona dayalı bir çalışma, depresyonun (ve tedavi edilen depresyonun) kötü nöbet kontrolü ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Josephson ve ark. 2017).

Çalışmamızda 45 (45/146) kişiye BDÖ uygulanamadı. Grupta BDÖ>13 olan hasta sıklığı JME ve migrenli grupta (%52,4), JME ve migrensiz gruba göre (%44,8), İJE ve migrensiz gruba göre (%10,5), İJE ve migrenli gruba göre de göre (%40) daha fazlaydı. Bu sonuçlar JME ve migrenli gruptaki depresyon sıklığını diğer İJE sendromlarından anlamlı düzeyde ayırtırmadı (sadece diğer İJE ve migrensiz gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu) ancak JME olgularının depresyona görece eğilimli olduğunu ve daha geniş çalışmalara gerek olduğunu düşündürdü.

JME ve migrenli grubun özellikle diğer İJE ve migrenli gruba kıyasla, daha az ilaç altında ve daha iyi seyirli olduğunu düşününce görece depresyon sıklığının fazla olmasının nedeninin BDÖ uygulanamayan kişi sayısının İJE ve migrenli grupta daha fazla olmasına da bağlı bir “bias” olabileceği düşünüldü.

5.7. Genetik Analiz

Hasta grubunda 47 hastanın WES analizi yapılmıştı. Tüm İJE’li grupta 7 hastanın, JME’li grupta ise 2/30 hastanın migreni vardı ve migrenli tüm hastalar kadındı. Migrenli hastaların sıklığı literatürde genel toplum temelli çalışmalarda bildirilen oranlara benzerdi (%14,9) ve yine literatürle uyumlu olarak kadınlarda migren sıklığı fazlaydı (Launer ve ark. 1999; Jensen ve Stovner 2008). Ancak çalışmaya alınan tüm epilepsi grubuna göre düşük orandaydı. Söz konusu 47 WES analizi yapılmış hastanın 22’sinde ailede epilepsi, 10’unda ise ailede migren öyküsü bulunmaktaydı.

Sonuçlarda görüldüğü gibi migren ve İJE komorbiditesi olan tüm hastaları açıklayacak kesişen veya ayrı varyantlar saptanamadı. Nadir varyantlar olgu bazında ele alındı (Tablo 5.1).

Tablo 5-1: Saptanan nadir varyantlar ve fenotipik özellikleri

Olgu/Snd.	Yaş/NBY	Varyant/lar	Migren	Ailede migren	Ailede epilepsi	EEG	NT.	Diğer özellikler
10-224 JME	27/16	CPA6 <i>KCNK18</i>	yok	yok	yok	JDD,FS	Miyo.,JK	Katatreni ılımlı kognitif disfonksiyon
09-105A JME	28/18	EFHC1 <i>KCNK18</i>	yok	var	yok	JDD	Miyo.,JK	
10-87A JME	53/10	EFHC1	yok	yok	yok	JDD	Miyo.,JK	Politerapi kMRG’de serebellar atrofi remisyon
10-110A JME	26/15	EFHC1 PCDH7 <i>NRP1</i>	yok	yok	var	JDD,FS	Miyo.,JK	
11-118 JAE	39/7	HEATR3	var	var	var	JDD,HV	Abs.,JK	Klinik FS
12-120 EMA	34/21	HEATR3	yok	var	var	JDD,FS,HV GKD	Miyo.,JK Abs.	Klinik FS AEI’siz
4436 JME	43/12	HEATR3 <i>TREX1</i>	yok	yok	var	JDD	Miyo.,JK Abs.?	Klinik FS Tremor

09-104A JME	50/16	<i>SDR9C7</i>	var	yok	yok	JDD,HV	Miyo.,JK	Kafa travması öyküsü
10-210 JAE	25/10	<i>PRRT2</i> <i>NOTCH3</i>	var	yok	yok	JDD,HV	Abs.,JK	Klinik FS
09-57A JAE	21/10	<i>NOTCH4</i>	yok	yok	var	JDD,FS,HV GKD	Abs.,JK	Politerapi kMRG'de NSHL
09-108A JME	49/17	<i>NOTCH4</i>	yok	yok	yok	JDD,HV GKD	Miyo.,JK	Febril nöbet öyküsü
09-38A JAE	25/14	<i>CSNK1D</i> <i>SCN1A</i>	yok	yok	yok	JDD	Miyo.,JK Abs.	Politerapi dirençli
07-28A JME	47/22	<i>SCN1A</i>	yok	yok	var	JDD	Miyo.,JK Abs.	
10-35A JME	33/13	<i>ATP1A2</i> <i>LRP1</i>	yok	yok	yok	JDD	Miyo.,JK	Politerapi
10-180 JAE	19/10	<i>CACNA1A</i>	var	var	var	JDD,HV	Miyo.,Abs.,JK	
10-24A JME	30/14	<i>CACNA1A</i> <i>CARF</i>	var	yok	yok	JDD,HV	Miyo.,JK Abs.	AEİ'siz gebelikte artan nöb.
07-105 JME	34/14	<i>CACNA1H</i>	yok	yok	var	JDD,FS	Miyo.,JK	Anoksik doğum öyküsü
10-16A EMA	28/14	<i>CACNA1H</i>	yok	var	var	JDD,FS,HV	Miyo.,JK Abs.	Tremor
10-55A JME	31/11	<i>CACNA1H</i> <i>JAG1</i>	yok	yok	yok	Normal	Miyo.,JK	Geçirilmiş S.S.S enfeksiyonu
09-49A JME	40/14	<i>PHACTR1</i>	yok	yok	var	JDD	Miyo.,JK	

09-53A JME	33/14	HJURP	yok	yok	yok	JDD,FS,GKD	Miyo.,JK	
10-169 JAE	34/9	TRPM8	yok	yok	var	JDD,FS,GKD	Miyo.,JK Abs.	Klinik FS
E10-97 JME	58/14	RNF213	yok	var	var	JDD	Miyo.,JK	AEİ'siz
10-13A JME	35/23	RNF213	yok	var	var	JDD	Miyo.,JK	kMRG'de NSHL
E06-43 JTK-İJE	42/32	RNF213	yok	yok	yok	Normal	JK	
09-102A JME	36/22	C3orf33	yok	yok	yok	JDD	Miyo.,JK	
10-09A JAE	30/11	IGSF9B	yok	yok	yok	JDD	Miyo.,JK Abs.	Ek focal bulgu politerapi
10-119A JTK-İJE	22/9	TTC21B	yok	yok	yok	JDD	JK	AEİ'siz

JDD: jeneralize diken-dalga; FS: fotosensitivite; HV: hiperventilasyon; GKD: göz kapama duyarlılığı; JME: juvenil miyoklonik epilepsi; JAE: juvenil absans epilepsi EMA: göz kapağı miyoklonili absans epilepsi; JK-İJE: sadece jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden idyopatik jeneralize epilepsi; NBY: nöbet başlama yaşı; kMRG: kranyal MR görüntüleme; NSHL: non-spesifik hiperintens lezyonlar; NT: nöbet tipleri. Miyo.: miyokloni; Abs.: absans; AEİ: anti-epileptik ilaç. **Koyu kırmızı ile belirtilen genler epilepsi ile, siyah ve koyu olarak belirtilen genler hem epilepsi hem de migrenle**, diğerleri ise migrenle ilişkilendirilmiş nadir varyantlardır.

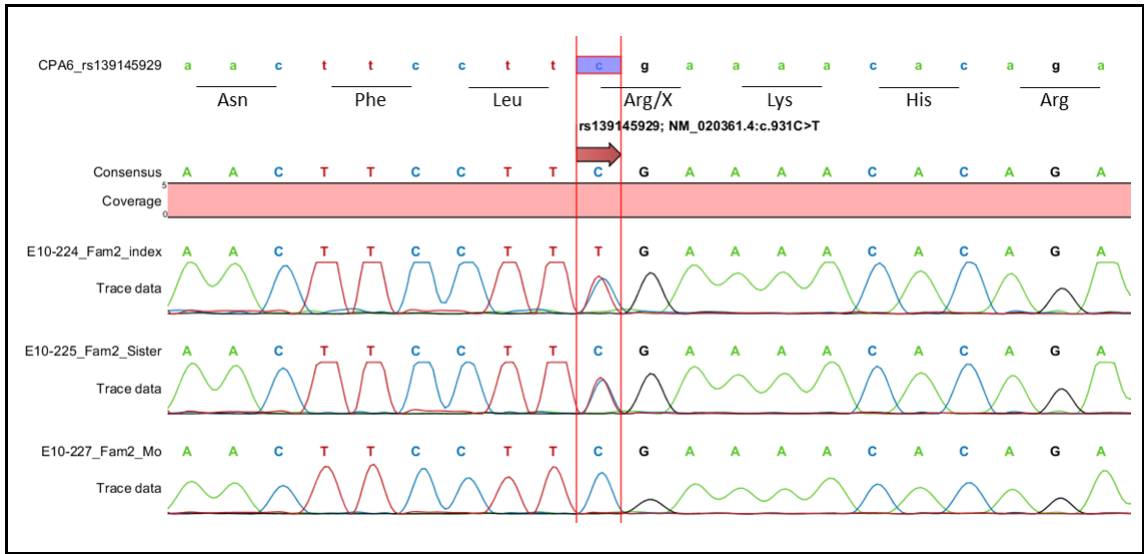
5.7.1. Nadir Varyant Saptanan Olgular ve Özellikleri

CPA6 ve KCNK18

Çalışma grubumuzda yer alan 27 yaşında, ailesinde akrabalık veya epilepsi öyküsü olmayan, ılımlı kognitif disfonksiyonu, olan JME tanılı bir erkek hastada (10-224), CPA6 geninde heterozigot formda, stop kodonda yer alan bir varyant (rs139145929: NM_020361.4:c.931C>T; p.(Arg311Ter)) saptandı ve Sanger sekanslama ile konfirme edildi. Ancak aynı varyant epilepsi öyküsü olmayan kız kardeşinde de saptandı (Şekil 5.1). On altı yaşında nöbetleri başlamış olan hastanın uzun süre bilgisayar veya televizyon karşında kalmayla tetiklenen nöbetleri mevcuttu.

LEV kullanan ve nöbet kontrolü sağlanmış olan hastanın EEG'sinde bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite ve FS mevcuttu.

CPA6 (karboksipeptidaz A6) varyantları daha önce febril nöbetler, temporal lob epilepsisi ve JME'de gösterilmiştir (Salzmann 2012; Sapio 2015). Biz de JME'li olgumuzda saptadığımız, toplumda nadir de olsa bildirilmiş olan CPA6 varyantının varlığını vurgulamak ve bu genin aday bir JME geni olarak önemine dikkat çekmek istedik.



Şekil 5-1: CPA6 varyantı saptanan olgu 10-224 ve ailesinin Sanger dizilemesi.

İlk örnek dizi konsensusa, altındaki olguya, onun altındaki kızkardeşine ve en alttaki anneye ait dizilerdir. Değişlik annede yokken kızkardeşte de görülmektedir ve çalışmaya katılmayan babaya ait olduğu düşünülmektedir.

Bu hastada aynı zamanda heterozigot *KCNK18* varyantı da (rs541915908: NM_181840.1:c.361dup; p.(Tyr121LeufsTer44)) saptandı. Bu gen tarafından kodlanan *TRESK* (potasyum kanalı) mutasyonu, iyon kanalı ve homeostazı etkileyerek daha önce auralı migrende bildirilmiştir (Lafreniere ve ark. 2010). İlginç olarak bizim hastamızda migren öyküsü yoktu, ancak hastanın yaşı nedeniyle migren tanısının daha sonra ortaya çıkma olasılığının ekarte edilemeyeceği düşünüldü. Bu varyantın özelliği kriterlerimize göre “olasılıkla patojenik” olarak gruplanmıştı.

EFHC1, KCNK18, PCDH7 ve NRP1

Çalışmamızda 28 yaşında, ailesinde akrabalık veya epilepsi öyküsü olmayan JME tanılı bir erkek hastada (09-105A), *EFHC1* geninde heterozigot formda, missens (rs137852776: NM_018100.3:c.685T>C; p.(Phe229Leu)) bir varyant saptadık. Onsekiz yaşında nöbetleri başlamış olan hastanın uykusuzlukla tetiklenen miyoklonik ve JTK nöbetleri mevcuttu. VPA kullanan hastanın nöbetleri remisyondaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite vardı. *EFHC1* varyantları daha önce JME ve JAE’de tanımlanmıştır (Zifkin ve ark. 2005; von Podewils ve ark. 2015). Türkiye’den bildirilen ilk *EFHC1* varyantı saptanan bu olgu daha önce merkezimizden yapılan bir çalışmayla da bildirilmişti (Bekdik Şirinocak ve ark. 2019). Çalışmamızda saptanan bu varyasyonun gnomAD veri tabanında (<http://gnomad.broadinstitute.org>) %0,1-0,8 arası değişen sıklıklarla, farklı popülasyonlardan kontrol bireylerinde bulunduğu bildirilmiştir. Daha önce yapılan aile segregasyon çalışmalarında bu varyasyonun fenotip penetransının tam olmadığı gösterilmiş, yani sağlıklı aile üyelerinin de bu varyasyonu taşıyabildiği saptanmıştır (Suzuki ve ark. 2004). Uzun takipte kötü klinik prognoz açısından prediktif etkisi olduğu bilinen F229L varyantının, JME’nin bazı özellikleriyle (PPR varlığı, bilateral miyoklonik nöbetlerin öncülük ettiği JTKN, bilateral miyoklonik nöbet serileri ve ÇAE/JAE ilişkili başlangıç öyküsü gibi) ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Ancak *EFHC1* varyantlarının JME’nin fenotipik değişkenliğine katkısını belirlemeyi ve ardışık 41 olgu içeren JME’li bir hasta kohortunda uzun dönem nöbet prognoz belirleyicilerinin etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada F229L varyantına sahip bireylerde bu özellikler gözlenmemiştir (von Podewils ve ark. 2015). Aynı çalışmada JTKN’lerin eşlik ettiği JME’de, F229L varlığının, uzun süreli JTKN remisyonu açısından negatif prediktif değeri olduğu belirtilmektedir (von Podewils ve ark. 2015).

Bu olguda da aynı zamanda yine *KCNK18* geninde heterozigot formda (rs541915908: NM_181840.1:c.361dup; p.(Tyr121LeufsTer44)) missens ve muhtemel patojenik olarak gruplanan bir varyant saptadık. Bu hastanın da ailesinde migren öyküsü vardı fakat kendisinin henüz 28 yaşında migreni yoktu. Bu gende “muhtemel patojenik varyant” saptanan her iki olgunun da erkek olmasının; migren başlangıcı açısından cinsiyete dair bilinmeyen nedenlerle koruyucu etkide olmuş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 53 yaşında, ailesinde akrabalık veya epilepsi öyküsü olmayan, JME tanılı bir diğer kadın hastada (10-87A), *EFHC1* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant (rs546262142: NM_018100.3:c.1147C>T; p.Pro383Ser) saptadık. Bu varyant daha önce gnomAD veri tabanında (<http://gnomad.broadinstitute.org>) 7 allelde bildirilmiş. On yaşında başlayan nöbetleri olan, 10 sene önce dirençli JME tanısı almış olan hasta politerapi altında remisyundaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite vardı. Kranyal MRG’de serebellar atrofi mevcuttu. Ailesinde ve kendisinde migren öyküsü yoktu.

