

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MRI LARI NORMAL OLAN DİRENÇLİ EPİLEPSİ
HASTALARININ SERUM OTOANTİKORLARININ DÜZEYİNİN
ANALİZİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Çiğdem ÖZEN AYDIN

Trabzon 2017

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MRI LARI NORMAL OLAN DİRENÇLİ EPİLEPSİ
HASTALARININ SERUM OTOANTİKORLARININ DÜZEYİNİN
ANALİZİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Çiğdem ÖZEN AYDIN

Tez Danışmanı Prof. Dr. Sibel VELİOĞLU

Trabzon 2017

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında değerli fikirleri, bilimsel destek ve katkıları ile yanımda olan, asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendime rol model aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Sibel VELİOĞLU'a,

Tezim sırasında tanışma fırsatı bulduğum, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın Prof. Dr. Erdem Tüzün'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman destek olan ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU'a,

Birlikte çalışabilme fırsatı bulduğum ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU'a ve asistanlık eğitimim süresince verdikleri emek ve destekleri için Prof. Dr. Cavit BOZ, Doç. Dr. Sibel GAZİOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin gerçekleşmesi için maddi olanak sağlayan Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Tezimin gerçekleşmesi için ek maddi destek sağlayan Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği'ne

Birçok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız nöroloji servis hemşirelerine, poliklinik sekreter ve teknisyenlerine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni destekleyen canım annem ve abime,

Ve değerli eşim Melih Aydın'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Çiğdem ÖZEN AYDIN
Saygılarımla

ÖZET

MRI LARI NORMAL OLAN DİRENÇLİ EPİLEPSİ HASTALARININ SERUM OTOANTİKORLARININ DÜZEYİNİN ANALİZİ

Amaç: Son yıllarda patogenezdaki rolü tam olarak aydınlatılamamakla birlikte pek çok nörolojik hastalıkta nöronal otoantikorlar tespit edilmiştir. Bu bağlamda, antiepileptik ilaç tedavisine (AEİ) dirençli epilepsi hastalarında otoimmün epilepsi kavramı dikkati çekmektedir. Bu çalışmada, beyin manyetik rezonans görüntülemesi (magnetic resonance imaging-MRI) normal olan, dirençli nöbetlerle seyreden hastalarda nöronal antikorların varlığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında epilepsi polikliniğimizde takipli, MRI'ları normal olan ilaca dirençli epilepsi hastaları çalışmaya alındı. Anti-GAD, anti-VGKC ve VGKC kompleks antijenleri (LGI1 ve Caspr2), anti-NMDAR, anti-GABAR ve anti-AMPAR antikorları tüm serum örneklerinde incelendi. Antikor ölçümü için immünfloresan, RIA ve ELISA metodları kullanıldı. Hastaların klinik, laboratuvar ve EEG bulguları kaydedildi. Otoantikoru pozitif ve negatif grupların özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yirmi yedisi (54%) kadın, 23'ü (46%) erkek olan 50 hasta ve 50 tane de sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı $30,54 \pm 9,41$ yıl idi. Otuz yedi hastada (%74) fokal, 7 hastada (%14) jeneralize ve 6 hastada (%12) jeneralize-fokal ayrımı yapılamayan epilepsi tanısı mevcuttu. Sekiz hastada (%16) nöronal antikorlar pozitif saptandı. Bir hastada anti-GAD antikoru ve 7 hastada anti-VGKC antikor pozitifliği mevcuttu. Antikor pozitif grupta psikiyatrik hastalık, febril konvülziyon ve status epileptikus daha yüksek oranda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte, anti-VGKC antikor pozitif hastalarda hipotiroidi ve depresyon varlığı istatistiksel olarak daha anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Son yıllarda yapılan çalışmalar, otoimmün etyolojisi olan epilepsili hastaların AEİ tedavisine daha dirençli olduğunu göstermiştir. Ancak çalışmamızda, MRI'ları normal olan ilaca dirençli epilepsi hastalarında anlamlı olmayan düzeyde nöronal

otoantikör yüksekliği bulunmuş olup, MRI'ları normal olan hastalar için bu bilgiyi destekler sonuçlara ulaşılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İlaça dirençli epilepsi, nöbet, otoimmünite, nöronal otoantikörler



SUMMARY

THE ANALYSIS OF SERA AUTOANTIBODIES LEVELS IN REFRACTORY EPILEPSY PATIENTS WITH NORMAL MRI

Purpose: Over recent years, it has been detected that neuronal autoantibodies were associated with many neurological disorders despite of the pathogenesis is unclear. In this context, the concept of autoimmune epilepsy draws attention in patients with epilepsy resistant to antiepileptic drugs (AEDs). In this study, our aim was to investigate the presence of neuronal antibodies in epilepsy patients with refractory seizures with normal brain magnetic resonance imaging (MRI).

Material and Method: Patients with drug-resistant epilepsy who had normal MRI, who followed in our epilepsy clinic between January 2015 and October 2016 were included in the study. Anti-GAD, anti-VGKC and VGKC complex antigens (LGI1 and Caspr2), anti-NMDAR, AMPAR and GABAR antibodies were analyzed in all serum samples. Immunofluorescence, RIA or ELISA methods were used for measurement of antibodies. Clinical, laboratory findings and EEG of the patients were recorded. The characteristics of the autoantibody positive and negative groups were compared.

Results: Out of 50 patients, 27 (54%) were female and 23 (46%) were male (46%), and 50 healthy volunteers were included in this study. The mean age of the patients was $30,54 \pm 9,41$ years. Thirty seven of the patients (74%) were diagnosed focal and 7 of them (14%) were diagnosed generalized epilepsy. Other 6 patients (12%) could not be classified as having either generalized or focal epilepsy. Neuronal antibodies were positive in eight (16%) patients. One patient had anti-GAD antibody positivity and 7 patients had anti-VGKC antibody positivity. Although the percentage was higher in the antibody-positive group, there was no significant difference between the groups in terms of the results such as psychiatric disease, febrile convulsion, status epilepticus. However, the presence of depression and hypothyroidism were statistically significantly higher in anti-VGKC antibody-positive patients.

Conclusion: Recent studies have shown that epileptic patients with autoimmune etiology are more resistant to treatment. However, in our study, there was no significant increase in neuronal autoantibody levels in patients with epilepsy resistant

to drugs who had normal MRI, and the results that can support this knowledge have not been reached.

Keywords: drug-resistant epilepsy, seizure, autoimmunity, neuronal autoantibodies



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Epilepsi.....	2
2.1.1 Epilepsi: tarihçe ve tanımlamalar.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Epileptik nöbetlerin patofizyolojisi.....	4
2.1.4 Epileptogenez.....	5
2.1.5 Epileptik nöbetlerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması.....	5
2.2 Epilepsi ve direnç	16
2.2.1 İlaça dirençli epilepsi	16
2.2.2 Epilepside ilaç direnci mekanizmaları	18
2.3 Epilepsi ve immünite	24
2.3.1 Epilepsi ve inflamasyon mekanizmaları	24
2.3.2 İmmünite ile ilişkili epileptik sendromlar	26
2.4 Epilepsi ve otoimmünite	28
2.4.1 Temel mekanizmalar	28
2.4.2 Epilepsi ile ilişkili otoimmün hastalıklar	28
2.4.3 Otoimmün epilepsi	31
2.4.4 Nöronal otoantikorlar	32
2.4.5 Status epileptikus ve otoimmünite	43
2.4.6 Otoimmün epilepsi ve tedavi yaklaşımı	45
3.GEREÇ VE YÖNTEM	50
4.BULGULAR.....	54
4.1 Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri	54
4.2 Hastaların EEG Özellikleri	60

4.3 Hastaların kullanmakta olduğu AEİ tedavileri.....	60
4.4 Hastalarda Saptanmış Olan Otoantikörler.....	61
4.5 Otoantikör pozitifliği olan/olmayan olguların karşılaştırılması.....	61
4.6 Anti-VGKC antikör pozitifliği olan/olmayan olguların karşılaştırılması	66
4.7 Anti-GAD ve Anti-VGKC antikör seropozitifliği olan hastaların özellikleri..	70
5.TARTIŞMA	75
5.1 Çalışma hastalarımızda saptanan otoantikörler.....	78
5.2 Çalışma hastalarımızda saptanmayan otoantikörler.....	90
6.SONUÇLAR	96
7.KAYNAKLAR	97



KISALTMALAR

3D	: Three dimensional (3 boyutlu)
ABC	: ATP-binding cassette (ATP bağlayıcı kaset)
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AEİ	: Antiepileptik ilaç
AMPAR	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit reseptörü
APC	: Antijen sunan hücreler
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BCRP	: Breast cancer resistance protein (Meme kanseri direnç proteini)
Ca	: Kalsiyum
CAR	: Constitutive androstane reseptör (Konstitütif androstan reseptörü)
Caspr2	: Contactin-associated protein 2 (Kontaktin ilişkili protein 2)
COX	: Siklooksijenaz
CYP450	: Sitokrom P450
DETAE	: Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
DM	: Diabetes mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
FIRES	: Febrile infection-related epilepsy syndrome (Ateşli enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu)
FK	: Febril konvülziyon
FKD	: Fokal kortikal displazi
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery (Sıvı baskılamalı inversiyon geri dönüşümü)
FLE	: Frontal lob epilepsisi

GABAA R	: Gamma-aminobütirik asit A reseptör
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GlyR	: Glisin Reseptörü
JME	: Juvenil miyoklonik epilepsi
JTK	: Jeneralize tonik klonik
HLAs	: Human leukocyte antigens (İnsan lökosit antijenleri)
HMGB1	: High-mobility group box 1 (Yüksek mobilite grubu kutusu 1)
HS	: Hipokampal skleroz
IVIG	: İntravenöz immun globulin
IVMP	: İntravenöz metilprednizolon
K	: Potasyum
KBB	: Kan-beyin bariyeri
KBZ	: Karbamazepin
LE	: Limbik ensefalit
LEV	: Levetirasetam
LGII	: Leucine-rich glioma inactivated-1 (Lösinden zengin inaktif gliom 1)
LGS	: Lennox Gastaut sendromu
LTG	: Lamotrijin
mGluR	: Metabotropik Glutamat Reseptörleri
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MP-RAGE	: Magnetization prepared rapid acquisition gradient recalled echo
MRI	: Magnetic resonance imaging (Manyetik rezonans görüntüleme)
MRPs	: Multidrug resistance associated proteins (çoklu ilaç direnci ile birlikte olan proteinler)

MTLE	: Mezial temporal lob epilepsisi
MTS	: Mezial temporal skleroz
Na	: Sodyum
NK	: Naturel killer (doğal öldürücü)
NKSE	: Nonkonvülf SE
NMDAR	: N-metil-D-aspartat reseptörleri
NORSE	: New-Onset Refractory Status Epilepticus (Yeni başlangıçlı tedaviye dirençli status epileptikus)
OKB	: Oligoklonal bant
OXB	: Okskarbazepin
PERM	: Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (Rijidite ve myoklonusla seyreden progresif ensefalomyelit)
PME	: Progresif miyoklonik epilepsi
PXR	: Pregnane X reseptör
SE	: Status epileptikus
SPS	: Stiff-person sendromu
SSS	: Santral sinir sistemi
TCR	: T hücresi reseptörü
TGF β	: Transforming growth faktör- β
TLE	: Temporal lob epilepsisi
TLR4	: Toll- like reseptör 4
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEM	: Video-EEG Monitorizasyon
VGCaC	: Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları

VGKC :Voltaj bağımlı potasyum kanalları

VPA : Valproat



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı	54
Şekil 2. Hastaların cinsiyete göre yaş ve hastalık başlangıç yaş ortalaması	54
Şekil 3. Nöbet tiplerine göre epilepsi sınıflaması	55
Şekil 4. Fokal epilepsi hastalarının alt tiplerine göre dağılımı	55
Şekil 5. Jeneralize epilepsili hastaların alt tiplerine göre dağılımı.....	56
Şekil 6. Psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastaların dağılımı	57
Şekil 7. Hastaların IQ düzeylerine göre dağılımı (n:50)	57
Şekil 8. Hastalarda nöbet tetikleyici varlığı	58
Şekil 9. Hastaların nöbet geçirme sıklığına göre dağılımı	59
Şekil 10. Hastalarda görülen aura tiplerinin dağılımı	59
Şekil 11. Hastaların EEG özellikleri	60
Şekil 12. Hastalar tarafından denenmiş olan AEİ'ler (%)	61

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Epilepsi nöbetlerinin sınıflaması (ILAE 1981).....	7
Tablo 2. Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması (ILAE 1989)	8
Tablo 3. Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE 2010).....	9
Tablo 4. Terminoloji ve Kavramlardaki Değişiklikler (ILAE 2010).....	10
Tablo 5. Tanısal Özelliklerine Göre Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsilerin Gruplanması (ILAE 2010)	11
Tablo 6. Elektroklinik sendromların örnekleri ve diğer yaşa göre düzenlenmiş epilepsiler (ILAE 2014) (ILAE 2014; 2010 sınıflamasından uyarlanmıştır).....	13
Tablo 7. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017)	14
Tablo 8. Sistemik otoimmün hastalıklardaki nöbet oluşum mekanizmaları.....	29
Tablo 9. Otoimmün epilepsiyi düşündüren klinik ve laboratuvar özellikleri	32
Tablo 10. İntraselüler antijenlere karşı oluşan antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalit sendromları.....	34
Tablo 11. SE ile ilişkili t1 ve t2 zaman noktaları.....	43
Tablo 12. Nöbetler ve status epileptikus ile ilişkili ensefalit otoantijenleri.....	45
Tablo 13. Epilepsi hastalarında etyolojide otoimmün mekanizmaları düşündüren ve antikor aramayı gerektiren durumlar (210)	47
Tablo 14. Antikor ilişkili SSS hastalarında birinci ve ikinci basamak tedaviler (156, 210)	49
Tablo 15. Otoimmün epilepsi vakalarında tedavi yaklaşımı.....	50
Tablo 16. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri	56
Tablo 17. Hastalarda nöbetleri tetikleyici faktörlerin dağılımı.....	58
Tablo 18. Hastaların kullanmakta oldukları AEİ sayılarının dağılımı.....	60
Tablo 19. Otoantikor pozitifliği olan/olmayan olguların demografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.....	64
Tablo 20. Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan olguların nöbet özellikleri ve tipleri	65
Tablo 21. Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan olguların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	65
Tablo 22. Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan olguların EEG özellikleri	65
Tablo 23. Depresyon ve anti-VGKC antikor titreleri.....	66

Tablo 24. Hipotiroidi ve anti-VGKC antikor titreleri	67
Tablo 25. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların demografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri	68
Tablo 26. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların nöbet özellikleri ve tipleri	69
Tablo 27. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	69
Tablo 28. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların EEG özellikleri	69
Tablo 29. Otoantikor pozitifliği olan olguların klinik özellikleri	73



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen, yaygın bir nörolojik hastalıktır (1). AEİ tedavisine rağmen epilepsi hastalarının üçte bir kadarı nöbet geçirmeye devam etmektedirler (2). Epilepsi hastalarının bir kısmında ise uygun AEİ tedavilerine rağmen devam eden nöbetlerin sebebi tam olarak bilinmemekte ve bu konu üzerindeki araştırmalara devam edilmektedir (3).