Yine üçüncü bir hastamızda da *EFHC1* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant (rs139197513: NM_018100.3:c.661C>T; p.Arg221Cys) saptadık. Bu varyant da daha önce gnomAD veri tabanında (<http://gnomad.broadinstitute.org>) görece sık olarak 223 allelde bildirilmiştir. Bu hasta da 26 yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JME tanılı bir erkek hastaydı (10-110A). On beş yaşında nöbetleri başlamış olan hasta VPA tedavisi almaktaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite ve FS mevcuttu.

Aynı hastada *PCDH7* (protokadherin 7) geninde, heterozigot formda, (XM_005248163.1:c.3011C>G; p.Thr1004Ser) missens bir varyant ve *NRP1* (nörofilin 1) geninde, heterozigot formda (NM_003873.5:c.871A>G;p.Ile291Val), missens bir varyant daha saptandı. Literatürde *NRP1* migrenle (Gormley ve ark. 2016), *PCDH7* ise jeneralize epilepsiyle ilişkilendirilmişti (4q15.1 lokusunda) (ILAE Consortium 2014; 2018). Fakat bu hastanın da ailesinde ve kendisinde henüz migren öyküsü yoktu.

Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü (National Human Genome Research Institute -NHGRI-) (MacArthur ve ark. 2014) ve ACMG (Richards ve ark. 2015) kılavuzlarında ele alındığı şekilde, *EFHC1* mutasyonları, nöronal göç defektine bağlı olarak, aşırı büyümüş sinapslar ve dendritlerde R tipi VDCC16 (voltaj bağımlı kalsiyum kanalı) ve TRPM2’de (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2) kalsiyum akımını bozan ilk iyon kanalı dışı mikrotübül assosiye proteindir (MAP). Bu durumun JME’de miyoklonik ve JTK nöbetleri ve daha önce saptanmış ve tartışmalı boyutları olan “mikrodisgenezis” nöropatolojisini açıkladığı düşünülmektedir (Bailey ve ark. 2017). Bailey ve ark. (2017) 54 *EFHC1* varyantını tekrar analiz ederek, patojenite açısından sınıflandırmış ve 9 patojenik, 14 muhtemel patojenik, 20 klinik önemi bilinmeyen, 9 iyi huylu ve 2 muhtemelen iyi huylu varyant varlığını (ACMG

klavuzuna göre) bildirmişlerdir. Bizim saptadığımız varyantlar da buna göre iyi huylu/muhtemelen iyi huylu ve klinik önemi bilinmeyen varyantlardı (Tablo 4.8). *EFHC1*'in “patojenik” ve “muhtemel patojenik” varyantları JME’de beyaz ırkta %3 ve siyah ırkta ise %8 oranındadır (Bailey ve ark. 2017).

Çalışmamızda elde edilen WES verilerimiz *EFHC1* geninin popülasyonumuzda önemli bir JME yatkınlık geni olduğuna ve 3/30 oranında JME ile ilişkili olduğuna dikkat çekmektedir.

Öte yandan bir olguda birden çok nadir varyantın izlenebilmesi ve migren aday genlerinin migreni olmayan bireylerde de saptanabilmesi de dikkat çekici verilerdir.

HEATR3 ve TREX-1

Hasta grubumuzda 39 yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JAE tanılı bir kadın hastada (11-118), *HEATR3* geninde homozigot formda, kırılma bölgesinde (rs148277103: NM_182922.2:c.1923A>T;p.(Ile641=)) ve missens (rs141326733: NM_182922.2:c.1924C>A;p.(Arg642Ser)) varyantlar saptadık. Yedi yaşında nöbetleri başlamış olan hastanın, güneş-parlak ışık, uykusuzluk, stres ve yorgunlukla tetiklenen nöbetleri mevcuttu. Öyküden şüpheli absans statusu izlenimi alınmaktaydı. LEV kullanmakta olan hastanın absans nöbetleri devam etmekteydi. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite (Şekil 5.2) ve HV duyarlılığı (Şekil 5.3) mevcuttu. Hastanın ailesinde ve kendisinde aurasız migren öyküsü vardı. Güneş ve parlak ışık ile tetiklenen migren atakları tariflemekteydi. Bu gen daha önce tüm epilepsi tipleri için 16q12.2’de lokusunda novel (rs46838568(A)) olarak gösterilmiş ve Crohn hastalığı ile ilişkilendirilmişti (Zhang ve ark. 2013; ILAE Consortium 2018). Fakat daha önce migrenle ilişkili olarak bildirilmediği için bu hastayı vurgulamak istedik.

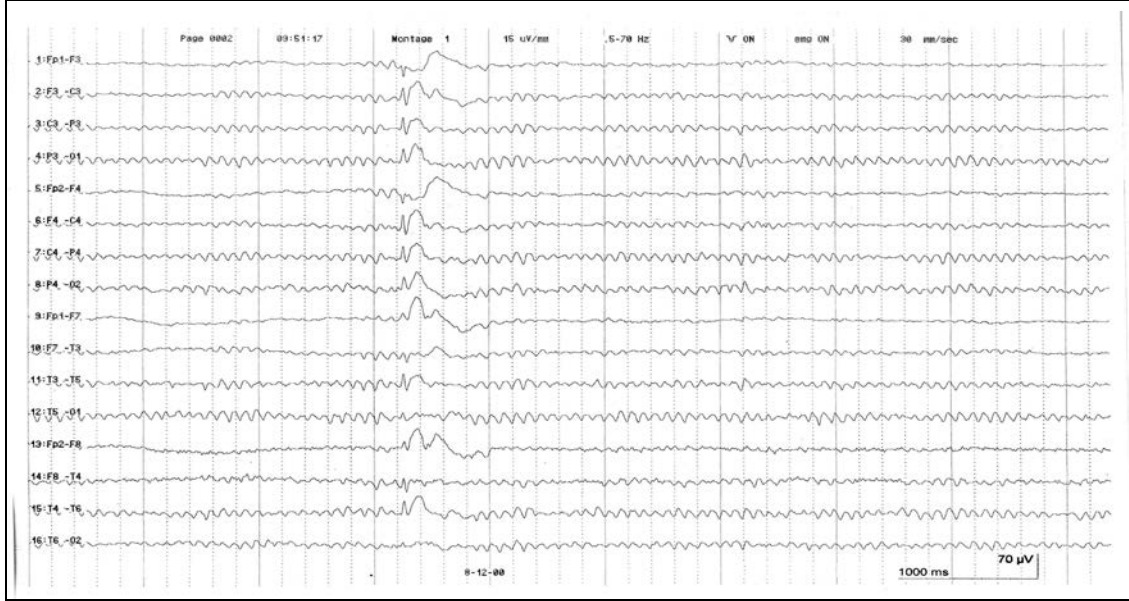
Aynı zamanda çalışma grubumuzda 34 yaşında, anne-babada akrabalık ve ailesinde epilepsi öyküsü olan, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi tanılı bir kadın hastada (12-120), *HEATR3* geninde (rs149086832: NM_182922.2:c.1894G>C; p.(Glu632Gln)) heterozigot formda, missens bir varyant saptadık. İlk hasta gibi güneş ve parlak ışıkla tetiklenen nöbetleri olan hastanın, EEG’de FS, HV ve GK duyarlılıkları mevcuttu. Bu hastanın da ailesinde migren öyküsü vardı fakat kendisinin şu an migreni yoktu.

tetiklenen nöbetleri vardı, LTG tedavisi altında klinik remisyondaydı. Özgeçmişinde primer enürezis nokturna, insülin direnci ve polikistik over sendromu öyküsü vardı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite ve HV duyarlılığı vardı. Kranyal MRG incelemesinde özellik yoktu. *PRRT2* gen mutasyonları PKD/IC, BFIS ve FHM ile ilişkilendirilmiştir (Riant ve ark. 2012). Migreni olan hastada görülen bu gen epilepsi ile de ilişkili olabilir ancak daha önce JAE sendromunda bildirilmemiştir.

Aynı hastada *NOTCH3* geninde heterozigot formda, kırılma bölgesinde; intronda bir varyant (NM_000435.2:c.3837+3A>T) saptadık. *NOTCH3* bilindiği gibi CADASIL ile ilişkilendirilmiş bir gendir (Joutel ve ark. 1996) ve migren bu tabloda çok sık görülmekte hatta başlangıç belirtisi olabilmektedir. Bunun yanısıra erken başlangıçlı arteriopati ve kaviter lökoensefalopati (Pippucci ve ark. 2015), infantil miyofibromatizis ve lateral meningosel sendromu (Lehman sendromu) (Martignetti ve ark. 2013) ile ilişkilendirilen *NOTCH3* varyantları da bildirilmiştir. Bizim hastamızın ise sadece migreni vardı. Biz de İJE ve migrenli olan bu olguda nadir görülen ve daha önce İJE veya epilepsi ile birlikteliğinden bahsedilmeyen *PRRT2* ve *NOTCH3* genlerinde saptadığımız varyantları vurgulamayı uygun bulduk.

Hastalarımızdan 21 yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, kendisi bu açıdan normal olup anne ve babasının işitme ve konuşma engelli olduğu öğrenilen, JAE tanılı bir erkek hastada (09-57A), *NOTCH4* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant saptadık (rs819257: NM_004557.3:c.3344C>A; p.(Ala1115Asp)). On yaşında nöbetleri başlamış olan hasta, politerapi altında remisyondaydı. Absans ve JK tarzında nöbetleri olan hasta fokal aura da tariflemekteydi. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite, FS, HV ve GK duyarlılığı mevcuttu. Kranyal MRG incelemesinde T2/FLAIR sekanslarında non-spesifik hiperintens lezyonlar vardı. Ailesinde veya kendisinde migren öyküsü yoktu.

Başka bir hastamızda da yine *NOTCH4* geninde, heterozigot formda ve missens bir varyant daha (rs537162517: NM_004557.3:c.3109G>A; p.(Gly1037Arg)) saptadık. Bu hasta 49 yaşında, anne-baba akrabalığı olan, ailesinde epilepsi öyküsü olmayan, JME tanılı bir erkek hastaydı (09-108A). On yedi yaşında nöbetleri başlamış olan hasta, VPA tedavisi altında remisyondaydı. EEG’de bilateral simetrik epileptiform aktivite, HV ve GK duyarlılığı mevcuttu (Şekil 5.4). Bu hastanın da ailesinde ve kendisinde migren öyküsü yoktu.



Şekil 5-4: Olgu 09-108A EEG örneği

Hemisfer ön yarılarında belirgin, 0,5 saniye süreli, bilateral simetrik, düşük amplitüdlü jeneralize diken ve yavaş dalga aktivitesi.

NOTCH4, *NOTCH* sinyallerine aracılık eden bir reseptör görevindedir, endotelial hücre gelişimi sırasında vaskülarizasyonu regüle eder. Daha önce onkogen olarak (meme kanseri, melanom, hepatik kanserler), beyin arteriovenöz malformasyonlarında ve migrenle ilişkili olarak nadir bildirilen genlerdendir (Gormley ve ark. 2016). Bizim hastalarımızda migren öyküsü yoktu, fakat bir hastamızın kranyal MRG incelemesinde T2/FLAIR sekansında hiperintens nonspesifik sinyal değişiklikleri vardı. Bu durumun endotelial hücre vaskülarizasyon bozukluğuyla ilişkilendirilebileceği ve migrende sık bildirilen nonspesifik MRG beyaz madde özelliklerinin altında yatan genetik nedenlerden olabileceği speküle edildi.

Konjenital bozukluklardaki birçok *NOTCH* mutasyonunun bir ebeveynin germ hücrelerinde meydana gelen de novo mutasyonlar olması, hastaların büyük bir kısmının her iki ebeveynde de ortaya çıkmayan genetik bir bozukluğa sahip olacağı anlamına gelmektedir. Bu durum da bu tür hastalıklar için tanı koymak zorluğunu açıklamaktadır (Mašek ve Andersson 2017).

CACNA1A (FHM1), ATP1A2 (FHM2), SCN1A (FHM3), CSNK1D ve LRP1

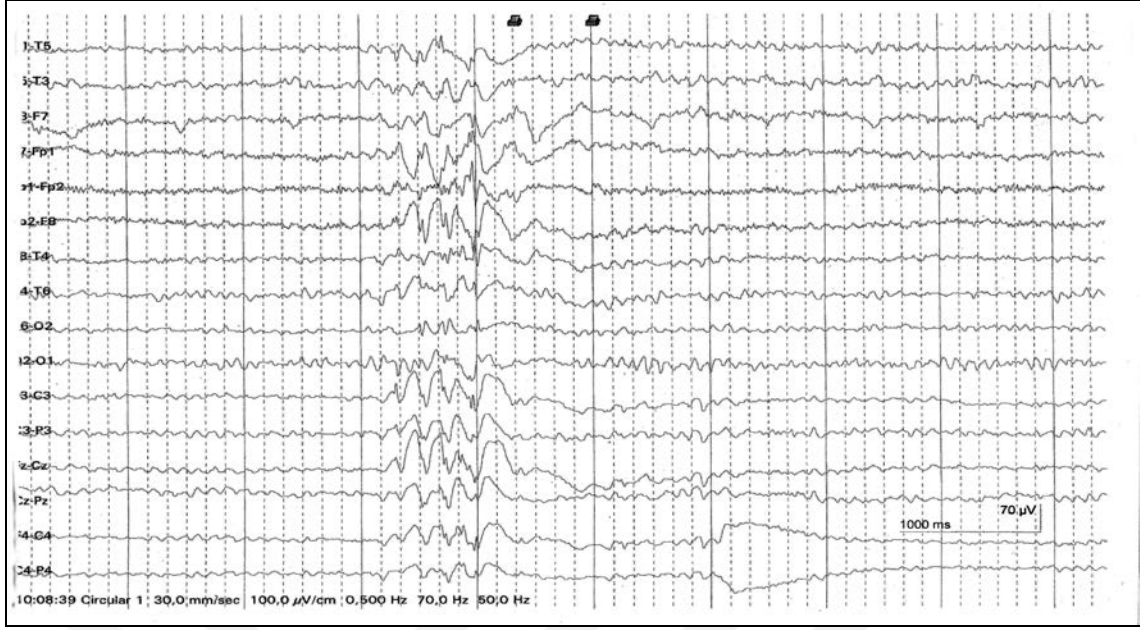
Çalışma grubumuzda, 25 yaşında, ailede epilepsi veya akrabalık öyküsü olmayan, JAE tanılı kadın hastada (09-38A), *CSNK1D* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant (rs1394868634: XM_005256336.1:c.676G>A; p.(Glu226Lys))

saptandı. Ondört yaşında nöbetleri başlamış olan hastanın absans, miyokloni ve JTKN tarzında nöbetleri devam etmekteydi. Politerapi altında hastanın EEG'sinde simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. *CSNK1D* geni daha önce FASPS ve auralı migren fenotipiyle ilişkilendirilmiştir (Xu ve ark. 2005). Fakat İJE'de bildirilmediğinden bizim hasta grubumuzda saptandığını vurgulamak istedik.