Epilepsi etyolojisinde pek çok sebep yer almakla olup, günümüzde bu epilepsi hastalarının bir kısmında etyolojide otoimmün patogenezin yer alabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya konulmaktadır (4). Özellikle son yıllarda, epilepsi ile ilişkili olarak pek çok nöronal otoantikör tanımlanmıştır. Ayrıca bu otoantikörlere sahip bazı hastaların AEİ tedavisine dirençli oldukları ve immünoterapiden fayda gördükleri tespit edilmiştir (4). Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında otoimmünitenin gösterilmesi, bu hastalara erken dönemde immünoterapinin başlanmasına olanak sağlaması yönünden son derece önemlidir (5).

Çalışmamızda, epilepsi polikliğimizce AEİ tedavisine dirençli nöbetleri nedeniyle takipli olan ve beyin görüntülemeleri normal olan hastalarda nöronal otoantikörlerin varlığını araştırmayı, otoantikör saptanan olguların klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymayı ve varsa otoantikör ilişkili durumları belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi

2.1.1 Epilepsi: tarihçe ve tanımlamalar

Epilepsi 3000 yılı aşkın bir süredir, ilk tıbbi yazıtlardan beri bilinmektedir (6, 7). Epilepsi sözcüğü eski Yunanca kökenli olup, “yakalamak”, “kavramak” anlamlarına gelen “*epilambanein*” fiilinden türemiş olup, “yakalama”, “tutma” anlamındadır. Halk dilinde sıkça kullanılan adıyla “*sar’a*” sözcüğü ise Arapça kökenlidir ve “yere serme” anlamına gelmektedir (8). En eski tıbbi metinlerden biri olan “*Sakikku*”; “*antasubba*” ve “*miqtu*” terimiyle epilepsiye atıfta bulunmuştur. Hamurabbi yasalarında ise epilepsi “*bennu*” adıyla anılmaktadır. Hint tıbbında, tıp yazarı Atreya tarafından epilepsi beyin fonksiyon bozukluğu olarak ifade edilmiştir (9). Eski yazıtlarda, epilepsinin bazı bireyleri kontrol eden iblisler ve hayaletler tarafından yaratılmış olması gibi çeşitli doğaüstü inanışlar mevcuttur (7). Buna karşılık epilepsiyi bir hastalık olarak ilk ifade eden kişi Hippocrates olmuştur (9). Ondokuzuncu yüzyılda J. H. Jackson ise modern epilepsi anlayışımızın temelini ortaya koymuş olup epilepsiyi “gri cevherin ara sıra, ani, aşırı deşarjları” olarak tanımlamıştır (10).

2005 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy: ILAE) tarafından epilepsi nöbeti, “beyindeki eş zamanlı ve aşırı nöronal aktiviteye bağlı geçici semptom ve bulgular” olarak tanımlanmıştır. Epilepsi ise “epileptik nöbetlere kalıcı yatkınlık oluşturan ve nöbetlere bağlı gelişen nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları tanımlayan bir beyin bozukluğu” olarak ifade edilmiştir (11).

Epilepsi hastalığı, 2001 yılında “ILAE Task Force on Classification and Terminology” grubunca “iyi tanımlanmış, spesifik tek bir etyolojisi olan patolojik durum” olarak ve epilepsi sendromu ise “tek ve benzersiz bir epilepsi durumunu tanımlayan semptom ve bulguların kompleksi” olarak ifade edilmiştir (12).

2014 yılında ILAE tarafından epilepsi tanımında düzenleme yapılmıştır. Buna göre epilepsi, açıklanan koşullardan en az birini içeren bir beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır. Bu koşullar:

1. En az 24 saatten fazla aralıkla meydana gelen 2 adet tetiklenmemiş veya refleks nöbet olması,

2. Bir tetiklenmemiş veya refleks nöbet ve önümüzdeki 10 yıl içinde oluşabilecek, iki tetiklenmemiş nöbetten sonra genel nöbet rekürrensine benzer (en az %60) gelişebilecek nöbetlerin ihtimali,

3. Bir epilepsi sendromu tanısının olması.

Nöbetin tekrarlama riski epilepsi tipine, yaşa, sendroma, etyolojiye, tedaviye ve pek çok farklı faktöre bağlı olabilmektedir. Bununla birlikte eğer hastanın yaşı, “yaşa bağlı epilepsi sendromları”nı geçmişse, hasta son 10 yıldır nöbetsizse veya AEİ kesimini takiben 5 yıldır nöbeti olmamışsa epilepsinin ortadan kalktığı düşünülmektedir (13, 14).

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılında yaptığı çalışmada epilepsinin özürlülük ile ilişkili olarak dünya çapında yükümlülük yaratan en büyük 2. nörolojik hastalık olduğunu ortaya koymuştur (15, 16). Psikiyatrik komorbidite ve yüksek ekonomik maliyetlerle ilişkili ciddi bir nörolojik bozukluk olan epilepsinin insidansı ve prevalansına yönelik günümüze değin pek çok çalışma yapılmıştır (16). Yapılan çalışmalarda nüfusun yaklaşık %8 ile %10’unun yaşamları boyunca en az bir kez nöbet geçireceği ve bu hastaların ancak %2 ile %3’ünde epilepsi gelişeceği belirtilmiştir (17).

65 araştırmanın yer aldığı bir meta-analizde yüksek gelirli ülkelerde yaşam boyu epilepsi prevalansı 1000 kişilik nüfusta 5,8 iken, düşük gelirli ülkelerde kentsel alanlarda 1000’de 10,3 ve kırsal alanlarda 1000’de 15,4 olarak saptanmıştır. Bu veriler; yoksul ülkelerde, özellikle de kırsal alanlarda, epilepsi prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (18). Bir diğer yayında 222 çalışma incelenmiş ve aktif epilepsi prevalansı 1000 kişi başına 6,38 iken, yaşam boyu prevalans 1000 kişi başına 7,60 olarak hesaplanmıştır. Epilepsinin yıllık kümülatif insidansı ise 100,000 kişi başına 67,77 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada epilepsi prevalansının yaş grubu, cinsiyet açısından farklılık göstermediği ve etyolojisi bilinmeyen epilepsiler ile jeneralize nöbet geçirenlerin en yüksek prevalansa sahip oldukları belirtilmiştir (16).

2.1.3 Epileptik nöbetlerin patofizyolojisi

Epileptik sendromlar ve nöbetler birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedirler. Epilepsilerin ortak özelliği merkezi sinir sisteminin bir veya birden çok bölgesinde aşırı duyarlılığa eğilim oluşturan bir bozukluk olmalarıdır. Çeşitli epilepsi formlarının altında yatan aşırı uyarılabilirlik durumu beyin anatomisi, fizyolojisi ve farmakolojisinde meydana gelen fonksiyonel değişiklikleri temsil etmektedir. Fokal epilepside, beyin hasarı sonrası meydana gelen sinaptik yeniden düzenlenme ile ilişkili olarak aşırı uyarılabilirlik durumu ortaya çıkmaktadır. Mezial temporal lobdaki limbik yapılar, özellikle de hipokampus, parahipokampal bölgeler, subikulum, entorinal korteks ve amigdala olmak üzere beynin bazı bölgeleri bu aşırı uyarılabilirlik durumunun ortaya çıkmasında diğer beyin bölgelerinden daha duyarlı görünmektedirler (19).

Epileptik bölgedeki nöronlar senkronize olarak paroksizmal depolarizasyona uğrarlar. Bu durum aksiyon potansiyeli patlamaları ile sonuçlanmaktadır. Bu patlamaları, inhibisyon periyotları izlemektedirler. Çoğu zaman, bu tür olaylar tek tek meydana gelmektedir ve bu durumun EEG'deki karşılığı spike'dır (diken). Zamanla daha fazla nöron bu hipersenkron aktiviteye katılabilir ve bu durum nöbet ile sonuçlanabilir. Fokal epilepsi nöbetlerinin aksine, jeneralize nöbetler bir anda diffüz olarak bilateral beyinde başlayabilirler. Buna ek olarak, jeneralize nöbetleri içeren birçok epilepsi sendromu santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonundaki genetik değişikliklerin sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedirler. Nöbet aktivitesi nöronların uyarılabilirliğindeki ve nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılardaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Nöbetlerin, sinaptik uyarımın artırılması veya sinaptik inhibisyonun yeniden oluşturulması gibi birden fazla hücrel süreçlerin herhangi birinde değişiklikler yapılarak üretilebileceği bilinmektedir (19, 20).

Ekspresyondaki değişiklikler, polimorfizmler, ligand ve voltaj kapılı kanallardaki mutasyonlara bağlı reseptör işlevlerinin değişmesi, iyon homeostazının bozulması, enerji metabolizmasını değiştiren süreçler gibi pek çok farklı mekanizmaya bağlı olarak nöronal uyarılabilirlikte artış ve nöbetler görülebilmektedir (19, 21-23).

2.1.4 Epileptogenez

Epilepsi formlarının hepsi olmasa bile çoğu belirli bir zaman dilimi sonrasında ortaya çıkmaktadır. Tanımlanmış bir zaman dilimi boyunca normal işlev gören beyin, belirli bir gelişimsel süreç sonrası ya da bazı yaralanmalara tepki olarak nöronal devrelerin aşırı duyarlı hale gelmesi sonucunda spontan tekrarlayan nöbetlere yol açan yeni bir durum geliştirmektedir (19). Epileptogenezis, doğuştan gelen beyin malformasyonları, sonradan edinilmiş olan yapısal beyin lezyonları, nöronal sinyallerdeki değişiklikler, nöronal ağların olgunlaşması ve plastisitesindeki kusurlara bağlı olarak beyinin epileptik hale geldiği bu süreci göstermektedir (24).

Bu terim ilk spontan nöbet oluşmadan önceki süreci ifade etmektedir. Epilepsi gelişme riski; enfeksiyöz ajan, beyin hasarının şiddeti, yaş, genetik faktörler ve diğer pek çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. İnme, kafa travması, enfeksiyon, febril nöbet, tümör, nörodejeneratif hastalıklar gibi beyin hasarına yol açan çeşitli durumlar epileptogenez sürecinin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Tetikleyici olay ile epilepsi başlangıcı arasında sessiz bir dönem mevcut olup bu dönemde kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğünde bozulma, nöronal kayıp ve gliosis, sinir hücrelerinde hipereksitabilite, moleküler ve yapısal yeniden düzenlenme, epigenetik yeniden programlanma olmaktadır ve bu süreç sonucunda spontan tekrarlayan epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadırlar (25, 26).

Febril nöbet ilişkili olguların takip edildiği bir çalışmada, ilerleyen dönemde bireylerin %2'sinde epilepsi geliştiği görülmüştür. Buna ek olarak 5 yaşından önce geçirilmiş beyin hasarının ilerleyen yaşlarda geçirilmiş bir hasarla karşılaştırıldığında mezial temporal skleroz (MTS) gelişme riski açısından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (27).

2.1.5 Epileptik nöbetlerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması

Epilepside uluslararası sınıflandırma için ilk öneri 1969 yılında Gastaut tarafından yapılmıştır (28). ILAE tarafından epileptik nöbetlerin sınıflandırılması 1981 yılında (29) (Tablo 1), epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması ise 1989 yılında (30) (Tablo 2) yapılmıştır. ILAE'den bağımsız olarak Lüders 1998'de (31) semiyolojik nöbet sınıflaması önerisinde bulunmuştur. 2001 yılında ise iktal semiyolojisi için tanımlayıcı terminoloji sözlüğü yayımlanmıştır (32).

Nörogörüntüleme, moleküler genetik, nörofizyoloji gibi bilimsel gelişmeler ışığında 2001 (12), 2006 (33) ve 2010 yılında ILAE tarafından sınıflandırmalara yeni güncellemeler getirilmeye çalışılmıştır (34). 2010 yılında terminoloji ve kavramlar tekrar gözden geçirilmiş olup ortaya çıkan öneriler yeni bir sınıflandırma sisteminden çok mevcut bilgileri organize etmeye yönelik olarak yayınlanmıştır (34, 35) (Tablo 3,4 ve 5).

ILAE'nin sınıflama çalışma grubu 2014 yılında (36), 2010 önerilerinden yola çıkarak tekrar çeşitli düzenlemelerde bulunmuş ve ILAE Web sayfasında nöbet ve epilepsi organizasyonu için revize edilmiş önerileri yayınlamışlardır. Her hasta için nöbet tipi, elektroklinik sendrom ve etyolojiyi teşhis etmeyi amaçlamamız gerektiği belirtilmiştir. Başlangıç yaşı, nöbet tipi, EEG paternleri, görüntüleme özellikleri ve entelektüel bozukluklar gibi eşlik eden hastalıklarla tanımlanan elektroklinik sendromlar yaşa bağlı olarak sınıflandırılmışlardır (Tablo 6).