Aynı hastada *SCN1A* geninde, heterozigot formda, sinonim bir varyant da (NM_001202435.1:c.6009T>C; p.(Asp2003=)) saptadık. Bu genin de jeneralize epilepsi, febril-plus nöbetler, erken infantil epileptik ensefalopatiler ve FHM (*FHM3*) ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (Dichgans ve ark. 2005). Fakat bizim hastamızda veya ailesinde migren öyküsü yoktu. Bu hastada da yaşı nedeniyle migren tanısının daha sonra ortaya çıkma olasılığının ekarte edilemeyeceği düşünüldü.

Hastalarımızdan 47 yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JME tanılı bir erkek hastada da (07-28A) *SCN1A* geninde, heterozigot formda, kırılma bölgesinde; intronda bir varyant (NM_001202435.1:c.3550+8A>G) saptadık. Yirmi iki yaşında nöbetleri başlamış olan hasta, VPA tedavisi altında klinik olarak remisyundaydı. EEG'de bilateral simetrik epileptiform aktivite mevcuttu (Şekil 5.5). Hastamızda ve ailesinde migren öyküsü yoktu.

Bir diğer 33 yaşında, ailesinde epilepsi ve akrabalık öyküsü olmayan, JME'li bir kadın hastada (10-35A) *ATP1A2* geninde, heterozigot formda, kırılma bölgesinde; intronda (rs755887737: NM_000702.3:c.2840+3G>A) bir varyant saptadık. On iki yaşında nöbetleri başlayan hasta, politerapi altında remisyundaydı. EEG'de simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. *ATP1A2* geni FHM'de (*FHM2*) ve farklı epilepsi tipleri ve febril nöbetlerde kısıtlı veriyle bildirilmiştir (De Fusco ve ark. 2003). Aynı hastada *LRP1* geninde, heterozigot formda (NM_002332.2:c.6187-4G>A) kırılma bölgesinde; intronik bir varyant saptadık. *LRP1* geni de glutamaterjik nörotransmisyonla migrenle ilişkisi gösterilmiş olan genlerdendir (Tolner ve ark. 2015). Bizim hastamızda ise migren öyküsü ve ailede migren öyküsü yoktu.



Şekil 5-5: Olgu 07-28A EEG örneği

Hemisfer ön yarılarında belirgin, 0,5-1 sn süreli, 4-5 Hz, jeneralize diken ve yavaş dalga aktivitesi.

On dokuz yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JAE tanılı bir kadın hastada (10-180) *CACNA1A* geninde çerçeve içi delesyon şeklinde (rs878928228: NM_023035.2:c.6674_6676del; p.His2225del) bir varyant saptandı. On yaşında absans ve JK tarzında nöbetleri başlayan hasta LEV tedavisi almaktaydı, nöbetleri güneş-parlak ışık ve uykusuzlukla devam etmekteydi. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite ve HV duyarlılığı mevcuttu. Ailesinde ve kendisinde aurasız migren öyküsü vardı.

CACNA1A geninin FHM, epizodik ataksi, spinocerebellar ataksi, erken infantil epileptik ensefalopatiyle ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Ophoff ve ark. 1996, Chioza ve ark. 2001). Son yıllarda yapılan bir çalışmada da *CACNA1A* geni ile ilişkili olarak ortaya çıkabilen 4 fenotipin de (auralı/aurasız migren, FHM, sporadik HM ve epizodik ataksi tip 2) aynı hastalık spektrumunun bir parçası olarak düşünülmesi gerektiği ve bu hastalık grubu için genetik ve allelik heterojenite ile aile içi/aileler arası klinik değişkenliğin de akılda tutulması gerekliliği vurgulanmıştır (Grieco ve ark. 2018).

Ailesinde hem epilepsi hem de migren öyküsü olan, İJE ve migrenli olan bu olguyu da “epilepsi ve migren komorbiditesi” açısından bildirilen nadir bir varyant saptandığı için vurgulamak istedik.

CARF ve CACNA1A (FHM1)

Çalışmamızda 30 yaşında, ailesinde akrabalık veya epilepsi öyküsü olmayan, JME tanılı bir kadın hastada (10-24A), *CARF* geninde heterozigot formda, kırılma bölgesinde ve intronda bir varyant (NM_001104586.1:c.428-3A>G) saptadık. On dört yaşında, miyokloni, absans ve JTK tarzında nöbetleri başlamış olan hasta ilaç tedavisi almıyordu. Güneş-parlak ışık, uykusuzluk ve yorgunlukla tetiklenen nöbetleri olan hasta klinik olarak remisyondaydı. Gebelik döneminde miyokloni ve absans nöbetlerinde belirgin artma tariflemiş olan hastanın EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite ve HV duyarlılığı mevcuttu. Migren öyküsü vardı. *CARF* geni de migrenle ilişkilendirilmiş nadir genlerdendir (Gormley ve ark. 2016).

Aynı hastada yine *CACNA1A* geninde çerçeve içi delesyon şeklinde (rs878928228: NM_023035.2:c.6674_6676del; p.His2225del) bir varyant saptandı. Bu genin daha önce FHM ve bunun yanı sıra auralı/aurasız migren, sporadik HM ve epizodik ataksi tip 2 ile de ilişkilendirildiğinden yukarda bahsedilmişti (Ophoff ve ark. 1996; Grieco ve ark. 2018). Hastanın ailesinde migren öyküsü yoktu.

Debiais ve ark. (2009) uzamış HM atağı, bilinç bozukluğu ve ateş yüksekliği olan genç, hamile bir kadın hastada *CACNA1A*’da *S218L* varyantı saptadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar daha önce bu varyantın FHM’de minor kafa travması sonrası serebral ödem ve koma tablosuyla ilişkilendirildiğini belirtirken, kendi olgularında bu nadir varyantın HM ve epilepsi fenotipiyle ortaya çıktığını vurgulamışlardır. Gebelikte HM ataklarının, özellikle 3. trimesterde ortaya çıkabileceği ve bunun da artmış santral nöronal hiperekstabilite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gonzalez-Alegre ve Tippin 2003). Nörojenik ve vasküler mekanizmalarla açıklanmaya çalışılan FHM’de, HM atağı (sol hemiparezi ile prezente) olan gebe bir hastada yapılan bir çalışmada araştırmacılar, normal kMRG (DWI) varlığında, SPECT’de jeneralize fakat asimetrik hipoperfüzyon ve semptomatik hemisferde tek taraflı EEG değişikliklerinin varlığını bildirmişlerdir. Bu durumda da nörolojik defisitinin FHM’de iskemiden çok kortikal yayılan depresyona bağlı olabileceğini speküle etmişlerdir (Gonzalez-Alegre ve Tippin 2003). Bizim hastamızın da gebelikte nöbet sıklığında artış olması, bu varyantın da gebelikte artmış nöbet progresyonuyla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Biz de migrenle ilişkilendirilen nadir genleri saptadığımız ve ailesinde epilepsi veya migren öyküsü olmayan, “JME ve migrenli” olan bu olgumuzu vurgulamak istedik.

CACNA1H ve JAG1

Hastalarımızdan 34 yaşında, ailesinde epilepsi ve anne-baba akrabalığı olan, JME tanılı bir erkek hastada (07-105), *CACNA1H* geninde heterozigot formda, kırılma bölgesinde; intronik (rs367549572: XM_005255655.1:c.2789+8C>A) bir varyant saptadık. On dört yaşında nöbetleri başlamış olan hastanın, güneş-parlak ışık, stres ve yorgunlukla tetiklenen miyokloni ve JTKN tarzında nöbetleri vardı. VPA tedavisi altında klinik olarak remisyondaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite ve FS mevcuttu. Migreni ise yoktu. *CACNA1H* daha önce (Becker ve ark. 2017) İJE’de nadir olarak bildirilmişti. Bizde nadir bir varyant olarak popülasyonumuzda ilk kez görüldüğünü bu olguda vurgulamak istedik.

Çalışmamızda 28 yaşında, ailesinde akrabalık ve epilepsi öyküsü olan, göz kapağı miyoklonili absans epilepsi tanılı bir kadın hastada da (10-16A), *CACNA1H* geninde, heterozigot formda, “splice acceptor” bir varyant (rs1369546813: XM_005255655.1:c.3846-1G>C ve kırılma bölgesinde ve missens bir varyant XM_005255655.1:c.3848T>C: p.Phe1283Ser) saptadık. On dört yaşında, miyokloni, absans ve JTK nöbetleri başlamış olan hasta LEV tedavisi altında remisyondaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite, FS ve HV duyarlılığı mevcuttu. Hastanın ailesinde veya kendisinde migren öyküsü yoktu.

Üçüncü hastada da *CACNA1H*, heterozigot formda, missens bir varyant (rs1224150961: XM_005255655.1:c.2065C>G; p.Pro689Ala) saptadık. Bu hasta 31 yaşında, ailesinde akrabalık öyküsü olan, JME tanılı bir erkek hastaydı (10-55A). On bir yaşında nöbetleri başlamış olan hasta, VPA tedavisi ile remisyondaydı. Kliniğimizde yapılmış olan tedavi altındaki EEG incelemesi normaldi. Aynı hastada daha önce migrenle ilişkilendirilmiş olan *JAG1* geninde heterozigot formda, missens bir varyant da (NM_000214.2:c.2190G>T; p.Met730Ile) saptadık (Gormley ve ark. 2016). Ancak hastanın migren öyküsü yoktu.

İJE hastalarında multi-gen panel testi uygulanarak, 51 sporadik, 6 aile üyesi olmak üzere toplam 57 Kore’li hastanın alındığı bir çalışmada, 16 gende 3 patolojik ve 19 muhtemel patolojik varyant bulunmuş ve en sık gözlenen genin ise *CACNA1H*

olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada İJE sendromlarında (JME, JAE ve sadece JK ile giden İJE) voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalı genlerinden *CACNA1A* ve *CACNA1G*'nin de oldukça sık gözlemlendiği ve bu genlerin İJE sendromlarıyla özellikle de JAE ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (Lee ve ark. 2018).

Bulgularımız Türk popülasyonunda *CACNA1H* nadir varyantlarının 3 hastada JME/İJE fenotipiyle ilişkili olarak ilk kez saptanması açısından önemlidir.

PHACTR1

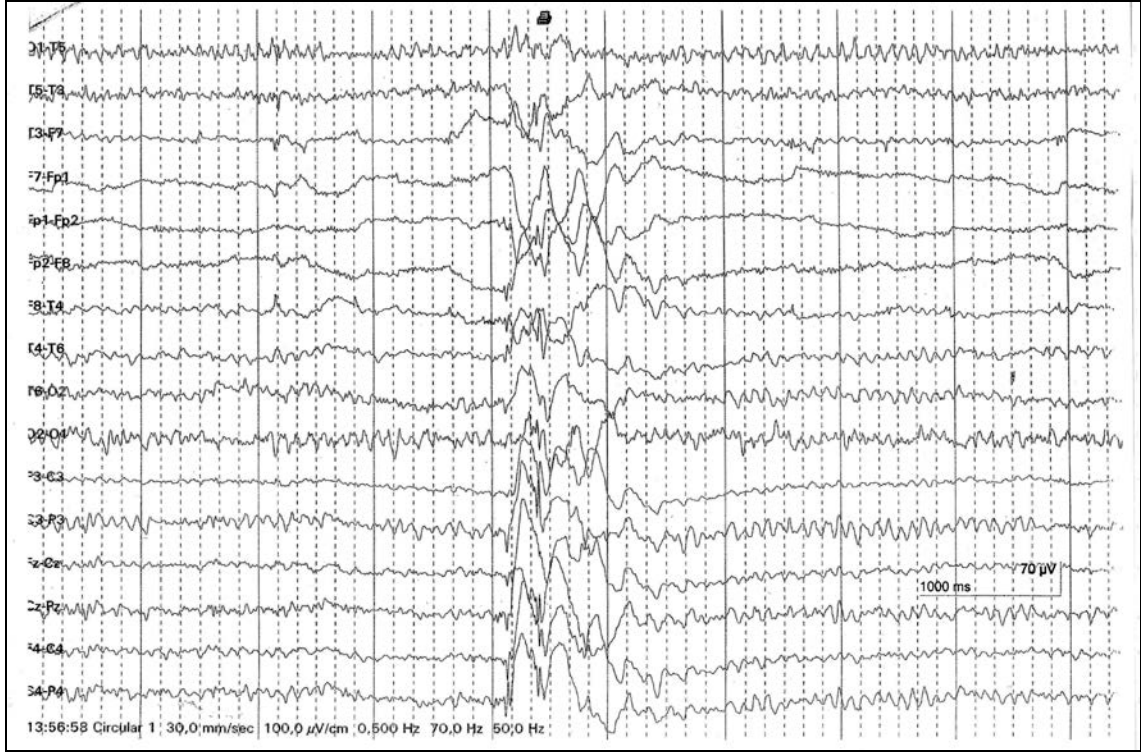
Kırk yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JME tanılı bir kadın hastada (09-49A), *PHACTR1* geninde (fosfataz ve aktin regülatörü) homozigot formda, missens bir varyant (NM_001322314.1:c.1126C>T;p.(His376Tyr)) saptadık. Ondört yaşında nöbetleri başlamış olan hasta VPA altında klinik olarak remisyondaydı. EEG'de simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. *PHACTR1*, beyin gelişimi sırasında kortikal nöronlarda eksprese edilir, pre ve postsinaptik bölgelerde oldukça yüksek yoğunlukta bulunur, sinaptik aktivitede önemli bir rol oynar (Ito H ve ark. 2018). Epileptik ensefalopati (Hamada ve ark. 2018) ve aurasız migrenle (Freilinger ve ark. 2012) ilişkilendirilen bir gen olmakta birlikte, bizim hastamızda ve ailesinde migren öyküsü yoktu. Bu nadir varyantı da daha önce İJE ile birlikteliği bildirilmemiş olması nedeniyle vurgulamayı uygun bulduk.

HJURP ve TRPM8

Çalışma grubumuzda, 33 yaşında, ailesinde epilepsi ve anne-babada akrabalık öyküsü olan, JME tanılı bir kadın hastada (09-53A), *HJURP* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant (NM_018410.3:c.8G>A; p.(Gly3Asp)) saptadık. Ondört yaşında nöbetleri başlamış olan hasta VPA tedavisi altındaydı. EEG'de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite, FS ve GK duyarlılığı mevcuttu (Şekil 5.6). *HJURP* migrenle ilişkilendirilmiş nadir bir gendir (Gormley ve ark. 2016). Bizim hastamızda ise ailesinde ve kendisinde migren öyküsü yoktu. Literatürde daha önce nadiren kolon kanseriyle ilişkili olarak bildirilen (Nye ve ark. 2018) bu genin epilepside bildirilmemiş olması nedeniyle bu olguya dikkat çekmek istedik.

Hastalarımızdan 34 yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JME tanılı bir kadın hastada (10-169) ise *TRPM8* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant (NM_024080.4:c.1949C>T; p.(Ala650Val)) saptadık. Dokuz yaşında nöbetleri başlamış

olan hasta VPA tedavisi altında klinik olarak remisyondaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite, FS ve GK duyarlılığı mevcuttu. *TRPM8* migrenle ilişkilendirilmiş ve ağrı duyarlılığında rolü olan bir gendir (Tolner ve ark. 2015). Bizim olgumuzun ailesinde veya kendisinde migren öyküsü yoktu.



Şekil 5-6: Olgu 09-53A EEG örneği

Hemisfer ön yarılarında daha yüksek amplitüdü, 1 sn süreli, 3-3,5 Hz, jeneralize diken ve yavaş dalga aktivitesi.

RNF213

Hastalarımızdan 58 yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JME tanılı bir kadın hastada (E10-97), *RNF213* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant (COSM4747518: M_001256071.2:c.8441C>A; p.(Thr2814Asn)) saptadık. On dört yaşında nöbetleri başlamış olan, güneş-parlak ışık, stres ve yorgunlukla tetiklenen nöbet öyküleri olan hasta ilaçsız olarak klinik remisyondaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. *RNF213* geni migren dışında, Moya Moya gibi intrakranyal arter hastalıkları ve intrakranyal anevrizmalarla ilişkilendirilmiştir (Gormley ve ark. 2016). Ailesinde migren öyküsü olan hastanın migreni ve bilinen bir arter hastalığı ve semptomu yoktu.

İkinci bir hastamızda da *RNF213* geninde, heterozigot formda, missens başka bir varyant ((NM_001256071.2:c.15326T>C; p.(Leu5109Pro)) saptadık. O da 35 yaşında, ailesinde epilepsi öyküsü olan, JME tanılı bir kadın hastaydı (10-13A). EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. Kranyal MRG’de T2/FLAIR sekanslarında ilginç olarak non-spesifik hiperintens lezyonlar vardı. LTG ile klinik remisyonda olan hastanın ailesinde migren öyküsü vardı fakat kendisinin migreni yoktu.

Üçüncü hastada da *RNF213* geninde, heterozigot formda, missens başka bir varyant (rs1034490653: NM_001256071.2:c.13310G>A; p.(Ser4437Asn)) saptadık. Bu hasta ise 42 yaşında, sadece JTKN öyküleri olan ve migreni olmayan bir hastaydı (E06-43). Ailesinde de epilepsi veya migren öyküsü yoktu.

İJE’li ve migrensiz olan üç hastayı daha önce epilepsi ile ilişkilendirilmemiş olan *RNF213* geninde nadir varyantlar saptandığı için vurgulamayı uygun bulduk.

C3orf33

Hasta grubumuzda 36 yaşında, ailesinde epilepsi veya akrabalık öyküsü olmayan, JME tanılı bir erkek hastada (09-102A) *C3orf33* geninde, heterozigot formda, “splice-acceptor” bir varyant (rs 201555682: NM_001308229.1:c.175-2A>G) saptadık. Yirmi iki yaşında nöbetleri başlamış olan hasta VPA tedavisi altında klinik olarak remisyundaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. Ailesinde ve kendisinde migren öyküsü yoktu. *C3orf33* geni daha önce 3q25.31 lokusunda ve fokal hipokampal skleroz ile ilişkilendirilmiş nadir bir gen olmakla birlikte hakkında çok fazla veri bulunmamaktadır (ILAE Consortium 2018). Nadir bir varyant olarak bu olguda saptandığını vurgulamak istedik.

IGSF9B

Çalışmamızda 30 yaşında, ailesinde epilepsi veya akrabalık öyküsü olmayan, JAE epilepsi tanılı bir kadın hastada (10-09A), *IGSF9B* geninde, heterozigot formda, missens (rs1373795982: NM_001277285.1:c.3274C>G; p.(Pro1092Ala)) bir varyant saptadık. On iki yaşında nöbet öyküleri başlamış olan hastanın, politerapi altında olmasına rağmen nöbetleri devam etmekteydi. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. *IGSF9B* de daha önce migrenle ilişkilendirilen nadir genlerdendir (Gormley ve ark. 2016). Fakat bizim olgumuzun kendisinde veya ailesinde migren öyküsü yoktu. Öte yandan JAE tablosunun görece dirençli seyretmesi dikkat

çekici bulundu. GABAerjik internöronlarda eksprese edilen bu genin (özellikle de sıçanlarda hipokampal ve kortikal internöronlarda elde edilmiş) internöronlardaki inhibitör sinapsların gelişiminde rol oynadığı düşünüldüğünde, gendeki varyasyonla inhibisyonun etkilenmesi sonucunda hipotetik olarak dirençli epilepsinin ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü (Gormley ve ark. 2016).

TTC21B

Çalışmamızda 22 yaşında, ailesinde akrabalık veya epilepsi öyküsü olmayan, İJE tanılı erkek hastada (10-119A), *TTC21B* geninde, heterozigot formda, missens bir varyant (NM_024753.4:c.82G>A; p.Glu28Lys) saptandı. Dokuz yaşında nöbetleri başlamış olan hastanın, güneş ve parlak ışıkla tetiklenen, JTK ve geri planda miyokloni tarzında nöbetleri vardı, ilaçsız remisyondaydı. EEG’de bilateral simetrik jeneralize epileptiform aktivite mevcuttu. Ailesinde ve kendisinde migren öyküsü yoktu. *TTC21B* geni de daha önce 2q24.3 lokusunda jeneralize epilepsi ile ilişkilendirilmiş nadir bir varyant olduğu için bizim olgumuzda da bulunduğunu vurgulamak istedik (ILAE Consortium 2018). Bu genin farklı varyantları fokal epilepsi ve tüm epilepsi tipleri ile de nadir olarak ilişkilendirilmiş (ILAE Consortium 2014; 2018) ve mutasyonlarında ön beyin gelişiminde bozulmanın olduğu bildirilmiştir (Snedeker ve ark. 2017).

Sonuç olarak, çalışmamızda JME ve migrenli hastalarda veya diğer İJE'li grupta daha önce migrenle ilişkilendirilmiş genlerdeki bazı nadir varyantları, migreni olmayan (henüz olmayan) 18 hastada saptadık (Tablo 5.1). Bu durum literatürde bildirilen migren varyantlarının penetransının düşük olmasına, çevresel faktörlerin, cinsiyetin ve diğer bilinmeyen faktörlerin etkisine veya yorum sorunlarına bağlı olabilir. Migrenin güçlü fenotipik heterojenitesi (migren atak sayısı ve sıklığı, tetikleyiciler ve eşlik eden nöropsikiyatrik komorbiditeler ya da epilepsi gibi eşlikçiler nedeniyle) herhangi bir genetik veya laboratuvar biyobelirteçi olmaması bu sorunu arttırmaktadır. Genetik çalışmalar için migrenin bu durumu hastaları katmanlaştırmayı ve sonuç olarak güçlü genotip-fenotip korelasyonlarını tanımlamayı zorlaştırmaktadır (Pellacani ve ark. 2016). Daha önce migrenlilerde yapılmış büyük aile ağaçlarındaki bağlantı analizleriyle ve 150'den fazla iyon taşıyıcı genlerin taranması ile (Nyholt ve ark. 2008), migrenin genetik temelini gerçek anlamda aydınlatmada büyük ölçüde başarısız olan çalışmaların varlığı bilinmektedir (de Vries ve ark. 2009). Bizim çalışmamızda buna destek niteliğinde bulgular sağlamıştır. Migreni olmayan fakat migren aday genlerini taşıyan İJE tanılı hasta grubumuzda bu genlerin migren kliniğini ortaya çıkarmamış olması, penetranslarının düşük olduğunu veya mevcut genlerin daha önce ilişkilendirilmeyen epilepsi de rol oynayabileceğini akla getirmiştir. Aynı zamanda migren insidansının en yüksek olarak kadınlarda 20-24 yaşlarında, erkeklerde ise 15-19 yaşları arasında olduğu ve ilk atakların %90'ının 40 yaşından önce gerçekleştiği bilindiğinden, bu hastalarda henüz migrenin ortaya çıkmamış olabileceği de düşünülebilir (Stewart ve ark 1991; 2008). Migrenin ortaya çıkmasında genetik yatkınlık temelinde çevresel faktörlerin etkisi de bilinmektedir.

Benzer şekilde, üç ana FHM geninin sıradan aurasız migren hastalarında test edilmesi, toplumda sık görülen migren formlarına bu genlerin katkısını desteklememiştir (Eising ve ark. 2013). Biz de çalışmamızda İJE'li ve migreni olmayan hastalarda (Tablo 5.1) *SCN1A* ve *ATP1A2* gibi monogenik migren genlerinin varlığını saptadık. Bu durumun ise daha önce belirtildiği gibi migrende hastalık riskinin, kompleks bağlantılar ve düzenleyici mekanizmalar yoluyla nörotransmitter ve iyon yollarını kontrol eden çoklu genler ve bunların varyantları (her biri küçük etki büyüklüğünde) ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz (Eising ve ark. 2013).

Migreni olmayan hastalarda da saptadığımız migren aday genlerinin (*LRP1*, *PHACTR1* gibi) hiçbirinin kesin olarak hastalığın genetik bir biyobelirteçi olarak kabul edilemeyeceğini; her birinin küçük etki boyutuna göre sınırlı prediktif değeri olduğu bildirilmiştir (Di Lorenzo ve ark. 2015). Bu durumun protein-protein etkileşimlerini regüle eden çoklu gen varyantlarının, spesifik klinik koşullarda (çevresel faktörler, epigenetik mekanizmalar gibi) hastalık mekanizmalarında bir rol oynamasıyla açıklanması mümkün olabilir (Pellacani ve ark. 2016).

Yani İJE’li hasta grubumuzda migreni (henüz) olmaksızın migren aday geni taşıyan (*TRPM8*, *RNF213*, *IGSF9B*, *KCNK18* gibi), migrenli fakat daha önce migrenle ilişkilendirilmemiş epilepsi için taradığımız nadir varyant (*HEATR3*) saptanan, yada migrenli ve daha önce nadiren migrenle ilişkilendirilmiş varyantları (*SDR9C7*, *PRRT2* gibi) olan hastaların varlığı bize ortak bir genetik duyarlılığın komorbiditeyi destekleyebileceği gibi, baskın olan fenotipi de ortaya çıkartabilmesinin mümkün olabileceğini düşündürdü. WES incelemesi yapılmış olan hasta sayımızın, bunların da içinde migreni olan hasta sayısının azlığı net sonuçlara ulaşmamızı zorlaştırmış olabilir. Fakat yine de grubumuzun genotip-fenotip uyumsuzluğunu destekleyen küçük bir örneklem olabileceği kanaatindeyiz. Bunun da yanı sıra WES ile ilişkili araştırmamızın daha önce JME/epilepsi (*EFHC1*, *CPA6*, *HEATR3*) ve migrenle ilişkilendirilen nadir varyantları (*PRRT2*, *KCNK18*, *CARF* gibi) grubumuzda da saptanmış olması dikkate değerdir.

Migrenin genetik temelini araştırmak için kullanılan daha geleneksel yaklaşımların yani bağlantı analizi ve aday gen yaklaşımı gibi yöntemlerin sınırlılıkları vardır. Bunların yeni nesil sekanslama (next generation sequencing-NGS) ve biyoinformatik tekniklerin gelişmesi ile ilerde aşılması umulmaktadır. NGS’nin sadece hastalıkların monogenik biçimlerinden (örneğin FHM gibi) sorumlu olan yeni genleri tanımlamak için bir araç olarak değil, aynı zamanda daha sık migren biçimlerinde orta derecede etkileri olan nadir varyantları tanımlayacak şekilde görev yapabileceği de düşünülmektedir. Sıkı bir endofenotip odaklı yaklaşımla birleştirilen geniş gen panellerinin veya biyobelirteç odaklı genomik araştırmaların uygulanması, muhtemelen migren pato-mekanizmalarında rol alan spesifik proteinlerin rolünün daha derin bir şekilde değerlendirilmesine ilerde olanak sağlayabilir (Pellacani ve ark. 2016).

Genetik analizlerin daha homojen olan gruplara odaklanması, NGS çalışmalarından ortaya çıkan gen varyantlarının işlevini ve patojenik ilişkisini araştırmaya, genetik bilginin gücünü, genotip-fenotip korelasyonlarının gücünü ve daha “kişiselleştirilmiş/kişiye özel seçilmiş olan ilaç” yolunu açmaya yardımcı olması umulmaktadır (Hennekam ve ark. 2012; Zhang ve ark. 2016).

Anket sonuçlarımıza baktığımızda da migreni olan JME tanılı grubun diğer gruplara kıyasla, epileptik nöbet tetikleyicilerine karşı daha duyarlı olduğunu söyleyebiliriz. Bu grubun tersiyer merkezlere başvuran migrenlilere nazaran monoterapi altında daha iyi seyirli olduğunu, bu durumun da belirgin olarak kadın cinsiyeti ağırlığından kaynaklandığını ve bunun kadınların erkeklere kıyasla takiplerine daha sık gelerek sağlıkları konusunda daha dikkatli olmalarından kaynaklanıyor olabileceğini düşünüyoruz. Ama biz bu çalışmada JME ve migrenli grubun, diğer İJE sendromları içerisinde belirgin farklılık yaratabilecek nitelikte olabilecek özelliklerini saptayamadık. Bu konuda çok merkezli daha fazla sayıda hastayla, erkek cinsiyetinin daha sık olduğu hasta gruplarıyla ve auralı migreni olan hasta sayısının fazla olduğu gruplarla çalışmak daha anlamlı sonuçlar almamıza yardımcı olabilecektir düşüncesindeyiz.

Sonsöz; JME ve migren komorbiditesinde olguların daha kötü seyirli olmaksızın daha sık nöbet tetikleyicileri tarif etmeleri artmış bir duyarlılık düşündürmektedir. WES analizleri JME-İJE ve migren komorbiditesinde tüm olgular için aydınlatıcı olmamakla birlikte epilepsi ve daha sık olarak migren yatkınlık genlerinde nadir varyantların saptanmasını sağlamıştır. Yeni nesil sekanslamanın ve derin fenotipleme stratejilerinin migren patofizyolojisi, sık komorbiditeler ve genetik mekanizmaları konusundaki anlayışı daha da arttırması ve ilaç seçimi konusunda ipuçları oluşturan mekanistik veriler sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

Afra, P. ve Adamolekun, B. (2012). Lacosamide treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, **21**: 202-204.

Aghakhani, Y., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Hawco, C., Andermann, F., Dubeau, F., ve ark. (2004). fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, **127**:1127-1144.

Amrutkar, C. ve Riel-Romero, R.M. (2019). *Juvenile Myoclonic Epilepsy*. Erişim 10.08.2019, Treasure Island (FL): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.

Anttila, V., Wessman, M., Kallela, M., ve Palotie, A. (2018) Genetics of migraine. *Handb Clin Neurol.*, **148**: 493-503.

Appleton, R., Beirne, M. ve Acomb, B. (2000). Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, **9**: 108-111.

Arzimanoglou, A., Guerrini, R., ve Aicardi, J. (2004). Epilepsies with predominantly myoclonic seizures. İçinde Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (Ed). *Aicardi's Epilepsy in Children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 58-80.

Aurora, S.K. ve Brin, M.F. (2017). Chronic Migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*, **57**: 109-125.

Ayata, C., Jin, H., Kudo, C., Dalkara, T., ve Moskowitz, M.A. (2006). Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol.*, **59**: 652-661.

Aydin-Ozemir, Z., Matur, Z., Baykan, B., Bilgic, B., Tekturk, P., Bebek, N., ve ark. (2016). Analysis of the tremor in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.*, **128**:140-148.