2017 yılında ILAE tarafından nöbet tiplerinin operasyonel (pratik) sınıflaması oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma; 2010 yılında revize edilmiş olan 1981 sınıflamasını temel almakta olup, nöbet tiplerinde temel bir değişimden ziyade nöbet tiplerini adlandırmada daha fazla esneklik ve şeffaflık sağlamayı amaçlamıştır (37) (Tablo 7). 2017 yılında nöbet sınıflamasına ek olarak ILAE Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu, epilepsileri anlamaktaki kazanımımızı ve bunların altında yatan mekanizmaları yansıtabilecek şekilde epilepsilerin sınıflandırılmasına yönelik güncellenmiş bilgilerin yer aldığı bir yazı yayınlamıştır (38, 39).

Tablo 1. Epilepsi nöbetlerinin sınıflaması (ILAE 1981)

I. Parsiyel Nöbetler	
A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)	
1. Motor belirtilerle giden	
a. Fokal motor nöbetler b. Yayılan motor nöbetler (Jacksonien) c. Versif	d. Postürel e. Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)
2. Somatosensoriyel veya özel duysal belirtilerle giden	
a. Somatosensoriyel c. İşitsel e. Tat	b. Görsel d. Koku f. Vertigo hissi
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden	
4. Psikik belirtilerle giden	
a. Disfazik b. Dismnezik (deja vu, jema vu) c. Bilişsel	d. Afektif e. İllüzyonlar f. Yapılanmış halüsinasyonlar
B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı ile birlikte)	
1. Basit parsiyel başlangıç sonrası bilincin kaybolması	
a. Basit parsiyel özellikleri takip eden bilinç kaybı	b. Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması	
a. Sadece bilinç kaybının varlığı	b. Otomatizmalarla birlikte
C. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler	
1. Basit parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 2. Kompleks parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete ardından jeneralize nöbete dönüşmesi	
II. Jeneralize Nöbetler	
A. Absans nöbetler	
1. Tipik absans nöbetler	2. Atipik absans nöbetler
B. Miyoklonik nöbetler C. Klonik nöbetler D. Tonik nöbetler E. Tonik-klonik nöbetler F. Atonik (astatik) nöbetler	
III. Sınıflandırılmayan Nöbetler	

Tablo 2. Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması (ILAE 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
A. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi 2. Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi 3. Primer okuma epilepsisi
B. Semptomatik 1. Frontal lob epilepsi 2. Temporal lob epilepsi 3. Parietal lob epilepsi 4. Oksipital lob epilepsi 5. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası 6. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
C. Kriptojenik
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
D. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Selim ailesel yenidoğan konvülziyonları 2. İyi huylu yenidoğan konvülziyonları 3. Süt çocukluğunun iyi huylu miyoklonik epilepsisi 4. Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolepsi) 5. Juvenil absans epilepsi 6. Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) 7. Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi 8. Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler 9. Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
E. Kriptojenik veya semptomatik 1. West sendromu 2. Lennox-Gastaut sendromu 3. Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi 4. Miyoklonik absanslı epilepsi
F. Semptomatik 1. Nonspesifik etyoloji a. Erken miyoklonik ensefalopati b. Erken infantil epileptik ensefalopati c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler 2. Spesifik sendromlar
III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler
G. Hem jeneralize hem de fokal konvülziyonlu epilepsiler 1. Yenidoğan konvülziyonları 2. Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi 3. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi 4. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) 5. Diğer belirlenemeyen epilepsiler
H. Jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği net olmayanlar
IV. Özel sendromlar

1. Duruma bağılı nöbetler

1. Febril konvülsiyonlar
2. İzole nöbet veya izole status epileptikus
3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağılı nöbetler

Tablo 3. Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE 2010)

Jeneralize Nöbetler (Bilateral dağılımlı ağlardan kaynaklanan ve hızlı yayılan)
1-Tonik klonik
2-Absans a.Tipik b.Atipik c.Özel belirtili absans Miyoklonik absans Göz kapağı miyoklonisi
3-Klonik
4-Tonik
5-Atonik
6-Miyoklonik a.Miyoklonik b.Miyoklonik- atonik c.Miyoklonik- tonik
Fokal Nöbetler (Bir hemisfere sınırlı olan ağlardan kaynaklanan)
Bilinmeyen (Fokal, Jeneralize veya her ikisi olarak sınıflayabilmek için yetersiz kanıt olması) a.Epileptik Spazm b.Diğer

Tablo 4. Terminoloji ve Kavramlardaki Değişiklikler (ILAE 2010)

Eski Terim ve Kavram	Yeni Terim ve Kavram
Etyoloji	
İdyopatik: Olasılıkla genetik	Genetik: Genetik defekt direkt epilepsinin sebebidir ve nöbetler hastalığın başlıca belirtisidir
Semptomatik: Beyinin olası veya bilinen bir hastalığına bağlı	Yapısal- Metabolik: Beyinde yapısal veya metabolik bir hasarlanma sonucundaki hastalıklar
Kriptojenik: Olasılıkla semptomatik	Bilinmeyen Neden: Neden bilinmemekte olup genetik, yapısal veya metabolik olabilir
Terminoloji	
Bundan Sonrası İçin Önerilmeyen Terimler	
Benign Katastrofik	Kendini-sınırlayan: Zamanla kendiliğinden kaybolma eğilimde İlaça cevaplı: Medikasyonla yüksek oranda kontrol edilebilmesi olası
Kompleks parsiyel Basit parsiyel	Fokal Nöbetler: Nöbet semiyolojisi auralar, motor, otonomik ve bilişsel özelliklere göre tanımlanan
Sekonder Jeneralize	Bir bilateral konvülfik nöbete ilerleyiş: Örneğin; tonik, klonik, tonik-klonik

Tablo 5. Tanısal Özelliklerine Göre Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsilerin Gruplanması (ILAE 2010)

1. Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektroklinik sendromlar
a. Yenidoğan dönemi İyi huylu yenidoğan nöbetleri İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi Ohtahara sendromu Erken miyoklonik ensefalopati
b. Süt çocuğu dönemi Febril nöbetler, febril artı nöbetler İyi huylu süt çocuğu epilepsisi İyi huylu ailesel süt çocuğu epilepsisi West Sendromu Dravet Sendromu Süt çocukluğunun miyoklonik epilepsisi Nonprogresif hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati Süt çocuğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi
c. Çocukluk Dönemi Febril nöbetler, febril artı nöbetler Erken başlangıçlı çocukluk çaının oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu) Miyoklonik atonik epilepsi Çocukluk çağı absans epilepsisi Çocukluk çaının iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastatut tipi) Miyoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu (LGS) Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati Landau-Kleffner sendromu (LKS)
d. Adölesan-Erişkin Juvenil absans epilepsi Juvenil miyoklonik epilepsi Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetle giden epilepsi Progresif miyoklonik epilepsiler İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi Diğer ailevi temporal lob epilepsileri
e. Değişik yaş başlangıçlı Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler Progresif miyoklonik epilepsi Refleks epilepsiler
2. Cerrahi Sendromlar a. Hipokampal sklerozlu meziyal temporal lob epilepsisi b. Rasmussen sendromu c. Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler

d. Hemikonvülziyon-hemipleji-epilepsi

3.Sendromik olmayan epilepsiler

a. Yapısal metabolik nedenlere bağlı epilepsiler

- Kortikal gelişim anormallikleri (Hemimegalensefali, heterotopiler vb)
- Nörokütanöz sendromlar (Tübero skleroz kompleksi, Sturge- Weber vb)
- Tümör, enfeksiyon, travma, anjioma, perinatal hasarlanma, inme, diğer

b. Nedeni bilinmeyen epilepsiler

Tablo 6. Elektroklinik sendromların örnekleri ve diğer yaşa göre düzenlenmiş epilepsiler (ILAE 2014) (ILAE 2014; 2010 sınıflamasından uyarlanmıştır)

Yenidoğan dönemi
Kendini sınırlayan yenidoğan nöbetleri Kendini sınırlayan ailevi yenidoğan nöbetleri Ohtahara sendromu Erken miyoklonik ensefalopati
Bebeklik
Febril nöbetler, febril nöbetler artı Kendi kendini sınırlayan süt çocuğu epilepsisi Kendi kendini sınırlayan ailesel süt çocuğu epilepsisi West syndrome Dravet sendromu Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi Nonprogresif hastalıklarda miyoklonik ensefalopati Fokal nöbet migrasyonu ile infant epilepsisi
Çocukluk;
Febril nöbetler, febril nöbetler artı Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi Miyoklonik atonik nöbetli epilepsi Kendi kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi Otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi Çocukluk çağı Absans Epilepsisi Miyoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu Uykuda devamlı diken -dalgalı giden epileptik ensefalopati Landau-Kleffner sendromu
Adölesan – Yetişkin
Juvenil absans epilepsisi Juvenil miyoklonik epilepsi Yalnızca jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi Diğer ailesel temporal lob epilepsileri
Ailesel epilepsi sendromları
Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi Febril nöbet artı jeneralize epilepsi Refleks epilepsi

Tablo 7. Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017)

Fokal başlangıçlı	Jeneralize başlangıçlı	Başlangıcı bilinmeyen
-Motor başlangıç Otomatizmalar Tonik Klonik Miyoklonik Atonik Epileptik spazmlar Hiperkinetik -Motor olmayan belirti ve bulgular Duyusal Bilişsel Otonomik Duygusal Hareket durması	-Motor başlangıç Tonik- klonik Tonik Klonik Miyoklonik Atonik Miyoklonik-atonik Miyoklonik- tonik-klonik Epileptik spazmlar -Motor olmayan (Absans) Tipik Atipik Gözkapağı miyoklonisi Miyoklonik	-Motor başlangıç Tonik-klonik Epileptik spazmlar -Motor olmayan Hareket durması
Farkındalık Farkında/bozulmuş farkındalık		
Bilateral tonik-klonik nöbete dönüşen fokal nöbet		Sınıflandırılmamış

1981 sınıflamasında nöbetler klinik semiyoloji, iktal ve interiktal elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada nöbetler başlangıçlarına göre parsiyel ve jeneralize olarak ikiye ayrılmıştır. Ayrıca sınıflandırılmayan nöbetler olarak da ayrı bir başlık oluşturulmuştur. Parsiyel nöbetler: bilincin korunduğu basit parsiyel, bilinç kaybının olduğu kompleks parsiyel nöbetler ve sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler olarak üçe ayrılmıştır. Jeneralize nöbetler ise absans, miyoklonik, klonik, tonik, tonik-klonik, atonik nöbetler şeklinde bölünmüşlerdir (29).

1989 yılında nöbet tipleri, etyoloji, başlangıç yaşı, görüntüleme yöntemleri, EEG bulguları, presipitan faktörler ve prognoza göre epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması oluşturulmuştur. Epilepsiler etyolojisine göre idyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak üçe ayrılmıştır. Etiyolojik faktörlerden biri olan idyopatik terimi 1989 belgesinde “muhtemel bir kalıtsal eğilimden başka altta yatan sebep yoktur” şeklinde açıklanmıştır. İdyopatik epilepsiler yaş ilişkili başlangıç, klinik ve EEG

özelliklerine göre tanımlanmışlardır. İdyopatik epilepsilerin çoğu belli bir yaş aralığında kendiliğinden düzelmekte, genellikle engellilik halinin bu tabloya eşlik etmediği düşünülmekte ve tedaviye büyük ölçüde yanıt vermektedirler. Semptomatik epilepsiler, altta yatan yapısal bir beyin lezyonuna bağlı olarak gelişmekte olup nöbet kontrolünde genellikle kötü prognoz göstermektedirler. Kriptojenik epilepsiler ise etyoloji bilinmemekte birlikte semptomatik olduğu düşünülen epilepsileri tanımlamakta kullanılmaktadırlar (30, 34).

2010 yılında nöbetler jeneralize, fokal, bilinmeyen olarak sınıflandırılmıştır. Fokal epileptik nöbetler bir hemisfere sınırlı ağlardan orjin alan olarak tanımlanmıştır. Fokal nöbetlerin altında basit parsiyel ve kompleks parsiyel gibi bir ayrım artık önerilmemekte olup nöbetlerin semiyolojik özelliklerine göre tanımlanması gerektiği belirtilmiştir. Jeneralize epileptik nöbetler, bir noktadan başlayarak bilateral dağılan ağlarda hızla yayıldığı şeklinde kavramlaştırılmıştır. Bu ağların kortikal ve subkortikal yapıları kapsayabilmekle birlikte tüm korteksi içermesinin gerekli olmadığı belirtilmiştir. Jeneralize nöbetlerin asimetrik olabileceği ve nöbetler arasında lokalizasyon ile lateralizasyonun tutarlılık göstermediği belirtilmiştir. Absans nöbetlerin bulunduğu alt sınıflama ise basitleştirilmiş olup miyoklonik absans nöbetler ve göz kapağı miyoklonisi tanımlanmıştır. 2010 ILAE raporunda belirtilen en önemli önerilerden biri de etyolojiyi tanımlamak için kullanılan idyopatik, semptomatik ve kriptojenik kavramları yerine; genetik, yapısal veya metabolik, nedeni belirlenemeyen kavramlarının kullanılmasıdır. Burada bahsi geçen genetik epilepsi kavramı, bilinen ya da tahmin edilen bir genetik kusura bağlı oluşan nöbetlerin hastalığının ana belirtisi olduğunu göstermektedir. Yapısal lezyonlar; inme, travma, enfeksiyon gibi edinilmiş bozuklukları kapsamaktadır. Ancak genetik orjinli de olabilmektedirler. Bu duruma örnek olarak da tuberoskleroz ve kortikal gelişimsel malformasyonlar gösterilebilirler. Nedeni belirlenemeyen kavramı ise altta yatan sebebin henüz bilinmediğini belirtmek amacıyla kullanılmakta olup epilepsinin temelinde genetik bir defekt ya da henüz tanımlanmayan bir bozukluğun olabileceği düşünülmektedir (34, 35).