Aydin-Ozemir, Z., Terzibasiglu, E., Altindag, E., Sencer, S., ve Baykan, B. (2010). Magnetic resonance spectroscopy findings in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Clin EEG Neurosci.*, **41**: 42-49.

Babu, C.S., Satishchandra, P., Sinha, S., ve Subbakrishna, D.K. (2009). Co-morbid epilepsy: a population-based case-control study. *Epilepsia*, **50**: 146-152.

Badawy, R.A., Macdonell, R.A., Jackson, G.D., ve Berkovic, S.F. (2009). Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? *Neurology*, **73**: 218-222.

Bailey, J.N., Patterson, C., de Nijs, L., Durón, R.M., Nguyen, V.H., Tanaka, M., ve ark. (2017). EFHC1 variants in juvenile myoclonic epilepsy: reanalysis according to NHGRI and ACMG guidelines for assigning disease causality. *Genet Med.*, **19**:144-156.

Bailey, J.N., de Nijs, L., Bai, D., Suzuki, T., Miyamoto, H., Tanaka, M. ve ark. (2018). Variant intestinal-cell kinase in juvenile myoclonic epilepsy. *N Engl J Med.*, **378**: 1018-1028.

Barreto, J.R., Fernandes, R.M., ve Sakamoto, A.C. (2002). Correlation of sleep macrostructure parameters and idiopathic epilepsies. *Arq Neuropsiquiatr*, **60**: 353-357.

Bauer, P.R., Gorgels, K., Spetgens, W., van Klink, N.E., Leijten, F.S., Sander, J.W., ve ark. (2017). The topographical distribution of epileptic spikes in juvenile myoclonic epilepsy with and without photosensitivity. *Clin Neurophysiol.*, **128**: 176-82.

Baykan, B. (2006). Başağrısı ve genetik. *Türk Nöroloji Dergisi*, **12**: 253-268.

Baykan, B., Ertas, M., Karlı, N., Uluduz, D., Uygunoglu, U., Ekizoglu, E., ve ark. (2015). Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain*, **16**:103.

Baykan, B., Ekizoglu, E., Karli, N., Kocasoy-Orhan, E., Zarifoglu, M., Saip, S., ve ark. (2016). Characterization of migraineurs having allodynia: Results of a large opulation-based study. *M. Clin J Pain*, **32**: 631-635.

Baykan, B. ve Wolf, P. (2017). Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure*, **49**: 36-41.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., ve Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, **4**: 561-571.

Becker, F., Reid, C.A., Hallmann, K., Tae, H.S., Phillips, A.M., Teodorescu, G. ve ark. (2017). Functional variants in HCN4 and CACNA1H may contribute to genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, **2**: 334-342.

Bekdik Şirinocak, P. Salman, B., Kesim, Y., Bebek, N., Baykan, B., ve Uğur İşeri, A.S. (2019). Juvenil Miyoklonik Epilepside EFHC1 geni ile ilişkili yatkınlık: Türkiye’den ilk olgu sunumu. *Turk J Neurol.*, **25**:233-236.

Beniczky, S., Guaranha, M.S., Conradsen, I., Singh, M.B., Rutar, V., Lorber, B., ve ark. (2012). Modulation of epileptiform discharges in juvenile myoclonic epilepsy:an investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia*, **53**: 832-883.

Bergey, G.K. (2005). Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **46**: 161-168.

Bernasconi, A., Andermann, F., Bernasconi, N., Reutens, D.C., ve Dubeau, F. (2001). Lateralizing value of peri-ictal headache: a study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology*, **56**:130-132.

Betting, L.E., Mory, S.B., Li, L.M., Lopes-Cendes, I., Guerreiro, M.M, Guerreiro, C.A., ve ark. (2006). Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage*, **32**: 498-502.

Bigal, M.E. ve Lipton, R.B. (2009). The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol. Clin.*, **27**: 321-334.

Bingöl, C.A. ve Ağan, K. (2008). *Juvenil Miyoklonik Epilepsi*. İçinde Bora, İ., Yeni, N., Gürses, C. (Ed). *Epilepsi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Birnbaum, D. ve Koubeissi, M. (2016). Unmasking of myoclonus by lacosamide in generalized epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep.*, **7**: 28-30.

Breedveld, G., de Co, I.F., Lequin, M.H., Arts, W.F., Heutink, P., Gould, D.B., ve ark. (2006). Novel mutations in three families confirm a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly. *J Med Genet.*, **43**: 490-495.

Brigo, F., Bongiovanni, L.G., Nardone, R., Trinka, E., Tezzon, F., Fiaschi, A., ve ark. (2013) Visual cortex hyperexcitability in idiopathic generalized epilepsies with photosensitivity: a TMS pilot study. *Epilepsy Behav.*, **27**: 301-306.

Brodtkorb, E., Bakken, I.J., ve Sjaastad, O. (2008). Comorbidity of migraine and epilepsy in a Norwegian community. *Eur J Neurol.*, **15**: 1421-1423.

Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., ve ark. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol.*, **47**: 614-624.

Burstein, R., Jakubowski, M., ve Rauch, S.D. (2011). The science of migraine. *J Vestib Res.*, **21**: 305-314.

Camfield, C.S., Striano, P., ve Camfield, P.R. (2013). Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **28**: 15-17.

Caminero, A. ve Manso-Calderon, R. (2014). Links between headaches and epilepsy: current knowledge and terminology. *Neurologia*, **29**: 453-463.

Cao, B., Tang, Y.Y., Li, J.P., Zhang, X., Shang, H.F., ve Zhou, D. (2013). A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.*, **106**: 370-377.

Chalaupka, F.D. (2008). Reversible imaging abnormalities consistent with CSD during migraine without aura attack. *Headache*, **48**: 1229-1232.

Chandrasekharan, S.C., Menon, V., Wadwekar, V., ve Nair, P.P. (2017). High frequency of depressive symptoms among adults with epilepsy: Results from a hospital-based study. *J Neurosci Rural Pract.*, **8**: 13-19.

Chioza, B., Wilkie, H., Nashef, L., Blower, J., McCormick, D., Sham, P., ve ark. (2001). Association between the alpha (1a) calcium channel gene CACNA1A and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, **56**: 1245-1246.

Chong, C.D., Starling, A.J., ve Schwedt, T.J. (2016). Interictal photosensitivity associates with altered brain structure in patients with episodic migraine. *Cephalalgia*, **36**: 526-533.

Chowdhury, A. ve Brodie, M.J. (2016). Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res.*, **119**: 62-66.

Chowdhury, R.N., Hasan, M.H., Rahman, K.M., Dev, S.R., Amin, M.A., ve Miah, T. (2014). Precipitating factor of seizure in epilepsy: experience in a tertiary care hospital. *Mymensingh Med J.*, **23**: 56-61.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, **30**: 389-399.

Cossette, P., Liu, L., Brisebois, K., Dong, H., Lortie, A., Vanasse, M., ve ark. (2002). Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.*, **31**: 184-189.

Crespel, A., Gelisse, P., Reed, R.C., Ferlazzo, E., Jerney, J., Schmitz, B., ve ark. (2013). Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **28**: 81-86.

Daghsni, M., Lahbib, S., Fradj, M., Sayeb, M., Kelmami, W., Kraoua, L., ve ark. (2018). TOP3B: A Novel Candidate Gene in Juvenile Myoclonic Epilepsy? *Cytogenet. Genome Res.*, **154**:1-5.

De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., Atorino, L., Rampoldi, L., Morgante, L., ve ark. (2003). Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.*, **33**: 192-196.

de Vries, B., Frants, R.R., Ferrari, M.D. ve vanden Maagdenberg, A.M. (2009). Molecular genetics of migraine. *Hum. Genet.*, **126**: 115-132.

Debiais, S., Hommet, C., Bonnaud, I., Barthez, M.A., Rimbaux, S., Riant, F., ve ark. (2009). The FHM1 mutation S218L: a severe clinical phenotype? A case report and review of the literature. *Cephalalgia*, **29**: 1337-1339.

Dedei Daryan, M., Güveli, B.T., Baslo, S.A., Mulhan, K., Sarı, H., Balçık, Z.E. ve ark. (2018). Prevalence and clinical characteristics of headache in juvenile myoclonic epilepsy: experience from a tertiary epilepsy center. *Neurol Sci.*, **39**: 519-525.

Demir Turan, O. (2009). Juvenil miyoklonik epilepsi hastaları ve asemptomatik akrabalarında uyku deprivasyonlu kısa dönem uykuda EEG özellikleri ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Derry, C.P. ve Duncan, S. (2013). Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **26**: 394-404.

Dervent, A. ve Gökyiğit A. (2014). Çocukluk ve Ergenlikte Başlayan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler. *Epilepsi*, **20**: 13-22.

Desai, S., Shukla, G., Goyal, V., Srivastava, A., Srivastava, M.V., Tripathi, M., ve ark. (2014) Changes in psychiatric comorbidity during early postsurgical period in patients operated for medically refractory epilepsy -A MINI -based follow -up study. *Epilepsy Behav.*, **32**: 29 -33.

Di Lorenzo, C., Santorelli, F.M., ve vanden Maagdenberg, A.M. (2015). *Genetics of headache*. İçinde M. Ashina ve P. Geppetti (Ed), *Pathophysiology of Headaches: From Molecule to Man*. Switzerland: Springer International Publishing, 83-99.

Dibbens, L.M., Feng, H-J., Richards, M.C., Harkin, L.A., Hodgson, B.L., Scott D. ve ark. (2004). GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet.*, **13**: 1315-1319.

Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., Babini, E., Lorenz-Depiereux, B., Biskup, S., ve ark. (2005). Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*, **366**: 371-377.

Duchaczek, B., Ghaeni, L., Matzen, J., ve Holtkamp, M. (2013). Interictal and periictal headache in patients with epilepsy. *Eur J Neurol.*, **20**: 1360-1366.

Durner, M., Pal, D. ve Greenberg, D. (2005). Genetics of juvenile myoclonic epilepsy: faulty components and faulty wiring? *Adv Neurol.*, **95**: 245-254.

Eising, E., de Vries, B., Ferrari, M.D., Terwindt, G.M., ve van den Maagdenberg, A.M. (2013). Pearls and pitfalls in genetic studies of migraine. *Cephalalgia*, **33**: 614-625.

Ekizoglu, E., Sozer-Topçular, N., Baykan, B., ve Oge, A.E. (2015). Assessment of excitability at the brainstem and cortex in primary headaches with allodynia. *J Clin Neurophysiol.*, **32**: 119-129.

Ekizoğlu, E. (2018). Migrende otonom belirtiler ve allodini (Autonomic Symptoms and Allodynia in Migraine) *Nöropsikiyatri Arşivi*, **55**: 197-198.

Ekizoğlu, E., Kocasoy-Orhan, E., ve Baykan, B. (2019). *Baş ağrısı*. İçinde A. Emre Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç (Ed). *Nöroloji e-Ders Kitap*, Erişim 13.04.2019, <http://www.itfnoroloji.org/basagrisi/basagrisi>

Enyedi, P. ve Czirjak, G. (2015). Properties, regulation, pharmacology, and functions of the K (2)p channel, TREK. *Pflugers Arch.*, **467**: 945-958.

Epi25 Collaborative. (2019). Ultra-Rare genetic variation in the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 17,606 individuals. *Am J Hum Genet.*, **105**: 267-282.

Epi25 WES browser. Erişim: 10.06.2019, <http://epi25.broadinstitute.org>.

Escayg, A., De Waard, M., Lee, D.D., Bichet, D., Wolf P., Mayer, T., ve ark. (2000). Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet.*, **66**: 1531-1539.

Etminan, M., Takkouche, B., Isorna, F.C., ve Samii, A. (2005). Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, **330**: 63.

Faught, E. (2003). Clinical presentations and phenomenology of myoclonus. *Epilepsia*, **44**:7-12.

Fisher, R.S., Harding, G., Erba, G., Barkley, G.L., ve Wilkins, A. (2005) Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia*, **46**:1426-1441.

Freilinger, T., Anttila, V., de Vries, B., ve ark. (2012). Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet.*, **44**: 777-782.

Gameleira, F.T., Ataíde, L. Jr., Raposo, M.C. (2013) Relations between epileptic seizures and headaches. *Seizure*, **22**: 622-626.

Gardiner, M. (2005). Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, **46**:15-20.

Gelisse, Ph., Malafosse, A., Genton, P., Thomas, P., Moulard, B., ve Baldy-Moulinier, M. (2001). Aspects génétiques de l'épilepsie myoclonique juvénile (Genetic aspects of Juvenile myoclonic epilepsy). *Epilepsies*, **13**: 97-102.

Genton, P. ve Bureau, M. (2006). Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs*, **20**: 911-916.

Gonzalez-Alegre, P. ve Tippin, J. (2003). Prolonged cortical electrical depression and diffuse vasospasm without ischemia in a case of severe hemiplegic migraine during pregnancy. *Headache*, **43**: 72-75.

Gormley, P., Winsvold, B.S., Nyholt, D.R., Kallela, M., Chasman, D.I., ve Palotie, A. (2016). Migraine genetics: From genome-wide association studies to translational insights. *Genome Med.*, **8**: 86.

Gömceli, Y.B., Kutlu, G., Gönülal, B. ve İnan, L.E. (2012). Prognostic role of focal clinical findings and electroencephalographic features of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsi*, **18**: 19-25.

Graves, T.D. ve Hanna, M.G. (2005). Neurological channelopathies. *Postgrad Med J.*, **81**: 20-32.

Grieco, G.S., Gagliardi, S., Ricca, I., Pansarasa, O., Neri, M., Gualandi, F. Ve ark. (2018). New *CACNA1A* deletions are associated to migraine phenotypes. *J Headache Pain*, **19**:75.

Guerrini, R., Dravet, C., Genton, P., Bureau, M., Bonanni, P., Ferrari, A.R., ve ark. (1995). Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, **36**: 883-891.

Gungor-Tuncer, O., Baykan, B., Altindag, E., Bebek N., Gurses, C., ve Gokyigit, A. (2012). Prevalence and characteristics of visual aura in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **25**: 573-576.

Hamada, N., Ogaya, S., Nakashima, M., Nishijo, T., Suguwara, Y., Iwamoto, I., ve ark. (2018). De novo *PHACTR1* mutations in West Syndrome and their pathophysiological effects. *Brain*, **141**: 3098-3114.

Haug, K., Warnstedt, M., Alekov, A.K., Sander, T., Ramírez, A., Poser, B., ve ark. (2003). Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.*, **33**: 527-532.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, **33**: 629-808.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, **38**: 1-211.

Hempelmann, A., Heils, A. ve Sander, T. (2006). Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.*, **71**: 223-228.

Hennekam, R.C., ve Biesecker, L.G. (2012). Next-generation sequencing demands next-generation phenotyping. *Hum. Mutat.*, **33**: 884-886.

Herman, S.T., Walczak, T.S., ve Bazil, C.W. (2001). Distribution of partial seizures during the sleep–wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*, **11**: 1453-1459.

Hitiris, N. ve Brodie, M.J. (2005). Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **46**:149-153.

Hrachovy, R.A. ve Frost, J.D. Jr. (2006). The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol.*, **23**: 312-332.

International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies (2014). Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.*, **13**: 893-903.

International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. (2018). Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun.*, **9**: 5269.

Iqbal, N., Caswell, H.L., Hare, D.J., Pilkington, O., Mercer, S., ve Duncan S. (2009). Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: a preliminary controlled experimental video-EEG case series. *Epilepsy Behav.*, **14**: 516-521.

Ito, M., Adachi, N., Nakamura, F., Koyama, T., Okamura, T., Kato, M., ve ark. (2004). Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalalgia*, **24**: 23-28.

Ito, H., Mizuno, M., Noguchi, K., Morishita, R., Iwamoto, I., Hara, A., ve ark. (2018). Expression analyses of Phactr1 (phosphatase and actin regulator 1) during mouse brain development. *Neurosci Res.*, **128**: 50-57.

İdman, F. (2018) “Baş ağrısında son kırk yıl.” İçinde Bıçakcı, Ş., Öztürk, M., Üçler, S., Karlı, N. ve Siva A. *Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 9-12.

Jallon, P. ve Latour, P. (2005). Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, **46**: 10-14.

Jensen, R. ve Stovner, L.J. (2008). Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.*, **7**: 354-361.

Jodice, C., Mantuano, E., Veneziano, L., Trettel, F., Sabbadini, G., Calandriello, L., ve ark. (1997). Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet.*, **6**: 1973-1978.

Johannessen Landmark, C., Fløgstad, I., Syvertsen, M., Baftiu, A., Enger, U., Koht, J., ve Johannessen, S.I. (2019). Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **98**: 110-116.

Johns, M.W. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, **14**: 540-545.

Jones, N.C., Salzberg, M.R., Kumar, G., Couper, A., Morris, M.J., ve O' Brien, T.J. (2008). Elevated anxiety and depressive-like behavior in a rat model of genetic generalized epilepsy suggesting common causation. *Exp Neurol.*, **209**: 254-260.

Josephson, C.B., Lowerison, M., Vallerand, I., Sajobi, T.T, Patten, S., Jette, N., ve ark. (2017). Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol.*, **74**: 533-539.

Joutel, A., Corpechot, C., Ducros, A., Vahedi, K., Chabriat, H., Mouton, P., ve ark. (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, **383**: 707-710.

Jurkat-Rott, K., Freilinger, T., Dreier, J.P., Herzog, J., Göbel, H., Petzold, G.C., ve ark. (2004). Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants. *Neurology*, **62**: 1857-1861.

Kalita, J., Yada R.K., ve Misra, U.K. (2009). A comparison of migraine patients with and without allodynic symptoms. *Clin J Pain*, **25**: 696-698.

Kanner, A.M. (2003). Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol. Psychiatry*, **54**: 388-398.

Kapoor, A., Satishchandra, P., Ratnapriya, R., Reddy, R., Kadandale, J., Shankar, S.K., ve ark. (2008). An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann Neurol.*, **64**: 158-167.

Kasteleijn-Nolst Trenité, D.G., Schmitz, B., Janz, D., Delgado-Escueta, A.V., Thomas, P., Hirsch, E., ve ark. (2013). Consensus on diagnosis and management of JME: From founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav.*, **28**: 87-90.

Khani, Y.A., Andermann, F., ve Andermann, E. (2005). Antimyoclonic efficacy of piracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, **46**: 1145-1146.

Koepp, M.J., Woermann, F., Savic, I., ve Wandschneider, B. (2013). Juvenile myoclonic epilepsy – neuroimaging findings. *Epilepsy Behav.*, **28**: 40-44.

Kramer, D.R., Fujii, T., Ohiorhenuan, I., ve Liu, C.Y. (2017). Interplay between cortical spreading depolarization and seizures. *Stereotact Funct Neurosurg.*, **95**: 1-5.

Krishnan, P., Sinha, S., Taly, A.B., Ramachandraiah, C.T., Rao, S., ve Satishchandra, P. (2012). Sleep disturbances in juvenile myoclonic epilepsy: a sleep questionnaire-based study. *Epilepsy Behav.*, **23**: 305-309.

Krishnan, P., Sinha, S., Taly, A.B., Ramachandraiah, C.T., Rao, S., ve Satishchandra, P. (2014). Altered polysomnographic profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.*, **108**: 459-467.

Kruit, M.C., Launer, L.J., Ferrari, M.D., ve van Buchem, M.A. (2005). Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*, **128**: 2068-2077.

Kwan, P., Man, C.B., Leung, H., Yu, E., ve Wong, K.S. (2008). Headache in patients with epilepsy: a prospective incidence study. *Epilepsia*, **49**: 1099-1102.

Lafreniere, R.G., Cader, M.Z., Poulin, J.F., Andres-Enguix, I., Simoneau, M., Gupta, N., ve ark. (2010). A dominant negative mutation in the TRESK potassium channel is 16: linked to familial migraine with aura. *Nat Med.*, **16**: 1157-1660.

Launer, L.J., Terwindt, G.M., ve Ferrari, M.D. (1999). The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology*, **53**: 537-542.

Leahy, T., Hennessy, M.J., ve Counihan, T.J. (2018). The “Cinderella Syndrome”: A narrative study of social curfews and lifestyle restrictions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **78**: 104-108.

Lee, S.K. (2014). Old versus new: why do we need new antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res.*, **4**: 39-44.

Lee, C.G., Lee, J., ve Lee, M. (2018). Multi-gene panel testing in Korean patients with common genetic generalized epilepsy syndromes. *PLoS One*, **13**: e0199321.

Lipton, R.B., Stewart, W.F., Diamond, S., Diamond, M., ve Reed, M.L. (2001). Prevalence and burden of migraine in the United States: results from the American Migraine Study II. *Headache*, **41**: 646–657.

Lipton, R.B., Bigal, M.E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M.L., Serrano, D., Stewart, W.F.; American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. (2008). Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol.*, **63**: 148-158.

Liu, A.W., Delgado-Escueta, A.V., Weissbecker, K., Serratosa, J.S., Treiman, L.J., ve Sparkes, R.S. (1992). Juvenile myoclonic epilepsy and reference markers of chromosome 6p. *Epilepsia*, **33**: 73.

Liu, A.W., Delgado-Escueta, J.M., Serratosa, M.E., Alonso, M. T., Medina, M.N., ve ark. (1995). Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage convulsions and electroencephalography. *Genet.*, **57**: 368-381.

Liu, A.W., Delgado-Escueta, A.V., Gee, M.N., Serratosa, J.M., Zhang, Q.W., Alonso, M.E., ve ark. (1996). Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombinations. *Am J Med Genet.*, **63**: 438-446.

MacArthur, D.G., Manolio, T.A., Dimmock, D.P., Shendure, J., Abecasis, G.R., Adams, D.R. ve ark. (2014). Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature*, **508**: 469-476.

Martignetti, J. A., Tian, L., Li, D., Ramirez, M.C.M., Camacho-Vanegas, O., Camacho, S. C., ve ark (2013). Mutations in PDGFRB cause autosomal-dominant infantile myofibromatosis. *Am. J. Hum. Genet.*, **92**: 1001-1007.

Mašek, J. and Andersson, E.R (2017). The developmental biology of genetic Notch disorders. *Development*, **144**: 1743-1763.

Mathew, N.T., Kailasam, J., ve Seifert, T. (2004). Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*, **63**: 848-852.

Mehndiratta, M.M. ve Aggarwal, P. (2002). Clinical expression and EEG features of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) from North India. *Seizure*, **11**: 431-436.

Meisler, M.H. ve Kearney, J.A. (2005). Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest.*, **115**: 2010-2017.

Minecan, D., Natarajan, A., Marzec, M., ve Malow, B. (2002). Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*, **25**: 899-904.

Moeller, F., Siebner, H.R., Ahlgrimm, N., Wolff, S., Muhle, H., Granert, O., ve ark. (2009) fMRI activation during spike and wave discharges evoked by photic stimulation. *Neuroimage*, **48**: 682-695.

Mollaoğlu, M., Bolayır, E., ve Taş, A. (2003). Epilepsili Hastaların Beck Depresyon Ölçeği ile Değerlendirilmesi *Epilepsi*, **9**: 144-150.

Motamedi, M., Ali, S.M., ve Rahmat, M. (2006). Comparison of valproic acid efficacy in familial versus sporadic cases of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurol. India*, **54**:186-189.

Mutlu, A. (2018). Association between epilepsy and headache. *Neurol Sci.*, **39**: 2129-2134.

Nayak, C.S., Sinha, S., Nagappa, M., Kandavel, T., ve Taly, A.B. (2016). Effect of valproate on the sleep microstructure of juvenile myoclonic epilepsy patients- a cross-sectional CAP based study. *Sleep Med.*, **17**:129-133.

Nosedá, R. ve Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, **154**: 44-53.

Nye, B.L. ve Thadani, V.M. (2015). Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache*, **55**: 359-380.

Nye, J., Sturgill, D., Athwal, R., ve Dalal, Y. (2018). HJURP antagonizes CENP-A mislocalization driven by the H3.3 chaperones HIRA and DAXX. *PLoS One*, **13**: e0205948.

Nyholt, D.R., LaForge, K.S., Kallela, M., Alakurtti, K., Anttila, V., Färkkilä, M., ve ark. (2008). A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum. Mol. Genet.*, **17**: 3318-3331.

Obeid, T. ve Panayiotopoulos, C.P. (1988). Juvenile myoclonic epilepsy: a study in Saudi Arabia. *Epilepsia*, **29**: 280-282.

Oguz-Akarsu, E., Aydin-Özemir, Z., Bebek, N., Gürses, C., Gökyigit, A., ve Baykan, B. (2016). Status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: frequency, precipitating factors and outcome. *Epilepsy Behav.*, **64**:127-132.

OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man) Erişim: 20.06.2019, (<https://www.ensembl.org/biomart/martview/>).

Ophoff, R.A., Terwindt, G.M., Vergouwe, M.N., van Eijk, R., Oefner, P.J., Hoffman, S.M., ve ark. (1996). Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, **87**:543-552.

Ottman, R. ve Lipton, R.B. (1994). Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*, **44**: 2105-2110.

Örken, D., Yalçın, D., İsmihanoğlu, B., ve Forta, H. (2001). Auralı migrenli olgularda EEG. *Epilepsi*, **7**:100-104.

Pal, D.K., Evgrafov, O.V., Tabares, P., Zhang, F., Durner, M., ve Greenberg, D.A. (2003). BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.*, **73**: 261-270.

Panayiotopoulos, C.P., Obeid, T., ve Tahan, A.R. (1994). Juvenile myoclonic epilepsy: 5-year prospective study. *Epilepsia*, **35**: 285-296.

Parihar, R., Mishra, R., Singh, S.K., Jayalakshmi, S., Mehndiratta, M.M., ve Ganesh, S. (2014). Association of the GRM4 gene variants with juvenile myoclonic epilepsy in an Indian population. *J Genet.*, **93**: 193-197.

Parisi, P., Kasteleijn-Nolst Trenite, D.G., Piccioli, M., Pelliccia, A., Luchetti, A., Buttinelli, C., ve ark. (2007). A case with atypical childhood occipital epilepsy “Gastaut type”: an ictal migraine manifestation with a good response to intravenous diazepam. *Epilepsia*, **48**: 2181-2186.

Parisi, P. (2009). Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure*, **18**: 309-312.

Parrino, L., De Paolis, F., Milioli, G., Gioi, G., Grassi, A., Riccardi, S., ve ark. (2012). Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **53**:1178-1184.

Pedersen, S.B. ve Petersen, K.A. (1998). Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand.*, **97**: 160-163.

Peljto, A.L., Barker-Cummings, C., Vasoli, V.M., Leibson, C.L., Hauser, W.A., Buchhalter, J.R., ve Ottman R. (2014). Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain*, **137**: 795-805.

Pellacani, S., Sicca, F., Di Lorenzo, C., Grieco, G.S., Valvo, G., Cereda, C., ve ark. (2016). The Revolution in Migraine Genetics: From Aching Channels Disorders to a Next-Generation Medicine. *Front Cell Neurosci.*, **10**: 156.

Peroutka, S.J (2014) What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. *Curr Pain Headache Rep.*, **18**: 454.

Pippucci, T., Maresca, A., Magini, P., Cenacchi, G., Donadio, V., Palombo, F., ve ark. (2015). Homozygous NOTCH3 null mutation and impaired NOTCH3 signaling in recessive early-onset arteriopathy and cavitating leukoencephalopathy. *EMBO Mol. Med.*, **7**: 1-11.

Ramachandraiah, C., Sinha, S., Taly, A., Rao, S., ve Satishchandra, P. (2012). Interrelationship of sleep and juvenile myoclonic epilepsy (JME): a sleep questionnaire, EEG-, and polysomnography (PSG)-based prospective case-control study. *Epilepsy Behav.*, **25**: 391-396.

Renganathan, R. ve Delanty, N. (2003). Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J.*, **79**: 78-80.

Riant, F., Roze, E., Barbance, C., Méneret, A., Guyant-Maréchal, L., Lucas, C., ve ark. (2012). PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology*, **79**: 2122-2124.

Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ve ark. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.*, **17**: 405-424.

Saint-Martin, C., Gauvain, G., Teodorescu, G., Gourfinkel-An, I., Fedirko, E., Weber, Y.G., ve ark. (2009). Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mutat.*, **30**: 397-405.

Salman B. (2019). Yarı El Ayak Yapısal Bozukluğunun Genomik Teknikler ve Biyoenformatik Yaklaşımlarla İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Salzmann, A., Guipponi, M., Lyons, P.J., Fricker, L.D., Sapio, M., Lambercy, C. ve ark. (2012). Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. *Hum Mutat.*, **33**: 124-135.

Santos, B.P.D., Marinho, C.R.M., Marques, T.E.B.S., Angelo, L.K.G., Malta, M.V.D.S., Duzzioni, M., ve ark. (2017). Genetic susceptibility in Juvenile Myoclonic Epilepsy: Systematic review of genetic association studies. *PLoS One*, **12**: e0179629.

Sapio, M.R., Vessaz, M., Thomas, P., Genton, P., Fricker, L.D., ve Salzmann, A. (2015). Novel carboxypeptidase A6 (CPA6) mutations identified in patients with juvenile myoclonic and generalized epilepsy. *PLoS One*, **10**: e0123180.

Schankin, C.J., Rémi, J., Klaus, I., Petra Sostak, P., Reinisch, V.M, Noachtar, S., ve ark. (2011). Headache in juvenile myoclonic epilepsy. *J Headache Pain*, **12**: 227-233.

Scheffer, IE., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., ve ark. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**: 512-521.

Serafini, A., Gerard, E., Genton, P., Crespel, A., ve Gelisse, P. (2019). Treatment of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Patients of Child-Bearing Potential. *CNS Drugs*, **33**:195-208.

Serafini, A., Rubboli, G., Gigli, G.L., ve ark. (2013). Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **28**: 30-39.

Seshadri, V., Thomas, J., Murthy, J., ve Raju, C. (2004). Prevalence of depression and its effect on quality of life in patients with epilepsy: A community based study and a comprehensive rural epilepsy study in South India (CRESSI). *Neurol Asia*, **9**: 139.

Snedeker, J., Schock, E.N., Struve, J.N., Chang, C.F., Cionni, M., Tran, P.V., ve ark. (2017). Unique spatiotemporal requirements for intraflagellar transport genes during forebrain development. *PLoS One*, **12**: e0173258.

Somayajula, S., Vooturi, S., ve Jayalakshmi, S. (2015). Psychiatric disorders among 165 patients with juvenile myoclonic epilepsy in India and association with clinical and sociodemographic variables. *Epilepsy Behav.*, **53**: 37-42.