2017 yılında ise nöbet tipi sınıflandırılmasındaki son değişiklikler yayınlanmıştır. Parsiyel yerine artık fokal teriminin kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Nöbet tipleri fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır. Bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin hala sınıflandırılabilen

özelliklere sahip olabilecekleri belirtilmiştir. Bilişsel, basit parsiyel, kompleks parsiyel, psişik, sekonder jeneralize gibi terimlerin artık kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Fokal başlangıçlı nöbetlerin bilateral tonik-klonik nöbetlere ilerlemesinin sekonder jeneralize nöbetlerin yerini aldığı ve farkındalığın fokal nöbetlerin sınıflandırılmasında kullanıldığı ifade edilmiştir. Epileptik spazmlar, tonik, klonik, atonik ve miyoklonik nöbetler gibi daha önceden sadece jeneralize nöbet olarak tanımlanan nöbet tiplerinin fokal nöbetler altında da görülebileceği bildirilmiştir. Ayrıca göz kapağı miyoklonili absans, miyoklonik absans, klonik-tonik-klonik, miyoklonik atonik ve epileptik spazmlar gibi yeni jeneralize nöbet tiplerinin eklendiği ve epileptik spazmların fokal, jeneralize, bilinmeyen başlangıçlı olabileceği ifade edilmiştir (37, 40).

2017 yılında epilepsi sınıflandırılmasına yönelik yayınlanan yeni öneride, 3 seviyeden oluşan sınıflandırma açıklanmıştır. Nöbet tipinin teşhisi ile başlayan ilk seviyeden sonra ikinci seviye epilepsi tipinin (fokal, jeneralize, jeneralize ve fokal, bilinmeyen) teşhisidir. Üçüncü seviye ise epilepsi sendromunun belirlenmesidir. Bu sınıflandırma tanının her aşamasında hastada etyolojik bir tanı düşünülmesi gerektiği üzerinde de durmaktadır. Etiyoloji ise potansiyel terapötik sonuçları nedeniyle genetik, yapısal, metabolik, immün, bulaşıcı ve bilinmeyen olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Buna ek olarak bir hastanın epilepsisinin birden fazla etyolojik gruba ayrılabileninden bahsedilmiştir. Gelişimsel ve epileptik ensefalopati gibi yeni kavramlar ortaya konulmuştur. Epilepsi için kullanılmakta olan “benign” terimi ise “kendi kendini sınırlayan” ve uygun AEİ tedavisi ile kontrol altına alınma olasılığı olan anlamında kullanılmakta olan “farmakoresponsif” terimi ile yer değiştirmiştir (39).

2.2 Epilepsi ve direnç

2.2.1 İlaça dirençli epilepsi

Epilepsi dünyada yaklaşık olarak 50 milyon kişide mevcuttur (41). Bu epilepsi hastalarının %6’sı ile %69’u arasında değişen bir oranın ise medikal ve cerrahi tedavilere yanıtlarının başarısız olduğu ve nöbet geçirmeye devam ettikleri tahmin edilmektedir (42).

Hasta bakımını iyileştirmek ve klinik araştırmaları kolaylaştırmak için 2009 yılında ILAE tarafından ilaca dirençli epilepsinin tanımı yapılmıştır. Buna göre, uygun bir şekilde seçilerek kullanılan ve tolere edilebilen 2 AEİ'nin monoterapi ya da politerapi şeklinde yeterince denenmesine rağmen nöbetsizlik halinin sürdürülememesi ilaca dirençli epilepsi olarak tanımlanmıştır. ILAE tarafından nöbetsizlik, son 12 ay içinde nöbet olmaması ya da son 12 ay içinde hastanın geçirdiği en uzun nöbetsizlik süresinin üç katı bir zaman nöbet görülmemesi durumu olarak tanımlanmıştır. Tedavi başarısızlığı, yeterli tedavi uygulanmasına rağmen tekrarlayan nöbetlerin olması durumu olarak belirtilmiştir (43).

Bu tanıma göre hastayı değerlendirirken öncelikle AEİ'nin hastanın epilepsisi ve nöbet türü için uygun olup olmadığı değerlendirilmeli ve ilacın tolere edilebilen en yüksek dozda, yeterli süre uygulanmış olması gerekmektedir. Kullanılan ilacın yeterli dozda olması, ilacın monoterapi ya da politerapi şeklinde kullanılması, hastanın yaşı, karaciğer ve böbrek yetmezliği varlığı gibi pek çok faktöre bağlı değişebilmektedir (43).

Primer jeneralize epilepsi hastalarının %20'si ve fokal epilepsi hastalarının %60'a kadar olan bir kısmı ilaca direnç gösterebilmektedir. Tedaviye dirençli epilepsi ile ilişkili faktörlere örnek olarak; erken yaşta nöbet başlangıcı, uzun süredir zayıf nöbet kontrolü, birden fazla nöbet tipi olması, kognitif bozukluk olması, EEG bozukluğu olması, geçirilmiş status epileptikus (SE) öyküsü olması ve yapısal beyin bozuklukları gösterilebilir. Bu hastalar kognitif ve psikososyal disfonksiyon ile ölüm açısından artmış riske sahiptirler. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, ilaca dirençli epilepsi hastalarında ölüm riski 2 ile 10 kat daha fazladır. Özellikle epilepside ani beklenmedik ölüm (Sudden Unexpected Death in Epilepsy –SUDEP), ilaca direnç epilepsi hastaları arasında en sık görülen ölüm tipidir (2).

İlaca direnci tahmin etmede fayda gösterebilecek fenotipik belirteçler tanımlamak için pek çok gözlemsel çalışma yapılmıştır. Bu belirteçler; epilepsi sendromunun tipi, altta yatan etyoloji, EEG bulguları, hastanın epilepsi nöbetlerinin tipi ve sıklığı gibi faktörleri içermektedir. Yapılan bir çalışmaya göre idyopatik jeneralize nöbetlerde, jeneralize kriptojenik ve semptomatik nöbetlere göre nöbet kontrolünün daha iyi olduğu gözlenmiştir. Yine bazı genetik sendromların kötü

prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. İnme, tümör, vasküler malformasyonlara bağlı gelişen nöbetlerin kortikal disgenezi, hipokampal skleroz (HS) ve dual patolojilere bağlı gelişen nöbetlere göre tedavi yanıtının daha iyi olduğu bilinmektedir (44).

Nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda AEİ direncinden bahsetmeden önce psödodirencin dışlanması gerekmektedir. İlaça dirençli epilepsi tanısıyla izlenen hastaların %30 kadarının yanlış tanı ve tedaviye bağlı psödodirenç geliştirmiş olabileceği düşünülmektedir. Senkop ve bazı psikojenik epileptik olmayan durumların epileptik nöbet olarak değerlendirilmesi, epilepsi ile nöbet tipinin yanlış sınıflandırılması sonucu yanlış AEİ seçimi ve uygun olmayan dozda ilaç kullanımı sonucu psödodirenç gözlenebilir. Hastanın tedaviye uyumsuz olması ve yaşam tarzında alkol bağımlılığı gibi kötü alışkanlıkların olması sebebi ile de psödodirenç gelişebilmektedir (45).

2.2.2 Epilepside ilaç direnci mekanizmaları

Epidemiyolojik çalışmalar sonucu ilaca dirençli epilepside 3 farklı seyir öne sürülmüştür. Bunlardan ilki de novo ilaç direnci olup hasta ilk nöbetin başlangıcından itibaren ya da AEİ tedavisi başlanmadan önce ilaç direnci geliştirmektedir. İlk kullanılan ilacın başarısız olması durumunda, genellikle kullanılan diğer AEİ'lerin de başarılı olmadığı gözlenmiştir. Bir diğer patern ise ilerleyici ilaç direnci olup bu hastalarda başlangıçta nöbet kontrolü olmakla birlikte zamanla ilaca dirençli hale gelmektedirler. Bu hastalara örnek olarak bazı çocukluk çağı epilepsileri ve mezial temporal lob epilepsileri (MTLE) örnek gösterilebilir. Üçüncü patern ise artan azalan dirençtir. Burada ise nöbet kontrolünün sağlandığı ve sağlanamadığı dönemler mevcuttur (2, 46).

AEİ'lere değişken yanıt verilmesi hastalığın biyolojisi, hastanın ve ilacın özellikleri ile bilinmeyen pek çok faktöre bağlı olabilmektedir (45). İlaça direncin biyolojik temeli multifaktöriyeldir ve hastalar arasında da çeşitlilik göstermektedir (2). Direnç mekanizmalarına ilişkin çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar arasında en iyi bilinenleri taşıyıcı ve hedef hipotezleridir ancak bu hipotezlerin de bazı eksik yönleri olup direnç gelişimini tamamen açıklayamamaktadırlar (41, 47, 48).

a. Taşıyıcı hipotezi:

Epileptik odakta ilaç taşıyıcılarının aşırı ekspresyonuna bağlı olarak AEİ'nin KBB'den beyine geçişinin sınırlanması ile ilişkilidir (41, 47, 48). Bu ilaç taşıyıcıları arasında en iyi bilineni P-glikoproteindir (P-gp). P-gp ilk olarak ilaca dirençli Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde saptanmış olan ATP bağlayıcı kaset (ABC; ATP-binding cassette) taşıyıcı proteinlerinin bir üyesidir. Çoklu ilaç direnci üzerindeki rolü ilk olarak kanser hücrelerinde kemoterapi direncinde açıklanmıştır (49).

P-gp, 1280 amino asitten oluşan ve molekül ağırlığı 170 kilodalton olan bir membran taşıyıcısıdır. P-gp isimleri MDR1 (ABCB1) ve MDR2 (ABCB4) olan iki gen tarafından kodlanmaktadır. KBB'de kapiller endotelial hücrelerde eksprese edilerek ksenobiyotik ve diğer toksik substratları hücre içinden kapiller lümene pompalarlar. Bu sayede zararlı moleküllerin beyinde birikmesini önlerler. Ancak tedavi amaçlı kullanılan AEİ'ler de bu taşıyıcı proteinler tarafından substrat olarak kullanılmakta ve böylelikle epileptik odakta AEİ'lerin miktarı azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda P-gp'nin karbamazepin (KBZ), fenitoin, lamotrijin (LTG), levetirasetam (LEV), fenobarbital gibi AEİ'ler için taşıyıcı olduğu gösterilmiştir. P-gp gibi taşıyıcı proteinlerin ekspresyonundaki artış dirençli temporal lob epilepsisi (TLE) olan hastaların cerrahi rezeksiyon sonucu elde edilen beyin dokularında gösterilmiştir (3, 49-51).

P-gp ekspresyonundaki artışın geçirilen nöbetlere, kullanılan AEİ'lere, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Genetik açıdan bu proteini kodlayan genin yüksek derecede polimorfik olduğu ve bu sebeple P-gp ekspresyonu ve aktivitesinin bireyler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. ABCB1 polimorfizminin hastalarda AEİ direncindeki rolü P-gp inhibitörleri olan verapamil, nimodipin ve siklooksijenaz 2 inhibitörleri kullanılarak da araştırılmıştır. Bu ilaçların P-gp ekspresyonunu düzenleyerek AEİ'lerin beyine geçişini arttırdığı ve nöbet kontrolüne yardımcı olduğu gözlenmiştir (3, 49-51).

ABC taşıyıcı ailesinin diğer üyeleri; çoklu ilaç direnciyle ilişkili proteinler (MRPs; multidrug resistance associated proteins) ve meme kanseri ilişkili proteindir (BCRP; Breast cancer resistance protein). Bu taşıyıcı proteinler normalde KBB'de bulunurlar ve pek çok lipofilik yapıdaki ilacın beyine geçişinin azalmasında birlikte rol almaktadırlar. Bu taşıyıcı proteinler içinde BRCP'nin AEİ'lere düşük afinite

gösterdiği ve ilaca dirençli epilepside P-gp kadar önemli olmadığı düşünülmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda bu taşıyıcıların aşırı ekspresyonunun sıçanlarda SE gelişmesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çoklu ilaç taşıyıcı proteinlerin beyin, hipokampus, frontal ve periferel kortekste glial hücrelerde mevcut olduğu tespit edilmiştir. Beyin dışında karaciğer, pankreas, böbrek, bağırsak ve safra kanallarının salgı yüzeylerinde de bulunarak oral alınan ilacın safra ve idrarla vücuttan atılarak direnç gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Çoklu ilaç taşıyıcılarına yönelik yapılan bazı çalışmalarda TNF-a gibi bazı inflamatuvar mediatörlerin P-gp'nin ekspresyonunda artışa yol açtığı da gözlenmiştir (49, 52, 53).

b. Hedef hipotezi:

Beyinde AEİ'nin etkisini gösterebilmesi için bir ya da daha fazla hedef moleküle bağlanması gerekmektedir. Edinsel ve genetik olarak ilaç hedef noktalarında meydana gelen değişiklikler, onları AEİ'lere karşı daha az duyarlı yapmaktadır. Voltaj kapılı iyon kanalları, nörotransmitter, ilaç taşıyıcıları veya nörotransmitterlerin salınımı, alımı ve metabolizmasında görevli olan metabolik enzimler bu hedef noktaları oluştururlar (3, 41). Klinik olarak KBZ'ye cevabı az olan ve epilepsi cerrahisine başvurmuş bir hastanın beyin dokusunda KBZ'ye azalmış duyarlılık olduğu saptanmıştır (47).