Sousa, N.A.C., Sousa, P.S., Garzon, E., Sakamoto, A.C., ve Yacubian, E.M.T. (2005a). Juvenile myoclonic epilepsy: analysis of factors implied in delayed diagnosis and prognosis after clinical and electroencephalographical characterization. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.*, **11**: 7-13.

Sousa, N.A.C., Sousa, P.S., Garzon, E., Sakamoto, A.C., Braga, N.I.O., ve Yacubian, E.M.T. (2005b). EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, **63**: 383-388.

Sousa, P.S., Araújo, GM Filho., Garzon, E., Sakamoto, A.C., ve Yacubian, E.M.T. (2005). Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, **63**: 733-737.

Spadaro, M., Ursu, S., Lehmann-Horn, F., Veneziano, L., Antonini, G., Giunti, P., ve ark. (2004). A G301R Na⁺/K⁺-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics.*, **5**: 177-185.

Stam, A.H., Haan, J., van den Maagdenberg, A.M., Ferrari, M.D., ve Terwindt GM. (2009). Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia*, **29**: 1006-1017.

Stam, A.H., Kothari, P.H., Shaikh, A., Gschwendter, A., Jen, J.C., Hodgkinson, S., ve ark. (2016). Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain*, **139**: 2909-2922.

Stevelling, R., Koeleman, B.P.C., Sander, J.W., Jansen, F.E., ve Braun, K.P.J. (2019). Refractory juvenile myoclonic epilepsy: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol.*, **26**: 856-864.

Stewart, W.F., Linet, M.S., Celentano, D.D., Van Natta, M., ve Ziegler, D. (1991). Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol.*, **134**: 1111-1120.

Stewart, W.F., Wood, C., Reed, M.L., Roy, J., Lipton, R.B.; AMPP Advisory Group. (2008). Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*, **28**: 1170-1178.

Striano, P. ve Belcastro, V. (2013). Treating myoclonic epilepsy in children: state of the art. *Exp Opin Pharmacother*, **14**: 1355-1361.

Sutherland, H.G. ve Griffiths, L.R. (2017). Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache*, **57**: 537-569.

Sutherland, H.G., Albury, C.L., ve Griffiths, L.R. (2019). Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain.*, **20**: 72.

Suzuki, T., Delgado-Escueta, A.V., Aguan, K., Alonso, M.E., Shi, J., Hara, Y., ve ark. (2004). Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.*, **36**: 842-849.

Sünter, G. ve Ağan K. (2019). Epilepsi Hastalarında Uyku Yapısının Polisomnografik Veriler Eşliğinde Değerlendirilmesi. *Epilepsi*. Erişim:14.10.2019, https://www.journalagent.com/epilepsi/pdfs/JTES-74436-RESEARCH_ARTICLE-SUNTER.pdf Basımda. doi: 10.14744/epilepsi.2019.74436.

Swartz, B.E., Spitz, J., Vu, A.L., Mandelkern, M., ve Su, M.L. (2016). Heterogeneity of anatomic regions by MR volumetry in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand.*, **134**: 300-308.

Taylor, I., Marini, C., Johnson, M.R., Tuner, S., Berkovic, S.F., ve Scheffer, I.E. (2004). Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap. *Brain*, **127**: 1878-1886.

Tekin-Güveli, B., Baykan, B., Dörtcan, N., Bebek, N., Gürses, C., ve Gökyigit, A. (2013). Eye closure sensitivity in juvenile myoclonic epilepsy and its effect on prognosis. *Seizure*, **22**: 867-871.

The Genome Aggregation Database (gnomAD). Erişim: 12.07.2019, https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population.

Tietjen, G.E. (2009). Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia*, **29**: 987-996.

Tolner, E.A., Houben, T., Terwindt, G.M., de Vries, B., Ferrari, M.D., ve van den Maagdenberg, A.M. (2015). From migraine genes to mechanisms. *Pain*, **156**: 64-74.

Vanmolkot, K.R., Kors, E.E., Hottenga, J.J., Terwindt, G.M., Haan, J., Hoefnagels, W.A., ve ark. (2003). Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol.*, **54**: 360-366.

Vanmolkot, K.R., Terwindt, G.M., Frants, R.R., Haan, J., van den Maagdenberg, A.M., ve Ferrari, M.D. (2008). A gene for a new monogenic neurovascular migraine syndrome: a next step in unravelling molecular pathways for migraine? *Cephalalgia*, **28**: 471-473.

Vecchia, D. ve Pietrobon, D. (2012). Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci.*, **35**: 507-520.

Velioğlu, S.K. ve Ozmenoğlu, M. (1999) Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia*, **19**: 797-801.

Velioğlu, S.K., Boz, C. ve Ozmenoğlu, M. (2005). The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia*, **25**: 528-535.

Velioğlu, S.K. ve Yüzgöl, N. (2010). Epilepsi ve migren birlikteliği. *Epilepsi*, **16**: 167-172.

Verrotti, A., Manco, R., Marco, G., Chiarelli, F., ve Franzoni, E. (2006). The treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev. Neurother*, **6**: 847-854.

Verrotti, A., Beccaria, F., Fiori, F., Montagnini, A., ve Capovilla, G. (2012). Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Dis.*, **14**: 349-362.

Victoroff, J.I., Benson, F., Grafton, S.T., Engel, J Jr., ve Mazziotta, J.C. (1994). Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol.*, **51**: 155-63.

Vijai, J., Kapoor, A., Ravishankar, H.M., Cherian, P.J., Girija, A.S., Rajendran, B., ve ark. (2003). Genetic association analysis of KCNQ3 and juvenile myoclonic epilepsy in a South Indian population. *Hum Genet.*, **113**: 461-463.

Villanueva, V., Montoya, J., Castillo, A., Mauri-Llerda, J.Á., Giner, P., López-González, F.J., ve ark. (2018). Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: the 12-month GENERAL study. *Epilepsia*, **59**: 1740-1752.

von Podewils, F., Kowoll, V., Schroeder, W., Geithner, J., Wang, Z.I., Gaida, B., ve ark. (2015). Predictive value of EFHC1 variants for the long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **44**: 61-66.

Wei, S., Segura, S., Vendrell, J., Aviles, F.X., Lanoue, E., Day, R., ve ark. (2002). Identification and characterization of three members of the human metalcarboxypeptidase gene family. *J Biol Chem.*, **277**: 14954-14964.

Welty, T.E. (2006). Juvenile myoclonic epilepsy: epidemiology, pathophysiology, and management. *Pediatr Drugs*, **8**: 303-310.

Winawer, M.R. ve Connors, R.; EPGP Investigators. (2013). Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia*, **54**: 288-295.

Wirrell, E.C., Camfield, C.S., Camfield, P.R., Gordon, K.E., ve Dooley, J.M. (1996). Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, **47**: 912-918.

Wolf, P. ve Goosses, R. (1986). Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **49**: 1386-1391.

Wolf, P., Yacubian, E.M., Avanzini, G., Sander, T., Schmitz, B., Wandschneider, B., ve ark. (2015). Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. *Epilepsy Res.*, **114**: 2-12.

Wolf, P. (2017). Reflex epileptic mechanisms in humans: Lessons about natural ictogenesis. *Epilepsy Behav.*, **71**:118-123.

Xu, Y., Padiath, Q.S., Shapiro, R.E., Jones, C.R., Wu, S.C., Saigoh, N., ve ark. (2005). Functional consequences of a CKIdelta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, **434**: 640-644.

Zarcone, D. ve Corbetta, S. (2017). Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurol Sci.*,**38**: 73-76.

Zhang, W., Hui, K.Y., Gusev, A., Warner, N., Ng, S.M., Ferguson, J., ve ark. (2013). Extended haplotype association study in Crohn's disease identifies a novel, Ashkenazi Jewish-specific missense mutation in the NF- κ B pathway gene, HEATR3. *Genes Immun.*, **4**: 310-316.

Zhang, L.M., Dong, Z., ve Yu, S.Y. (2016). Migraine in the era of precision medicine. *Ann. Transl.Med.*, **4**: 105.

Zifkin, B., Andermann, E., ve Andermann, F. (2005). Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol.*, **18**: 147-153.

FORMLAR

Form-1: Epilepsi sorgulama anketi*

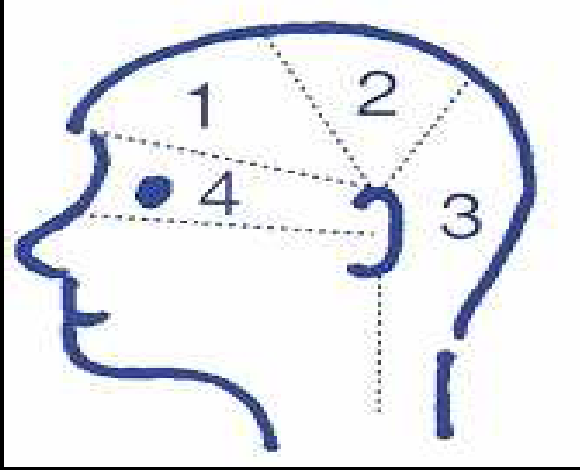
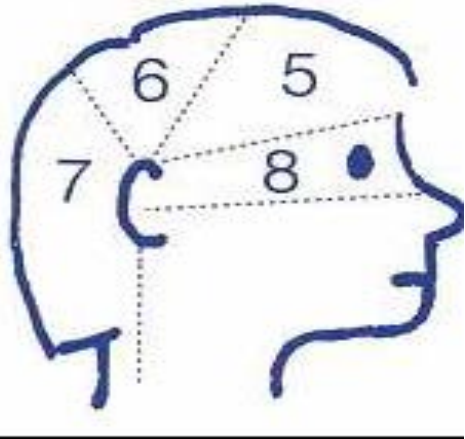
Merkez Adı:	Doktor ad soyadı:	Tarih:
1. Ad Soyad:	Doğum tarihi (Yaşı):	
2. Boy (cm) / Kilo (Kg):		
3. Cinsiyet	E	K
4. Medeni durumu	Bekar	Evli Boşanmış
5. Eğitim durumu	1. İlköğretim 2. Lise 3. Üniversite 4. Okuma yazma bilmiyor	
6. Öğrenci ise kaçınıcı sınıfta?		
7. Mesleği		
8. Epilepsi dışında başka hastalık var mı?	1.Yok 2. Var (Kısaca isimleri) -.....	
9. Epilepsi risk faktörleri	1. Yok 2. Kafa travması 3. Febril konvulsiyon 4. Anoksik doğum 5. Diğer	
10. Anne –baba akraba mı?	1. Hayır 2. Evet - 1. derece akraba - 2. derece akraba - 3.Uzak akraba	
11. Ailede migren veya epilepsi hastası var mı?	Epilepsi	Migren
	1.Yok 2.Var -Annem -Babam -Kardeşim	1.Yok 2.Var -Annem -Babam -Kardeşim

	-Teyze / dayım -Hala / amcam -Büyük annem/ büyük babam	-Teyze/ dayım -Hala / amcam -Büyük anne / büyük babam	
12. Epilepsi tipi	1.JME (Juvenil Myoklonik Epilepsi) 2.JAE (Juvenil Absans Epilepsi) 3. Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi (EMA) 4. İJE (Sadece JTK ile giden İdyopatik Jeneralize Epilepsi)		
13. İlk nöbet yaşı			
14. Kaç yıldır epilepsi hastası?			
15. Kaç yıldır epilepsi merkezinde izleniyor?			
16. Nöbet tipleri	1. Miyokloni 2. Absans 3. JK 4. Fokal 5. Diğer		
17.Nöbet sıklığı nedir? (Son 1 yılda ayda kaç nöbet?)	1. Ayda Miyokloni 2. Ayda Absans 3. Ayda JK 4. Ayda Fokal 5. Ayda birden az 6. Nöbetsiz		
18. Son nöbet tarihi?			
19.Kaç yıldır nöbetsiz?			
20. Son 3 ayda kullandığı Anti-epileptik ilaç isimleri, dozları ve süresi?	İlaç ismi	Doz (mg/gün)	Süresi
21. Anti-epileptik dışı başka ilaç kullanıyor mu? (İsimleri)			

22. Tedaviye uyumlu mu?	Evet	Hayır
23. Günlük hayatta nöbet uyarılarına dikkat ediyor mu? (uyku vs)	Evet	Hayır
24. Nörolojik muayene	Normal / patolojik	
25. Beyin MRG bulgusu	1. Normal 2. Epilepsi ile ilişkisiz lezyon var (nonspesifik lezy, araknoid kist vb.) Açıklama	
26. EEG bulgusu <i>(en demonstratif EEG örneğini ekleyiniz lütfen)</i>	1. Normal 2. Bilateral simetrik jeneralize diken dalga 3. Bilateral asimetrik jeneralize diken dalga 4. Fotosensitivite: →var ---→yok 5. Göz kapama duyarlılığı: →var ---→yok 6. Fokal yavaşlama (lokalizasyon): 7. Fokal diken dalga (lokalizasyon):	
27. Psikiyatrik tanısı var mı?		
28. Eklemek istediğiniz herhangi bir özellik var mı?		

Form-2: Başağrısı sorgulama anketi*

Merkez Adı:	Doktor ad soyadı:		
Ad Soyad:	Tarih:/...../.....		
Boy (cm) :	Kilo (Kg):		
1. Ne kadar zamandır baş ağrılarınız oluyor?	 ay yıl aydır/ yıldır olmuyor		
2. Baş ağrınız tüm yaşamınız boyunca 5 (auralı migren yani ön belirtili migren için 2) defadan fazla tekrar etti mi?	Evet	Hayır	
3. Ne kadar sıklıkla baş ağrısı çekersiniz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyin)	1) Hemen her gün 2) Haftada 2-3 kez 3) Haftada 1 kez 4) Ayda 1 5) Ayda 1'den seyrek		
4. En son ne zaman başınız ağrıdı?	1) ay önce 2)..... yıl önce		
5. Geçen ay kaç kez baş ağrısı oldu?	1).....kez 2) Hiç olmadı		
6. Başınız ağrıdığı anda ilaç ya da şurup içer misiniz?	Evet	Anımsamıyor	Hayır
7. Baş ağrısı için son 3 ayda hangi ilaçları kullandınız? (İsimleri)			
8. Başınız ağrıdığı anda ne sıklıkla ilaç ya da şurup içersiniz?	1) Her gün 2) Haftada 2-3 kez 3) Haftada 1 kez 4) Ayda 1-3 kez 5) Çok seyrek (ayda birden az) 6) Aydan 14 ten daha sık ama hergün değil 7) Anımsamıyor 8) Diğer		
9. Baş ağrıları ilaç almazsanız ne kadar sürer?	1) 1 saatten kısa 2) 1-4 saat 3) 4 saatten uzun 4) 24 saatten uzun		

10. Baş ağrınızı en iyi hangisi anlatıyor? (Lütfen kutulardan birini işaretleyin)	1) Zonkluyor (güm güm vuruyormuş gibi) 2) Bıçak saplanıyor-şimşek çakar gibi 3) Sıkıştırıyormuş gibi/basınç oluyor gibi 4) Ağırılık var gibi 5) Daha farklı (açıklayın):	
11. Aşağıdaki cetvelde “0” hiç baş ağrısı olmamasını, “10” ise dayanılmayacak şiddetteki baş ağrısını ifade etmektedir. Bu durumda sizin baş ağrınızın şiddeti <u>genellikle</u> hangisine uymaktadır? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		
12- Baş ağrınız genellikle başın neresinde olur? (İşaretleyiniz) Sol taraf  		
13. Baş ağrısı başınızın bir yanında daha belirgin midir?	Evet	Hayır
14. Bu baş ağrılarınız okul, iş, çalışma veya sosyal yaşantınızı en az bir gün kısıtlar mı?	Evet	Hayır
15. Baş ağrısı hareket edince artar mı?	Evet	Hayır
16. Baş ağrısı sırasında mide bulantısı da olur mu?	Evet	Hayır

17. Baş ağrısı sırasında kustuğunuz oldu mu?	Evet	Hayır
18. Baş ağrınız sırasında ışık rahatsız eder mi?	Evet	Hayır
19. Baş ağrınız sırasında karanlık bir ortam ister misiniz?	Evet	Hayır
20. Baş ağrınız sırasında-yoğun ve parlak ışık ağrıyı daha da kötüleştirir mi?	Evet	Hayır
21. Baş ağrısı sırasında sesten rahatsız olur musunuz?	Evet	Hayır
22. Baş ağrısı sırasında kokulardan rahatsız olur musunuz?	Evet	Hayır
23. Baş ağrısı sırasında baş dönmesi ve dengesizlik hissi olur mu?	Evet	Hayır
24. Baş ağrısı başlamadan önce, 4-60 dk süreyle aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?		
a. Görme alanında siyah noktalar veya zikzaklar	Evet	Hayır
b. Belli bir alanda görme kaybı	Evet	Hayır
c. Yüz, kol ve bacakta uyuşma	Evet	Hayır
d. Yüz, kol ve bacakta güçsüzlük	Evet	Hayır
e. Baş dönmesi	Evet	Hayır
f. Konuşamama	Evet	Hayır
g. Vücudun iki yanında uyuşukluk ve güçsüzlük	Evet	Hayır
h. Gözüm yaşıyor	Evet	Hayır
ı. Bulanık görüyorum	Evet	Hayır
i. Gözüm kızarıyor	Evet	Hayır
j. Gördüğüm şeylerin üzerinde ışık çakıyor	Evet	Hayır
k. Yüzüm kızarıyor	Evet	Hayır
l. Çift görüyorum	Evet	Hayır
m. Burnum akıyor	Evet	Hayır
24. Ailede (akrabalarda) şiddetli baş ağrısı atakları yaşayan var mı? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)	1) Yok 2) Annem 3) Babam 4) Kardeşim 5) Teyze veya dayım 6) Hala veya amcam 7) Büyük anne veya büyükbabam	
25. Ailede (akrabalarda) migren tanısı alan var mı?	1) Yok 2) Annem 3) Babam 4) Kardeşim 5) Teyze veya dayım 6) Hala veya amcam 7) Büyük anne veya büyükbabam	
26. Nöbetle baş ağrınız arasında zamansal ilişki var mı?	1-Nöbetten önceki 24 saatte (preiktal) baş ağrısı 2-Nöbet sırasında (iktal) baş ağrısı 3-Nöbetten sonra ilk 3 saatte (postiktal) baş ağrısı 4-Nöbet ve baş ağrısı arasında zamansal ilişki yok (interiktal) baş ağrısı	
27. Nöbet sırasında olan baş ağrınız	Evet	Hayır

nöbetle birlikte geçer mi?					
28. Nöbetten sonra başlayan baş ağrısı kaç saat sürer?	 Saat				
29. Nöbet sırasında olan baş ağrısı ile birlikte hangileri olur?	1)Yüz, kol ve bacakta güçsüzlük 2)Yüz, kol ve bacakta uyuşma 3)Çarpıntı, terleme, açlık, aşırı su içme, sık idrar çıkma, kabızlık veya ishal şikayetlerinden biri veya birkaçı (otonom bulgu) 4)Hiçbiri 5)Diğer				
30- Baş ağrını geçirmek için ne yaparsınız? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)	1-Yatıyorum 2- Yemek yiyorum 3- Ağrı kesici içiyorum (son 1 ayda adet ağrı kesici içtim) 4- Kusuyorum 5- Masaj yaptırıyorum 6- Diğer				
31- Yandaki sorunlardan hangileri sizde var? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)	1- Bahar nezlesi (ilkbaharda sık hapşırmak) 2- Sürekli göz yaşarması (göz nezlesi) 3- Astım 4- Taşıt tutması veya lunaparkta oyuncaklara binememek 5- Ateşli havale veya sara hastalığı 6 Dikkat eksikliği ve hiperaktivite 7- Uyurgezerlik 8- Gece uykuda çok hareket etmek, kalkıp yürüyünce rahatlamak				
32- Hayatınızda önce hangisi başladı?	1-Baş ağrılarım 2-Bayımlarım 3- Birlikte başladılar				
33. En şiddetli baş ağrınız sırasında aşağıdakilerden her birini yaparken deriniz üzerinde ne sıklıkla artmış ağrı veya nahoş bir his oluşuyor?	Bunu yapmadım 0	Hiçbir Zaman 0	Nadiren 0	Atakların yarısından Azında 1	Atakların yarısından Çoğunda 2
a. Saçınızı tarama					
b. Saçınızı toplama (at kuyruğu)					
c. Traş olma					
d. Gözlük takma					

e. Kontakt lens takma					
f. Küpe takma					
g. Kolye takma					
h. Dar giysiler giyme					
i. Duş alma (su yüzünüze çarptığı sırada)					
j. Dinlenirken başınızı ya da yüzünüzü yastığa değdirme					
k. Sıcağa maruziyet (yemek yaparken, sıcak suyla yüz yıkama)					
l. Soğuğa maruziyet (soğuk suyla yüz yıkama, buz torbası kullanma gibi)					
TOPLAM					
(Allodinisiz (0-2), Hafif Allodini (3-5), Orta Allodini (6-8) Ciddi Allodini (≥9))					
34- Aşağıdakiler hangisi ile baş ağrınız ya da nöbetiniz ortaya çıkar? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)	NÖBET		BAŞ AĞRISI		
a. Zihinsel aktivite (Düşünme, hesap yapma vb)	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
b. Sigara	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
c. Aç kalmak	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
d. Belli/Bazı Yiyecekler (kahve, çikolata)	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
e. Kokular (parfüm, yemek vb)	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
f. Güneşli havalar / Parlak ışıklı ortamlar	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
g. Lodoslu havalar	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
h. Gürültülü ortamlar	Evet	Hayır	Evet	Hayır	

i. Fiziksel aktivite, (spor vb)	Evet	Hayır	Evet	Hayır
j. Az uyumak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
k. Fazla uyumak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
l. Stres	Evet	Hayır	Evet	Hayır
m. Yorgunluk	Evet	Hayır	Evet	Hayır
n. Adet Dönemi (-2, +3 gün)	Evet	Hayır	Evet	Hayır
o. Yazılı veya sözlü sınav günleri	Evet	Hayır	Evet	Hayır
p. Uzun süre ders çalışmak, okumak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
q. Uzun süre TV izlemek	Evet	Hayır	Evet	Hayır
r. Uzun süre PC veya telefonda oyun oynamak	Evet	Hayır	Evet	Hayır
s. Diğer uyaran varsa not ediniz	Evet	Hayır	Evet	Hayır

***Bu iki form Veliöğlu ve ark. 2019 “İdyopatik Epilepsi ve Migren” projesinden uyarlanmıştır.**

Form-3: Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Hasta Adı Soyadı:

Merkez/Dr. adı:

Tarih:

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 1. Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
 1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
 1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Çoğu zaman, oldukça sinirliyim.
 3. Şimdi hep sinirliyim.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
 1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimin çoğunu kaybettim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
 1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
 1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
 1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
 1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
 1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
 2. İştahım çok azaldı.
 3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
 1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

- 20-** 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21-** 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir deđişme fark etmedim.
1. Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliiyim.
2. Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliiyim.
3. Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.



Form- 4: Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS)

Epworth Uykululuk Ölçeği Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Hastanın Adı-Soyadı:
Tarih://

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkta uyuklarsınız? (Sözü edilen yorgunluk hissi değildir, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır.) Bu soruları son zamanlardaki durumunuza göre değil, genelleyerek yanıtlayınız.

		Asla Uyumam (0)	Nadiren uyukları m (1)	Oldukça sık uyuklarım (2)	Her zaman çok sık uyukları m (3)
1	Oturmuş bir şeyler okurken				
2	Televizyon seyredirken				
3	Toplum içinde hareketsizce otururken (ör: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)				
4	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken				
5	Öğleden sonra şartlar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken				
6	Birileriyle oturup konuşurken				
7	Alkol almadığınız bir öyle yemeğinden sonra otururken				
8	Trafikte birkaç dakikalık duruşlarda				

Normal	Normal ama artmış gün içi uykululuk	Artmış ama gün içi ılımlı uykululuk	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk
0-5	6-10	11-12	13-15	16-24

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1120
Konu: Prof. Dr. Betül BAYKAN hk.

Tarih : 04.09.2019

Sayın Prof. Dr. Betül BAYKAN
Nöroloji

İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 29/05/2019 gün ve 107741 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Uzm. Dr. Zeynep Vildan OKUTAN' ın yürüteceği 2019/777 dosya numaralı "Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Migren Komorbiditesinde Klinik Genetik ve Elektrofizyolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 23/08/2019 tarih ve 14 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ VE MİGREN KOMORBİDİTESİNDE KLİNİK, GENETİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

%4	%3	%0	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	kevserlokmanhekim.com İnternet Kaynağı	%1
2	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	%1
3	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	www.centro.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.tibbigenetik2018.org İnternet Kaynağı	<%1
6	www.tjn.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	turkepilepsi.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Zeynep Vildan	Soyadı	OKUDAN
Doğ.Yeri	Samsun	Doğ.Tar.	01.01.1983
Email	zeynepvildan@hotmail.com	Uyruğu	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı (Tıpta Uzmanlık Öğrencisi)	2013
Lisans	İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2006
Lise	Özel Safiye Sultan Koleji	2000

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uzman doktor	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği	2016-halen
2.	Uzman doktor	Büyükcçekmece Devlet Hastanesi, Nöroloji	2014-2016
3.	Uzman doktor	Malkara Devlet Hastanesi, Nöroloji	2013-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		(YÖKDİL) 85

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	65,3	65,9	62,9
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri/Sertifikalari/Ödülleri

ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ YAYINLARI

- a. Altindag E, **Okudan ZV**, Tavukçu Özkan S, Krespi Y, Baykan B. Electroencephalographic Patterns Recorded by Continuous EEG Monitoring in Patients with Change of Consciousness in the Neurological Intensive Care Unit. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017 Jun; 54(2):168-174. doi: 10.5152/npa.2016.14822. Epub 2017 Jun 1.
- b. Güngör Tunçer Ö, Aksay Koyuncu B, **Okudan ZV**, Altındağ E, Tolun R, Krespi Y. Vascular Ischemia as a Cause of Transient Global Amnesia: A Patient Series. *Noro Psikiyatr Ars.* 2015 Mar;52(1):59-63. doi: 10.5152./npa.2015.7444. Epub 2015 Mar 1.
- c. **Okudan ZV**, Özkara Ç. Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Jan 18;14:327-337. doi: 10.2147/NDT.S107669. eCollection 2018. Review.

ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

- a. **Okudan Z.V**, Aydın Özemir Z, Tolun R, Krespi Y. 'Non-travmatik İntrakranyal Diseksiyon tanısı Güçtür: Bir Olgu Sunumu', 45.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2009
- b. **Okudan Z.V**, Aydın Özemir Z, Tolun R, Krespi Y. 'Serebral Venöz Sinus Trombozunda Endovasküler Tromboliz: Bir Olgu Sunumu', 45.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2009
- c. **Okudan Z.V**, Güngör Tunçer Ö, Altındağ E, Tolun R, Krespi Y. 'Epizodik Konfüzyon ve Hiperamonyemi Atakları ile Seyreden Nadir Bir Durum: Ekstra-Hepatik Porto-Sistemik Şant', 45.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2009
- d. **Okudan Z.V**, Güngör Tunçer Ö, Altındağ E, Krespi Y. 'Geçici Global Amnezi: 13 Olgunun Analizi', Sözel bildiri, 46.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2010
- e. **Okudan Z.V**, Aydın Özemir Z, Aksay Koyuncu B, Tolun R, Krespi Y. 'Bevasizumab Uygulaması Sonrası İskemik İnme: 2 Olgu Sunumu', 46.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2010
- f. **Okudan Z.V**, Aydın Özemir Z, Aksay Koyuncu B, Tolun R, Krespi Y. 'Huzursuz Bacak Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu Striatokapsüler Enfarkt ile İlişkili midir?: Olgu sunumu', 46.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2010
- g. **Okudan Z.V**, Güngör Tunçer Ö, Altındağ E, Krespi Y. 'Post-travmatik L-dopa Yanıtlı Geç Parkinsonizm Tablosu: Olgu Sunumu', 9. Ulusal Parkinson ve Hareket Bozuklukları Kongresi, Antalya, 2011

- h. Güngör Tunçer Ö, Altındağ E, **Okudan Z.V**, Tolun R, Krespi Y. 'Diffüzyon Lezyonsuz Akut Perfüzyon Defisiti: Akut İskemik İnmede Nadir Bir Görüntüleme Bulgusu', 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2011
- i. Aksay Koyuncu B, Bekmezci Y, Gür Özmen S, Öğün M.N, Tüfekçioğlu Z, **Okudan Z.V**, Aydın Özemir Z., Tavukçu Özkan S., Güngör Tunçer Ö, Altındağ E., Harabati H, İmamoğlu A, Tülek Z, Tolun R, Krespi Y. 'İnme Ünitesinde Akut İskemik İnme Hastalarının Tedavi ve Bakım Performans ve Kalite Verilerinin Değerlendirilmesi', VI. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi, Eskişehir, 2012
- j. Yıldız C, Erdoğan H.A, Sözer N, **Okudan Z.V**, Çabalar M, Yayla A.V. 11. Saatte Endovasküler Tedavi Uygulanan Akut İskemik İnme Olgusu, 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2018
- k. Girgin D, **Okudan Z.V**, Erdoğan H.A, Yayla A.V. Majör Cerrahi Sonrası Akut İskemik İnme Gelişen Olguda İntravenöz Trombolitik Tedavi?, Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği Kurslar Kongresi, Antalya, 2019
- l. Yıldız C, **Okudan Z.V**, Yayla V. Tiroidektomi sonrası nadir görülen bir komplikasyon: Horner Sendromu, 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2019

ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN ÖDÜL ALMAYA HAK KAZANAN BİLDİRİLER

- a. **Okudan ZV**, Altındağ E, Tavukçu Özkan S, Krespi Y, Baykan B. 'Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Uyanıklık Kusuruyla izlenen hastaların devamlı video-EEG monitorizasyon bulguları ile klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri', 29. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi Poster Birincilik Ödülü, Antalya, 2013

ARAŞTIRMA PROJESİ

- a. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Uyanıklık Kusuru Nedeni ile İzlenen Hastaların Video-EEG Monitorizasyonunda Saptanan Elektrofizyolojik Bulgular ve Bu Bulgulara Eşlik Eden Klinik Laboratuvar ve Görüntüleme Özellikleri, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2013.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):