Hedef hipotezi öncelikli olarak voltaj kapılı Na kanalları üzerinde etkili olan KBZ ile hipokampal nöronlarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır (3). KBZ, fenitoin, LTG ve valproat (VPA) gibi AEİ'ler voltaj kapılı Na kanallarının oluşturduğu aksiyon potansiyellerinin yüksek frekanslı tekrarlayıcı ateşlemelerini kullanım bağımlı olarak bloke ederler. Bu kanalların AEİ'lere duyarlı bazı alt birimlerinin ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler AEİ etkinliğinde azalmaya sebep olmaktadır. Bu durum çeşitli insan ve deneysel epilepsi modellerinde gösterilmiştir (54, 55). Vreugdenhil ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, TLE ve HS bulunan hastalardan cerrahi olarak elde edilen hipokampal CA1 nöronlarında KBZ ilaç duyarlılığında azalma olduğu gözlenmiştir (56). Bir diğer çalışmada ise KBZ ile dentat granül hücrelerinde voltaj kapılı Na kanallarında kullanım bağımlı bloğun KBZ duyarlı hastalarla karşılaştırıldığında, KBZ dirençli TLE hastalarında kayıp olduğu gözlenmiştir (57).

Hedef hipotezine yönelik yapılan pek çok çalışmaya rağmen hala tam olarak aydınlatılamamış konular mevcuttur. Örnek olarak, deneysel epilepsi modellerinde KBZ ve fenitoin ile Na kanallarında kullanım bağımlı bloğun azaldığı veya kayıp olduğu saptanmış ancak aynı Na kanalına bağlanan LTG’de bu mekanizmanın sağlam olduğu gözlenmiştir (54).

İyon kanalı mutasyonlarından ayrı olarak son zamanlarda belirtilen SCN1A gibi iyon kanalı genlerindeki polimorfizmler de değişmiş AEİ yanıtında rol oynayabilir. Bazı AEİ’ler ise etkilerini sinaptik inhibisyon üzerinden gösterirler. GABA beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Bu sebeple GABA aracılı inhibisyon önemli bir hedef oluşturmaktadır. GABA-A reseptörünün alt birimindeki herhangi bir değişiklik benzodiazepin ve GABA-A reseptörü üzerinden etki eden diğer AEİ’lerin antikonvülzan etkinliklerinde değişikliklere yol açacaktır (3).

Epileptik sıçanlarla yapılan bir çalışmada fenobarbitala direncin GABA-A reseptörünün alt birimlerindeki değişikliklere bağlı olabileceği gözlenmiştir (54, 58).

Voltaj kapılı Ca kanalları yüksek ve düşük eşikli olmak üzere iki gruba bölünebilmektedir. Bunlardan düşük eşikli Ca kanalları T-tipi Ca kanalları olarak da bilinmektedirler. T-tipi kanallar postsinaptik uyarılabilirlikte önemli bir role sahiptir. Gabapentin ise yüksek eşikli presinaptik Ca kanallarını inhibe ederek presinaptik nörotransmitter salınımını azaltmaktadır. Ancak presinaptik ya da postsinaptik Ca kanallarındaki değişikliklere AEİ duyarlılığı net bilinmemektedir. Bazı AEİ’ler uyarıcı nörotransmitter reseptörlerin aktivitelerini azaltarak etkilerini göstermektedirler. Bu reseptörler glutamat reseptörleridir. Felbamat, etkilerini NMDA reseptörü üzerinden gerçekleştirmektedir. Topiramatin ise uyarıcı sinaptik iletimi AMPA reseptörünün inhibisyonu yoluyla azalttığı gösterilmiştir. Presinaptik vezikül proteini olan SV2a ise LEV için hedef nokta olarak tanımlanmıştır (54, 55, 57-59).

AEİ duyarlılığının değişmesinin altında yatan mekanizmalardan biri iyon kanalının alt birimlerinin transkripsiyonlarındaki değişikliklerdir. Bunun dışında iyon kanal proteinlerinde meydana gelen fosforilasyon, glikozilasyon gibi post translasyonel modifikasyonlar da nöbet aktivitesini arttırabilirler (54).

c. İntrensek şiddet hipotezi:

Hedef ve taşıyıcı hipotezinin direnç mekanizmasını açıklamakta yetersiz kalması nedeniyle intrensek şiddet hipotezi ortaya konulmuştur. Epilepsinin erken fazında yüksek nöbet sıklığı, hastalığın ilerleyen döneminde ilaç direnci gelişimi açısından önemli bir işarettir. Yeni epilepsi tanısı almış 780 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalar 20 sene takip edilmiş ve tedavi öncesi nöbet sayısının ilaca dirençli epilepsi hastalarında daha fazla olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak 24 saat içinde 3 veya daha fazla nöbetin kümelenmesi durumu da ilaç direnci ile ilişkili bulunmuştur. 792 hastayla yapılan prospektif toplum tabanlı kohort çalışmasında, ilk 6 ayda ki nöbet sayısının erken ve uzun dönem nöbet remisyonunda en önemli prediktif faktör olduğu belirtilmiştir (58, 60).

Ortak nörobiyolojik faktörlerin sık nöbetlerin ortaya çıkmasına yol açarak ilaç direncine ve epilepsinin ağır seyretmesine yol açabileceği düşünülmüştür. Ancak intrensek şiddet hipotezinin nörobiyolojik temeline yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bunun yanında hastalığın erken döneminde düşük ya da yüksek nöbet sıklığına sahip hastalara yönelik de yeterli genetik inceleme bulunmamaktadır. Klinik gözlemler sonucunda ilaca dirençli kabul edilen bir grup hastada ilacın değişmesinden sonra nöbetsizliğin olabileceği ve aynı zamanda tedavi başlangıcında sık nöbeti olan bazı hastaların ilaç dozunun arttırılmasının ardından nöbetsiz olabileceği gözlenmiştir. Bu bulgular intrensek şiddet hipotezinin ilaç direncini tek başına açıklamakta yetersiz olduğunu göstermektedir (58, 60).

d. Gen varyant hipotezi:

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ilaç taşıyıcı ve iyon kanal genlerindeki varyasyonların bu genlerle ilişkili proteinlerin fonksiyonları ve ekspresyonlarını etkilediği gözlenmiştir (54). MDR1 geninin 26. eksonunda artmış protein (CC-genotip) ekspresyonu ile ilişkili C3435T polimorfizmi tanımlanmıştır. Bu polimorfizm ilaç direnci ile ilişkili bulunmuştur (61). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda interlökin 1 β gen polimorfizmi, prodinorfin, GABA reseptörleri ve APOE ϵ 4 alelinin önemi ortaya konulmuştur. Bunun dışında taşıyıcı protein gen polimorfizmi (ABC1, RLIP76/ RALBP1), genetik modifiye reseptör değişiklikleri (KV7-potasyum

kanalları) ve ilaç metabolize eden enzim gen polimorfizminin (UGT1*28) de önemli olduğu düşünülmektedir (62).

Genetik polimorfizmler ilacın vücutta emilimi, dağılımı, taşınması, metabolizması ve atılmasında değişikliklere sebep olabilirler. AEİ'ler yalnızca substrat değil, aynı zamanda metabolizmadaki görevli genleri indükleyebilir veya inhibe edebilirler. Metabolizma hızı aynı zamanda gen-gen ilişkilerinden de etkilenebilmektedir. Diğer genleri regüle etmekle görevli genler de bulunmaktadır. Pregnane X reseptör (PXR) ve konstitutif adrostan reseptörü (constitutive androstane reseptör, CAR) bu genlere örnek gösterilebilir. Bu genlerin oluşturduğu ürünler sitokrom P450 (CYP450) sistemini indükler ve metabolizma hızını arttırabilir (61). CYP450 ailesi, ilaç metabolizmasında önemli rolü olan ve karaciğerde sentez edilen enzimlerden oluşmaktadırlar. 50'den fazla CYP450 enzimi olmakla birlikte ilaçların %90'ı CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından metabolize edilmektedir. Bazı ilaçlar CYP450 enzimleri ile aktive olurken bazıları ise inaktive olmaktadır (63).

İlaç metabolize eden enzimlerin farklı varyantları mevcuttur. CYP2D6 geninde fonksiyonel olmayan alellerin bulunması sonucu bu gene sahip bireyler zayıf metabolize edici olarak bilinirler. Bunun dışında CYP2C9 veya CYP2C19 geninde zayıf metabolize edici alellere sahip bireylerde fenobarbital, fenitoin ve VPA metabolizmasında azalma olduğu gösterilmiştir (61).

İnsan lökosit antijenleri (HLAs- human leukocyte antigens) 6. kromozomun kısa kolundaki genler tarafından kodlanmakta ve önemli oranda polimorfizm göstermektedirler (64). Tümör nekroz faktör (TNF) ve HLA genleri gibi inflamatuvar mediatörler AEİ'lere karşı oluşan advers reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadırlar. KBZ'ye bağlı ciddi deri hipersensitivitesi, TNF-a promoter bölge geninde 308. pozisyondaki polimorfizm ve HLA DR3 ve Q2 varyantları ile ilişkili bulunmuştur. HLA-DR4, HLA-DQ2 ve HLA-DR7 ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı HS'li TLE hastalarında daha sık tanımlanmıştır (61). Bu sebeple ilaç hedeflerini ve çoklu ilaç taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki polimorfizmler gibi genetik faktörler, aynı nöbet tipine sahip iki hastanın aynı AEİ'ye karşı farklı yanıt gösterdiğini açıklaması açısından önemlidir (3).

e. Nöronal ağ hipotezi:

Bu hipoteze göre beyinde yapısal değişiklikler veya ağ değişiklikleri (örneğin; HS) AEİ direncinde rol almaktadır (65). Epileptogenezin gelişim sürecinde beyinde inhibitör veya eksitator sistemler arasındaki denge bozulmaktadır. Aksonal filizlenme, sinaptik reorganizasyon, gliosis gibi nöbet aracılığıyla oluşan beyin plastisitesindeki değişiklikler anormal nöral ağ oluşumuna neden olurlar. Bu durum da AEİ'lerin hedeflerine ulaşmasına engel olarak ilaç direncine yol açabilmektedir (66).

2.3 Epilepsi ve immünite

2.3.1 Epilepsi ve inflamasyon mekanizmaları

Son on yılda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar beyindeki inflamatuvar süreçlerin, nöbet ve epilepsinin patofizyolojisinde ortak ve önemli bir rol oynayabileceği hipotezini ortaya koymuştur (67).

Bağışıklık sistemi ve ilişkili inflamatuvar reaksiyonlar, çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etkenlere karşı dokunun korunma ve onarımında önemli bir rol oynamaktadır (68).

Doğal bağışıklık sistemi: nötrofiller, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreleri içeren efektör hücreler, çeşitli antiviral aktiviteye sahip proteinlerden oluşmaktadırlar ve enfeksiyona karşı inflamasyon cevabı oluşumunda görev alırlar. Bu efektör hücreler, inflamasyon ve antiviral duruma neden olan proinflamatuvar sitokinlerin çoğunu üretmektedirler. Sitokinler, bazı durumlarda SSS içindeki hücreler, özellikle mikrogial hücreler ve astrositler, tarafından da üretilmektedirler. Edinsel bağışıklık sistemi, B ve T lenfositlerden oluşmaktadır (69).

SSS içindeki antijenik proteinler, KBB'nin kısıtlayıcı doğası ve geleneksel lenfatik sistemin bulunmaması nedeniyle T hücreleri tarafından çoğunlukla erişilemez olmakla birlikte, antijen sunan hücreler (APC) etkisiyle tanınabilir hale gelebilmektedirler. Mikroglia ve makrofajlar, KBB'nin endotel hücreleri ve koroid pleksusun epitel hücreleri T hücrelerine antijen sunma yeteneğine sahiptir. APC'ler, T lenfositlerinin antijenik peptiti tanınması ve ona tepki göstermesi için gerekli olan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I, II ve yardımcı uyarıcı molekülleri inflamasyon sırasında ifade edebilmektedirler (68).

CD8+ T hücreleri, T hücresi reseptörü (TCR) aracılığıyla MHC sınıf I molekülleri tarafından sunulan antijenik peptidleri tanır ve virüs bulaştırılmış hücreleri öldürürler. TCR'ler vasıtasıyla MHC sınıf II molekülleri tarafından sunulan antijenik peptidleri tanıyan CD4+ T hücreleri ise, interferon- γ veya IL-17 gibi proinflatuar sitokinleri salgırlar ve çeşitli efektör fonksiyonlara sahiptirler. Edinsel bağışıklık sisteminin enfeksiyona yanıt vermesi için birkaç gün gerekebilirken, doğal bağışıklık sisteminin yanıtı birkaç saat içinde gerçekleşmektedir (69).

Epilepside inflamasyonun potansiyel rolüne ilişkin ilk bilgiler, steroid ve diğer antienflatuar ajanların ilaca dirençli epilepsilerde antikonvülzan aktivite göstermesi ve buna ek olarak febril nöbetlerin ortaya çıkışıyla eş zamanlı olarak artışı gözlenen proinflatuar ajanların varlığı sonucunda elde edilmiştir (67).

Deneyisel çalışmalarda, nöbetlerin başlamasında ve epileptogeneizde immün mediatörlerin anlamlı bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu mediatörlerden IL-1 β 'nın febril nöbet ve febril SE'ye neden olduğu gözlenmiştir. Glia tarafından aktive edilen hasarlı ya da ölü nöronlardan Toll-like reseptör 4 (TLR4) salınmaktadır. TLR4, nöbet aktivitesinin yayılmasına neden olmaktadır. Proepileptojenik bir olay veya nöbete bağlı gelişen nöronal hasarın, High-mobility group box 1 (HMGB1) salınımını ve TLR4'ün aktivasyonunu teşvik edebileceğini ve bu durumun epileptik aktivitenin tekrarına yol açabileceği gösterilmiştir. TLR4 ve HMGB1 antagonistleri akut ve kronik tekrarlayan nöbet gelişimini azaltmaktadır. Transforming growth faktör- β (TGF β) sinyal yolağının ise KBB'nin açılmasına yol açtığı gösterilmiştir. İnflamasyon sürecinde TNF- α ve siklooksijenaz (COX)-2 salınımının da rol oynadığı izlenmiştir (70, 71).

İlaca dirençli fokal epilepsi nedeniyle ameliyat edilen hastalardan alınan beyin dokusunda mikrogliya ve astrositlerin aktivasyonu ve proinflatuar moleküllerin üretimi de dahil olmak üzere komplike ve devam eden bir inflamatuvar reaksiyonun var olduğu gözlenmiştir. HS, dirençli TLE'si nedeniyle ameliyat geçiren hastalarda saptanmış olan bir patolojik bulgu olup CA1 ve endfolyumda seçici nöronal hücre kaybı ve gliosis izlenmiştir. Astrogliosis, HS'nin önemli bir özelliğidir. Kronik epilepsi hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örneklerinde nöbet sonrası IL-6 ve IL-1 gibi inflamatuvar mediatörlerde artış olduğu saptanmıştır (72).

Nörotravma, inme, enfeksiyon, perinatal hasar, ateşli nöbetler ve SE gibi farklı beyin hasarları sonucunda beyinde inflamasyon gelişebilir ve insanlardaki bu hasarların epilepsi gelişiminde risk faktörü olduğu dikkati çekmiştir. Elde edilen veriler doğum sırasında ya da hayatın herhangi bir döneminde SSS'nin kronik bir kaskadının aktive olmasının kronik epilepsiye yol açabileceğini düşündürmektedir (73).

2.3.2 İmmünite ile ilişkili epileptik sendromlar

Bazı epileptik sendromların patogeneğinde immün mekanizmaların rol aldığı 20 yıldan uzun bir süredir bilinmektedir. O zamandan beri immün sistem ve epileptogenez arasındaki ilişkiyi ele alan pek çok çalışma yapılmıştır (74).

Çocukluk çağı epileptik sendromları:

a. Rasmussen Ensefaliti:

Serebral korteksin tek taraflı inflamasyonu ile karakterize, fokal nöbetler, hemiparezi, hemianopsi, bilişsel gerileme ve baskın hemisferin etkilendiği durumlarda afazinin eşlik ettiği nadir görülen, kronik ve ilerleyici bir nörolojik hastalıktır. Tipik olarak çocukluk çağında görülen bu hastalıkta nöbetler genellikle AEİ'lere dirençlidir. Bazı vakalarda kortikosteroidler, intravenöz immün globülinler (IVIG) veya plazmaferez tedavisinin yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda yapılan patolojik incelemeler sonucu tek bir hemisfere sınırlı olan kortikal inflamasyon, nöronal kayıp ve gliosis saptanmıştır (75, 76). Bu hastalığa sahip hastaların serum örneklerinde, glutamat reseptörü GluR3'e karşı antikorlar saptanmış olup, hayvanların GluR3 ile bağışıklanması sonucunda insanlardaki hastalığa benzer bir bozukluğun ortaya çıktığı gözlenmiştir (77, 78).

b. West sendromu:

İnfanıl spazm, psikomotor gelişme geriliği ve EEG'de hipsaritmi paterni ile karakterize olan bir epileptik sendromdur. İnsidansı 10,000 yenidoğanda 2-5 arasındadır. İnfanıl spazm, genellikle ilk 3-7 ay arasında başlamaktadır. Hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisi hipoksik iskemik ensefalopati, kromozom anomalileri, serebral malformasyonlar ve tuberoskleroz gibi altta yatan bir hastalığa sahiptirler. Etyolojide K kanal kompleksi antikorlarının saptandığı olguların immünoterapiden

fayda gördüğünü bildiren yayınlar mevcuttur (79-81). Adrenokortikotropik hormon (ACTH), oral kortikosteroidler ve vigabatrin bu hastalarda birinci basamakta kullanılan tedavi seçenekleridirler (82).

c. Landau-Kleffner Sendromu (LKS):

İlk kez 1957’de tanımlanan bu sendrom afazi, nöbet ve davranışsal problemlerle karakterizedir. Başlangıç yaşı 2-8 arasında değişmektedir. Hastada öncelikle işitsel agnozi görülmektedir. Etyolojide genellikle yapısal bir lezyon izlenmemektedir. EEG’de özellikle temporal ve parietal bölgelerde uyku sırasında gözlenen diken ve diken dalga deşarjları tanısaldır. IVIG tedavisinin faydalı olduğuna dair vaka bildirimleri mevcuttur (75, 79, 83).

d. Lennox- Gastaut sendromu (LGS):

LGS ilk olarak 1966 yılında Henri Gastaut tarafından tanımlanmış olup çocukluk çağıının önemli epileptik ensefalopatilerinden biridir. Hastalık sık ve tedaviye dirençli nöbetlerle karakterizedir. Hastalar ortalama 8 yaşından önce nöbet geçirmeye başlarlar ve erişkin dönemde de nöbetler devam etme eğilimindedir. Uykuda izlenen tonik nöbetler tanı için önemli olmakla birlikte atipik absans, atonik nöbet, myoklonik jerkler gibi pek çok nöbet tipi bu sendroma eşlik edebilmektedir (84). EEG’de yavaş diken-dalga deşarjları (<2,5 Hz) izlenmektedir. Hastaların %20-60 kadarında tanı anında bilişsel yetilerde bozulma gözlenmekle birlikte, sendrom başlangıcından 5 yıl sonra bu oran %75-95’e kadar artmaktadır (79, 85). Etyolojisinde genetik anomaliler ve kortikal lezyonlar saptanabilmekle birlikte %25 kadarında altta yatan neden saptanamamaktadır (84).

e. Ateşli enfeksiyonla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES):

Sağlıklı olduğu bilinen bir çocukta birkaç gün süren ateşli bir enfeksiyonu takiben sık tekrarlayan fokal nöbetlerle karakterize bir sendromdur. Hastalarda sık olarak SE tablosu gelişebilir. Ateşe neden olabilecek herhangi bir patojen saptanamadığı için olasılıkla immün aracılı bir temeli olduğu düşünülmektedir. Hastalık çoğunlukla 3-15 yaş arasında izlenmekle birlikte yetişkin olgular da tanımlanmıştır. Hastalar akut dönemde tedaviye dirençli olup, kognitif bozulmanın görüldüğü kronik bir evreye doğru ilerlerler (86, 87).

f. Hemikonvülziyon-Hemipleji Sendromu:

Bebeklik ve erken çocukluk döneminde ateşli bir hastalığa bağlı uzun süren fokal bir konvülziyon ve aynı tarafta hemipleji gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Beyin görüntülemelerinde hastalığın akut fazında kontralateral hemisferde sitotoksik ödem ve kronik dönemde de atrofi izlenmektedir. (88-90)

2.4 Epilepsi ve otoimmünite

2.4.1 Temel mekanizmalar

Edinsel immün sistem zararlı patojenler ile öz antijenlerini ayırt etme becerisine sahiptir. Otoimmünite, kişinin öz antijenlerini tanıyamamasına bağlı olarak kendi dokularına zarar veren immün yanıt oluşturmaları durumudur. B ve T hücrelerinin öz antijenlerine yanıt vermesini engelleyen çeşitli tolerans mekanizmaları bulunmaktadır. Kemik iliği ve timusta santral tolerans mevcut iken, bu organlardan ayrılınca periferik tolerans söz konusudur. Periferik ve santral tolerans mekanizmaları başarısız olduğunda ise otoimmünite ortaya çıkmaktadır. Otoimmün mekanizmalar sonucu oluşan hastalıklar ise otoimmün hastalıklar olarak tanımlanmışlardır (91). Otoimmün hastalıklara genetik ve çevresel faktörlerin sebep olduğu düşünülmektedir (92).

Otoantikörler, toleransın bozulmasına bağlı olarak oluşan antikörler olup otoimmün hastalıkların önemli bir serolojik belirticidirler. Bu otoantikörlerin oluşturdukları patojenik mekanizmalara örnek olarak; hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşim, immün kompleks aracılı hasar, hücre dışı moleküllere bağlanma gösterilebilir (93).

2.4.2 Epilepsi ile ilişkili otoimmün hastalıklar

Otoimmün hastalığı olan bireylerde yapılan çalışmalar sonucunda, epilepsi riskinin bu hastalarda yaklaşık dört kat arttığı, epilepsi hastalarının % 17,5'inde ise otoimmün bir hastalığın var olabileceği gösterilmiştir (5).

Birçok otoimmün veya inflamatuvar hastalık sonucunda epilepsi ve nöbetler izlenebilmektedir. Bu koşullarda, nöbetler birincil inflamatuvar hastalığın doğrudan bir sonucu olabileceği gibi, hastalık patolojisi ile ilgili proinflamatuvar süreçlere ikincil de gelişebilir. Hem sistemik hem de nörolojik inflamatuvar bozuklukların epilepsi ile

ilişkili olabileceğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Bazı hastalıklarda yapısal beyin hasarı sonucu nöbetler gelişirken bazılarında ise inflamatuvar süreç nöbet oluşumunu tetiklemektedir (94).

Sistemik otoimmün hastalıklar çoklu organ sistemlerini etkilemektedir. Merkezi ve periferik sinir sistemleri de sık olarak etkilenmektedir. Nöbetler en yaygın görülen nörolojik belirtiler arasında yer almaktadır. Sistemik lupus eritematosus (SLE), Sjögren sendromu, Wegener granülomatozu, sarkoidoz, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, Behcet hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Tip 1 diabetes mellitus (DM), psoriasis, romatoid artrit, Graves hastalığı, ülseratif kolit, antifosfolipid sendrom ve miyasteni gravis epilepsi ile ilişkili otoimmün hastalıklardandır (95-97). Bu hastalıklarda nöbetlerin ortaya çıkışında pek çok mekanizma rol oynayabilmektedir (Tablo 8) (95).

Tablo 8. Sistemik otoimmün hastalıklardaki nöbet oluşum mekanizmaları

Vasküler hastalıklar • Trombosit-fibrin trombüsü • Protrombotik durumlar • Antikardiyolipin antikoru • Emboli
Vaskülit
Antinöronal antikorlar
İmmün kompleks
Sitokinler
Metabolik hastalık
Enfeksiyon
Tedavi
Koinsidensal

Devinsky ve ark 2013

Nöbetler otoimmün hastalık tanısından sonraki 1-2 yıl içinde ortaya çıkma eğilimindedirler. Aynı otoimmün hastalığa sahip erişkinlere kıyasla çocuklarda, epilepsi gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Otoimmün hastalıklarda edinsel ve doğal immün sistem görev almaktadır. Edinsel immün sistem de

otoantikorlar görev alırken doğal immün sistemde proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin artmış sentezi ve salınımı mevcuttur (96).

a. SLE:

Hastalarda %25 ile %75 arasında SSS tutulumu mevcuttur. Nöbet, hastalarda %4 ile %51 arasında görülmektedir. Lupus hastalarında jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetler sık olmakla birlikte parsiyel nöbetler de görülebilmektedir. Bilişsel işlevlerde yavaşlama, depresyon, psikoz, ensefalopati tablosu ve iskemik inme bu hastalarda görülebilen diğer nörolojik ve psikiyatrik hastalıklardandır (95, 96, 98, 99).

b. Anti-Fosfolipid Sendromu:

Baş ağrısı ve iskemik inme en sık klinik bulgularındandır. Hastalarda %3 ile %8 arasında nöbet izlenmektedir. Fokal epilepsi hastalarında antifosfolipid antikorlarının varlığı tedaviye dirençli, tekrarlayan nöbetler ile ilişkili görülmüştür (96, 98, 100).

c. Hashimoto ensefalopatisi:

Hashimoto tiroiditin komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Nöbetler, hareket bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu ve psikiyatrik semptomlar ile karakterize bir ensefalopati tablosudur. Hastalarda serum antitiroid antikorları yüksek seviyelerde saptanmakta olup steroid tedavisine yanıt vermektedirler. Nöbetler hastaların %66'ında görülmekte olup jeneralize ya da fokal olabilmektedirler (101-104).

d. Sjögren sendromu:

Tükrük ve gözyaşı bezleri ile ilişkili bir otoimmün hastalık olup hastaların %20'sinde nörolojik bulgular eşlik edebilmektedir. Kognitif disfonksiyon, ensefalopati, polinöropati, baş ağrısı görülebilen klinik tablolar arasındadır. Nöbetler ise hastaların %3 kadarında görülmektedir (95, 105, 106).

e. Behçet hastalığı:

Nörolojik tutulum hastalarda %2,5 ile %49 arasında değişmekte olup nöbetlere seyrek olarak rastlanmaktadır (107, 108).

f. Sarkoidoz:

Sarkoidoz hastalarının %52'sinde nörosarkoidoz saptanmakta olup bu hastalarda kranial nöropati, aseptik menenjit, polinöropati, hipofizer disfonksiyon gibi bulgular izlenebilmektedir. Nöbet, nörosarkoidoz olgularında %15 oranında görülmektedir (109, 110).

g. Wegener Granulomatosis:

Hastalarda %21 ile %45 arasında nörolojik tutulum olabilmektedir. Mononörit mülipleks, kranial nöropati, inme ve olguların %10 kadarında nöbet görülebilmektedir (95, 111).

h. Çölyak hastalığı:

Çölyak hastalarında %22 oranında nörolojik ve psikiyatrik bulgular görülebilmektedir. Nöropati, ataksi, demans ve nöbet çölyak hastalığında görülebilen başlıca nörolojik bulgulardandır. Hastalarda %0,8 ile %6 arasında epilepsi mevcuttur. Çölyak hastalığı, epilepsi ve serebral kalsifikasyonun birlikte görüldüğü bir sendrom literatürde tanımlanmıştır (112-114).

i. Crohn hastalığı:

Nörolojik bulgular nadir ve genellikle tromboembolik olaylara bağlı gelişebilmektedir. Nöbetler %3,5–%5,9 arasında görülmektedir (95, 115).

2.4.3 Otoimmün epilepsi

Yeni başlangıçlı epilepsi hastalarının yaklaşık olarak %40 kadarında altta yatan neden saptanamamakta olup bu hastaların üçte birinin AEİ tedavisine dirençli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5, 41, 116). Son zamanlarda nedeni saptanamayan bazı epilepsi sendromlarında otoimmün bir patogenezin yer alabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4, 5, 116-119).

Otoimmün patogeneze yönelik ilk veriler bazı bebeklik ve çocukluk çağı epilepsi sendromlarında ACTH ve kortikosteroidlerin antikonvülzan etkilerinin saptanmasından yola çıkılarak elde edilmiştir. Rasmussen ensefalitli hastaların immunoterapiye yanıt vermesi ve otoimmün hastalıklarda artmış nöbet sıklığının izlenmesi de otoimmüniteyi destekleyen diğer bulgulardandır (116).

Son yıllarda pek çok otoantikorun keşfi ile birlikte; AEİ tedavisine dirençli olan, ensefalit kliniği olmayan, kronik epilepsi hastalarında otoimmün epilepsi kavramı önem kazanmaya başlamıştır (1, 4, 5, 116-123).

Elde edilen veriler doğrultusunda, serumlarında otoantikor saptanan bazı epilepsi hastalarının AEİ tedavisine dirençli olmaları ve immunmodulator tedaviye yanıt vermeleri sebebi ile bu otoantikorların tespitinin immunoterapiye yanıtli epilepsi hastalarının saptanması ve erken tedavinin başlanması açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir (4, 119, 124, 125). Bu açıdan otoimmün patogeneze sahip epilepsi hastaları, bu hastalara yönelik yeni tedavi stratejilerinin oluşturulması açısından oldukça önemlidir (96).

Hastada nöronal antikorlara ek olarak bazı klinik bulguların varlığı da otoimmün epilepsiyi düşündürmektedir. Bu klinik bulgular arasında en önemlisi, sık tekrarlayan ve AEİ tedavisine dirençli nöbetlerdir. Otoantikor ve klinik bulguların yanı sıra MRI, serum ve BOS incelemelerinde inflamasyonun gösterilmesi de otoimmün epilepsiyi destekleyici bulgulardandır. Otoimmün epilepsiyi düşündüren bazı klinik özellikler aşağıdaki tabloda açıklanmıştır (Tablo 9) (5, 117).

Tablo 9. Otoimmün epilepsiyi düşündüren klinik ve laboratuvar özellikleri

3 ay ya da daha kısa aralıklarla tekrarlayan akut-subakut başlangıçlı nöbetler
Çeşitli nöbet tipleri veya fasiobrakial distonik nöbetler
Antiepileptik tedavi direnci
Kişisel veya ailesel otoimmünite öyküsü
Yeni veya geçirilmiş kanser öyküsü
Viral prodrom
SSS inflamasyonunun kanıtı
30 yaş sonrası başlangıç
Bilişsel işlevlerde bozulma

2.4.4 Nöronal otoantikorlar

Antikorlarla ilişkili SSS bozukluklarının gelişebileceğine yönelik ilk bilgiler, 1960'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Lord Brain daha önceden anti-tiroid antikor ile birlikte Hashimoto tiroiditi tanısı alan bir hastada ensefalopati tablosu geliştiğini bildirmiş ve açıklanamayan ensefalopati tablolarında otoimmün patogenezin yer alabileceğini öne sürmüştür (126).

Sonraki çalışmalarda paraneoplastik nöronopati, serebellar dejenerasyon veya ensefalit hastalarının incelemesi ile nöronal epitoplara yönelik oluşan antikorlar ortaya konmuştur (123).

Tarihsel olarak bakıldığında ise 1980’lerde glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve onkonöral antijenler tanımlanmıştır. Son on yılı aşkın sürede ise nöronal hücre yüzey antijenlerine karşı antikorlar saptanmıştır. Nöronal hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlar, bu antikorlarla oluşan hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamaları ve immünoterapiye yanıt vermeleri nedeniyle nöroloji çevrelerinde büyük ilgi görmüştür (126).

Anti-nöronal antikorlar hedef antijenlerinin bulunduğu yere göre sınıflandırılmaktadır. Farklı lokalizasyonlardaki hedef anijenlere bağlanan bu otoantikorlar hastalarda çeşitli immün mekanizmalarla hastalık oluşturmakta ve hastaların tedaviye yanıtları da bu mekanizmalarla ilişkili olarak değişmektedir (127). Antikorlar hedef antijenlerinin bulunduğu yere göre üç farklı grup altında incelenmektedirler:

İntraselüler antijenlere karşı oluşan otoantikorlar:

Kanserli hücrelerin çekirdeği, sitoplazması ve çekirdekçisi tarafından eksprese edilen onkonöral proteinler paraneoplastik sendrom hastalarında immün bir cevaba yol açmaktadır. Bu hedef antijenler aynı zamanda nöron ve glial hücrelerde de eksprese edilmektedir. Kanserle ilgili nöron spesifik antikorlar ve nöron ile kanser hücrelerinden eksprese edilen hedef antijenlerin yakın ilişkileri nedeniyle bu antikorlar paraneoplastik ya da onkonöral antikor olarak isimlendirilirler (123, 127). Nükleer ve sitoplazmik antijenlere karşı oluşmuş bu antikorlarla ilişkili olan hastalıklarda T hücre aracılı inflamasyonun yer aldığı düşünülmektedir (123, 126, 127).

Anti-Yo antikoru olan paraneoplastik serebellar dejenerasyon hastalarının kanlarında, Yo antijeni için özgül sitotoksik T hücreleri saptanmıştır. Bu sonuçlar paraneoplastik ensefalitli hastalarda bağışıklık sisteminin hem sitotoksik T hücresi yanıtı, hem de aynı antijenlere karşı hümmoral cevap oluşturduğunu düşündürmektedir. Sitotoksik T hücreleri, KBB’yi geçerek bu antijenleri eksprese eden nöronlara saldırmaktadırlar. Bu nedenle hastalarda saptanan antikorların direk patojenik

olmadığı ve T hücreli yanıtın biyobelirteci olabileceği düşünülmektedir (123, 126, 127).

Sitotoksik T hücrelere bağlı geri dönüşsüz nöron ölümü gerçekleştiğinden dolayı da bu antikorlarla ilişkili hastalıkların immünoterapiye yanıtları zayıftır. Bu grupta en iyi tanınan antikorlar paraneoplastik serebellar dejenerasyonda anti-Yo antikorları, paraneoplastik ensefalomyelit / subakut duyusal nöronopatisinde ise anti-Hu antikorlarıdır. Bu grupla ilişkili olan antikorlar aşağıda (Tablo 10) gösterilmektedir (123, 126, 127).

Tablo 10. İntraselüler antijenlere karşı oluşan antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalit sendromları

Sendrom	Sendromda Sıklık %	Tümör birlikteliği %	Tümörler	İlişkili antikorlar
Ensefalomyelit	6	10	KHAK*	Hu, CRMP5**, Ri, Ma-2, amfifizin
Serebellar ataksi	25	50	Over, meme, KHAK*	Yo, Ri, Hu, CRMP5**, Ma-2
Limbik ensefalit	10	20	KHAK*, testiküler, teratom	Ma-2, Hu, CRMP5**, amfifizin, GAD
Opsoklonus-myoklonus	2	20	Nöroblastom, meme, akciğer	Ri, Hu, Ma-2, Yo

Tanaka, Keiko 2015

*KHAK, Küçük hücreli akciğer kanseri; **CRMP5, Kollapsin yanıtı mediatör protein-5

İntraselüler sinapsla ilişkili antijenlere karşı oluşan otoantikorlar:

İntraselüler sinaptik antijenler, inhibitör sinapsların fonksiyonunda görev almaktadırlar. Bu grupta yer alan GAD65 ve amfifizin hücre içi sinaptik antijenlerdir (123).

Amfifizin:

Amfifizin, nörotransmitterlerin ekzositozundan sonra sinaptik vezikül geri alımında görev alan bir proteindir. Bu sinaptik proteini hedef alan antikolar ilk olarak Stiff-person sendromunda (SPS) tanımlanmış ancak sonraki dönemde limbik ensefalit (LE), beyin sapı ensefaliti, miyelopati, periferik nöropati gibi pek çok nörolojik sendromda da saptanmıştır. Bu antikolarla ilişkili olarak meme kanseri ve KHAK sık olarak izlenmektedir (116, 123, 127-130).

GAD65:

GAD, L-glutamattan inhibitör nörotransmitter olan GABA sentezinde görev alan enzimdir. Otoimmün DM tip 1'de, GAD'nin 65 kDa izoformu tanımlanmıştır (116, 122).

Anti-GAD antikoları pek çok nörolojik hastalıkta saptanmış olup otoimmünitenin önemli bir göstergesidir. Bu antikoların düzeyi diyabetik hastalarda düşük seviyelerde olup yüksek titredeki anti-GAD antikor (> 100 ünite/ml) düzeyleri nörolojik hastalıklar açısından daha anlamlı bulunmuştur (116, 122). SPS, LE, serebellar ataksi, epilepsi gibi pek çok nörolojik hastalıkla ilişkili olarak bu antikolara rastlanılmaktadır (131, 132).

GAD'ın normal koşullarda intraselüler olması nedeniyle direk patojenik olmadığı ve T hücre aracılı otoimmünitede görev aldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte her ne kadar hücre içi yerleşimi antikolar için hedef olmasını engellesede sinaptik vezikül füzyonu ve geri alımı sırasında antikolara maruz kalabilmektedir (116, 123, 127).

Anti-GAD antikoları, onkonöral antikolarla eş zamanlı olarak aynı hastada saptanabilir. Onkonöral antikolarla birlikteliği durumunda altta yatan bir malignensinin olabileceği düşünülmelidir (116).

GAD'a bağlı otoimmüniteye sahip hastaların %30-50 kadarı immünosupresif tedavilere olumlu yanıt vermekte olup bu durum, henüz tanımlanmamış olan hücre yüzey antijenlerini hedef alan bazı patojenik antikolarla anti-GAD antikolarının aynı hastada eş zamanlı bulunabileceğini düşündürmektedir (116).

Hücre yüzeyi ve sinaptik antijenlere karşı gelişen otoantikolar:

Bu otoantikörler iyon kanalları, nörotransmitter reseptörleri ve diğer ilişkili proteinlerin hücre dışı epitoplarına karşı gelişmektedirler. Nöronal antikörler, sinaptik iletim ve plastisitede önemli rol oynamakta olan hedef antijenlere bağlanarak işlevlerinde değişikliğe yol açmakta ve pek çok nörolojik sendroma neden olmaktadır. Bu antikörlerin sinaptik fonksiyonlar üzerine etkileri nedeniyle patojenik olduğu düşünülmektedir (116, 121, 128). Antikörler reseptörlerin hücre yüzeyinden aşağı doğru içselleştirilmesi (internalizasyon) ve kompleman aktivasyonu gibi değişik mekanizmalar yoluyla patojenitede rol almaktadırlar (122, 126).

Hücre yüzeyi antijenlerine karşı antikörleri olan hastalar amnezi, epileptik nöbet, psikiyatrik ve hareket bozuklukları, bilinç değişiklikleri gibi klinik tablolarla seyreden LE veya ensefalopati tablosu ile kendini gösterme eğilimindedirler (127). Ayrıca plazma membran antikörleri ile ilişkili hastalıklarda kanser sıklığının daha az olduğu ve bu hastaların immün tedaviye daha iyi yanıt verdikleri düşünülmektedir (116). Nöronal yüzey otoantikörleri ve ilişkili sendromlar aşağıda tanımlanmışlardır:

a. Voltaj bağımlı K kanal (VGKC) kompleksi otoantikörleri:

VGKC kompleksi, hem merkezi hem de periferik sinir sistemindeki hücre zarı üzerinde yer almaktadır. Aksiyon potansiyeli oluşumu sonrası hücrenin istirahat durumuna geçmesinde önemli bir rol oynayan ve nöronal eksitabiliteyi, aksonal iletimi ve nörotransmitter salınımını düzenleyen bu kompleksle ilişkili olan otoantikörler ilk olarak nöromiyotoni, Morvan sendromu ve LE hastalarında saptanmıştır (116, 133-135). İlk çalışmalar otoantikörlerin VGKC Kv1.1 ve Kv1.2 alt ünitelerine bağlandığını göstermiştir. Son yıllardaki çalışmalarda ise daha önce voltaj kapılı K kanallarına yönelik olduğu düşünülen antikörlerin çoğunun VGKC kompleksindeki “leucine-rich glioma inactivated-1” (LGI1) ve “contactin-associated protein 2” (CASPR2) adlı proteinlere karşı olduğu gösterilmiştir (118, 123, 136). VGKC kompleksi ile ilişkili bir diğer antijenik hedef de contactin-2 olarak saptanmıştır (4). Potasyum kanalı ilişkili bir diğer antikör ise potasyum kanallarının Kv4.2 alt ünitesinde yer alan dipeptidylpeptidase-like protein-6 (DPP6 veya DPPX) olarak adlandırılan antijene karşı, 2012 yılında nöbet ve psikiyatrik semptomlarla başvuran 4 vakada gösterilmiştir (127, 131).

VGKC kompleksi antikorlarına sahip LE olguları, genellikle 50 yaş üstünde erkek hastalar olup immünoterapiye iyi yanıt vermektedirler. Hastalar subakut başlangıçlı amnezi, bilinç değişiklikleri, medial temporal lob nöbetleri ile prezente olmakta olup beyin MRI görüntülemelerinde sıvı baskılamalı inversiyon geri dönüşümü (Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) ve T2 sekanslarında mesial temporal loblarda sinyal artışı görülebilmektedir. Bazı hastalar başlangıçta kriptojenik epilepsi tanısı almaktadırlar. REM uyku davranış bozukluğu da sık görülen bulgulardandır (118, 137, 138). LGI1 ve Caspr2 antikorlarının saptanmadığı bir grup hastada çeşitli çalışmalarda %16 ile %77 arasında VGKC pozitifliği izlenmiş olup bu gruptaki bireylerde çeşitli klinik semptomlar görülmüş ancak LGI1 ve Caspr2 antikorlarının yokluğunda VGKC pozitifliğinin klinik öneminin olmadığı düşünülmüştür (133).

LGI1 antikorları:

LGI1 antikoru ilk olarak Lai ve arkadaşları tarafından 2010 yılında saptanmıştır (139). LGI1 esas olarak hipokampusta ve temporal kortekste ifade edilmektedir (140). Presinaptik terminalden salınan bir glikoprotein olan LGI1, presinaptik ADAM23 ve postsinaptik ADAM22 arasında bağlantı kurarak sinaptik iletimin düzenlenmesinde görev almaktadır (141). LGI1 proteininin genetik yapısının bozulması durumunda otozomal dominant geçişli lateral temporal lob epilepsisi görülmektedir (142). Kısa süreli bellek kayıpları ve nöbetlerle birlikte olan LE tablosu LGI1 antikoruna sahip hastalarda sık görülmektedir. Yüksek titrede antikor saptanan hastalarda fasiobrakial distonik nöbet adı verilen; aynı taraf kol ve yüzde kısa süreli ve sık tekrarlayan distonik hareketler görülmektedir. Bu hastalar AEİ tedavisine dirençli olup immünoterapiye yanıt vermektedirler. Distonik nöbeti olan hastaların bir kısmında ilerleyen dönemde LE tipik belirtileri ortaya çıkmaktadır (118, 119). Fasiobrakial distonik nöbetler, LGI1 ensefalitli hastalar için oldukça spesifik olup değişik serilerde %40 ile %71 arasında görülmektedir (143, 144).

LGI1 antikoru pozitif hastaların %60 kadarında hiponatremi izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %84'ünde ise T2 ağırlıklı beyin MRI incelemelerinde medial temporal bölgelerde unilateral ya da bilateral sinyal artışı izlenmiştir. Hastalarda kanser birlikteliği nadir görülmekte olup en sık timomaya rastlanmaktadır.

Hastaların %70-80 kadarı steroid, IVIG veya plazma değişimi tedavisinden fayda görmesine rağmen hafızadaki bozukluklar çoğu hastada devam etmektedir (144).

Caspr2 antikorları:

Caspr2, periferik ve santral sinir sisteminde eksprese edilen bir membran proteini olup VGKC ve diğer proteinlerin miyelinli aksonların jukstaparanodal bölgesinde yoğunlaşmasında ve yerleşiminde görev almaktadır (133, 145, 146). Caspr2 miyelinli aksonlar dışında hipokampus ve serebellumda da bulunmaktadır. Caspr2, CNTNAP2 geni tarafından kodlanmakta olup bu gende mutasyon ve polimorfizm saptanan bazı bireylerde psikiyatrik hastalıklar, periferik sinir hipereksitabilitesi ile ilişkili hastalıklar izlenmiştir. Yine ilaca dirençli epilepsisi olan bazı olgularda da bu gende mutasyon izlenmiştir (144).

Anti-Caspr2 antikorları otoimmün ensefalit, periferik sinir hipereksitabilite sendromu, Morvan sendromu, ağrı sendromları ile ilişkili olarak çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. Hastaların %80-90 kadarı erkek cinsiyette olup hastalık başlangıç yaşı ortalama 60 civarındadır (133). Nöromiyotoni, kramp ve fasikülasyonlarla seyreden bir periferik sinir hipereksitabilite sendromudur. Morvan sendromu ise nöromiyotoni, otonomik disfonksiyon, insomni ve bunlara eşlik edebilen SSS semptomlarından oluşmaktadır. Bu antikora sahip hastalarda bilişsel fonksiyonlarda gerileme ve epileptik nöbetler sıklıkla izlenen bulgulardandır (118, 136, 144, 147-149). Morvan sendromlu hastaların %40 kadarına timoma eşlik etmekte ve bazı hastalarda da miyasteni gravis görülebilmektedir (150). Bu antikora sahip ensefalit hastaları Creutzfeldt-Jakob hastalığı kliniğini de taklit edebilmektedirler (133). BOS analizi %25 kadar hastada anormal olabilmektedir. (144)

b. N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) ile ilişkili otoantikör:

NMDA reseptörleri; ligand kapılı katyon kanalları ve iyonotropik glutamat reseptörlerinden oluşan, glisin bağlayan NR1 ve glutamat bağlayan NR2 alt ünitelerine sahip heteromer yapıda reseptörlerdir. Sinaptik iletim, plastisite, öğrenme ve hafızada görev almaktadırlar (151-154).

Anti-NMDAR antikoru ilişkili hastalıklar erişkin ve çocukta, kadın ve erkek cinsiyette paraneoplastik olan/olmayan hastalarda günümüze kadar pek çok çalışmada

tanımlanmışlardır. Anti-NMDAR ensefaliti genç hastalarda en sık rastlanan otoimmün ensefalit formudur (137). İlk olarak 2007 yılında over teratomlu genç kadın hastalarda tanımlanmıştır (155).

Hastalık başlangıcında hastaların yaklaşık %70 kadarında baş ağrısı, ateş, bulantı, kusma, diyare veya üst solunum yolu semptomlarından oluşan prodromal belirtiler görülmektedir. Birkaç gün içinde hastalar anksiyete, insomni, mani, paronoya, korku gibi psikiyatrik belirtiler gösterirler. Kısa süreli bellek bozuklukları, davranış değişiklikleri, mutizm, azalmış bilinçlilik düzeyi, otonomik instabilite, nöbetler, davranış değişiklikleri, hareket bozuklukları diğer saptanan klinik bulgulardandır. Hastalarda en sık görülen hareket bozukluğu orolingual-fasiyal diskinezilerdir. Hastalarda parsiyel ve kompleks motor nöbetler erken dönemde ortaya çıkmakta olup hastalık ilerledikçe nöbetlerin sıklık ve şiddetinde azalma olmaktadır. Hastalık genç erişkinlerde psikiyatrik bulgularla başlarken çocuklarda ise nöbet, fokal nörolojik defisit ve hareket bozuklukları ön plandadır (152, 156-161).

Hastaların %50 kadarında T2 ve FLAIR görüntülemelerinde hipokampal, serebellar, frontobazal, insular bölgelerde intensite artışı görülebilmektedir. Takip eden süreçte MRI normalleşebilmekte birlikte dirençli nöbetleri olan hastalarda beyin atrofi gelişebilmektedir (156, 158). EEG %90 hastada anormal olup nonspesifik yavaşlamalar görülebilmektedir. Hastaların %30'unda EEG incelemesinde 1-3 Hz ritmik delta aktivitesi üzerine eklenen 20-30 Hz frekansında ritmik beta aktivitesi izlenmiş olup bu durum yenidoğan EEG paternine benzediğinden "extreme delta brush" olarak isimlendirilmiştir (156, 162-164). BOS incelemesi %80 hastada anormal olup protein yüksekliği, lenfositik pleositoz, oligoklonal bant (OKB) pozitifliği izlenebilmektedir. Pek çok hastada intratekal anti-NMDAR antikoru üretimi de mevcuttur (156, 165, 166).

Hastaların çoğunluğu kadınlardan oluşmakta olup teratom dışında diğer tümörler sık görülmemektedir. Vakaların %75 kadarında düzelme olmakta ancak bir kısım hastada amnestik süreç devam edebilmektedir. Bu durum da sinaptik plastisite mekanizmalarının bozulmasıyla uyumludur. Tedavide immünoterapi ve tespit edilen teratomun ortadan kaldırılması esas alınmakta olup teratomun saptanması pozitif prognostik bir belirteç kabul edilmektedir (156, 167, 168).

c. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörü (AMPA) ve otoantikoru:

AMPA reseptörleri glutamat bağımlı iyon kanalları olup dört alt birimden oluşmaktadırlar (169, 170). Bu reseptörler hızlı eksitator nörotransmisyonunda görev almaktadırlar. 2009 yılında yapılan bir çalışmada AMPAR'ın GluR1 ve GluR2 alt birimine karşı oluşmuş antikörlerle ilişkili LE tablosu tanımlanmıştır. Anti-AMPA antikoru ilişkili hastalarda nöbet, kısa süreli bellek kayıpları ve bazen demans tablosu da gelişebilmektedir. Bu antikor ilişkili LE immünoterapiye yanıt vermekle birlikte tipik olarak nüksetme eğilimindedir (171). AMPAR antikörlerine sahip hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %64'ünde altta yatan bir tümör varlığı saptanmıştır (172). Bir diğer çalışmada 50 yaşından büyük kadın hastalarda sadece LE varlığında değil, akut psikoz tablosuna benzer davranış değişiklikleri gösteren hastalarda da bu otoantikörlerin düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (173). AMPA reseptörlerinin bir diğer alt birimi olan GluR3'e karşı gelişen antikörler ise ilk olarak Rasmussen ensefalitli hastalarda saptanmış olup, takip eden çalışmalarda anti-GluR3 antikörlerinin epilepsi için oldukça spesifik olduğu ve nöbet sıklığı artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (174).

d. GABA A Reseptörü (GABAAR) ile ilişkili otoantikör:

GABA, beyindeki major inhibitör nörotransmitter olup iyonotropik GABAA reseptörleri ve metabotropik GABAB reseptörleri vasıtasıyla fonksiyonlarını yerine getirmektedir (175). GABAA reseptörü ligand bağımlı iyon kanalı olup beyinde hızlı inhibitör sinaptik geçişte görevli bir reseptördür (127). GABAA reseptörlerinin α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , π olarak adlandırılan farklı alt birimleri mevcuttur. α 1, β 3, γ 2, δ gibi reseptör alt birimlerindeki mutasyonların genetik epilepsi sendromlarına yol açtığı saptanmıştır (175). Yüksek titrede anti-GABAAR antikörleri ile ensefalit, SE ve epilepsia parsialis continua ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (176).

e. GABABR ile ilişkili otoantikör:

GABAB reseptörleri, GABAB1 ve GABAB2 olarak adlandırılan iki alt birimden oluşan, G proteinine bağlı reseptörlerdir. GABAB1 alt birimi GABA'ya bağlanırken GABAB2 alt birimi reseptörü efektör G proteini ile birleştirmektedir (177,

178). Bu reseptörler K kanal aktivasyonu ve Ca kanal inhibisyonu yoluyla presinaptik inhibisyona ve benzer mekanizmalarla postsinaptik inhibisyona da yol açmaktadırlar (121, 177, 178).

GABAB reseptörleri en çok hipokampus, talamus ve serebellumda bulunmaktadır. Anti-GABABR antikorları ilk olarak Lancaster ve arkadaşları tarafından 15 LE hastasında tanımlanmıştır. Bu hastalarda, nöbetlerin temporal lob başlangıçlı olduğu ve 3 hastada SE geliştiği, hastaların üçte birinde KHAK olduğu belirtilmiştir. Hastaların beyin MRI incelemelerinde tek taraflı veya iki taraflı medial temporal bölgelerde LE ile uyumlu görünüm izlenmiştir. BOS incelemelerinde OKB, lenfositik pleositoz ve ılımlı protein artışı izlenmiştir. Hastalar immünoterapiye ve tümörün tedavisine olumlu yanıt vermişlerdir (121, 178). Yapılan bir diğer çalışmada ise anti-GABABR antikoruна sahip hastaların, daha önce seronegatif olarak kabul edilen KHAK ve LE hastalarında tanımlanan en yaygın antikor olduğu belirtilmiştir (179). Bu antikor ile ilişkili en sık LE görülmekle birlikte; serebellar ataksi, opsoklonus-miyoklonus, beyin sapı ensefaliti, kore, miyelopati, periferik nöropati ve miyopati diğer görülebilen nörolojik bulgulardandır. Bu antikora; GAD65, VGKC, Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları (VGCaC) ve diğer nükleer ve sitoplazmik antikorlar da eşlik edebilmektedirler (121, 178, 179).

f. Glisin Reseptörü (GlyR) ile ilişkili otoantikor:

Gly reseptörleri ligand bağımlı klor kanallarındırlar ve heteropentamerik yapıda olup 5 alt birimden oluşmaktadırlar (α 1-4 ve β). Spinal kord ve beyin sapında yer alarak inhibitör nörotransmisyonunda görev almaktadırlar. Böylelikle glisin, motor nöronların uyarılabilirliğinin kontrolünü postsinaptik inhibisyon yoluyla sağlamaktadır (180-184). Anti-GlyR antikorları, GlyR'nin α 1 alt birimini hedef almaktadır. Bu antikor ile ilişkili olarak SPS, rijidite ve myoklonusla seyreden progresif ensefalomyelit (PERM) sendromu bilinmektedir. Bu hastalarda ağrılı spazmlar, rijidite, hiperekpleksia, otonomik disfonksiyon, myoklonus gibi klinik semptomlar görülmektedir. PERM, SPS'ye göre daha ciddi ve ölümcüldür. Anti-GlyR antikoruна sahip hastalarla yapılan bir çalışmada hastalığın her yaşta görülebildiği ve cinsiyet ayrımı olmadığı gözlenmiştir. GlyR antikorlarının NMDAR, GAD65 gibi diğer otoantikorlarla birlikte görüldüğü vakalar da saptanmıştır. Bu antikora sahip

bireyler immünoterapiye yanıtı olup vakaların %20'sinden daha azında tümör birlikteliği görülmüştür. Hastaların BOS incelemesi, seruma göre antikor tespiti için daha duyarlıdır. Beyin görüntülemeleri de genellikle normal saptanmıştır (121, 182, 185).

g. Metabotropik Glutamat Reseptörleri (mGluR) ile ilişkili otoantikor:

mGluR; beyindeki ana eksitator nörotransmitter olan glutamat tarafından aktive edilen G-protein bağımlı bir reseptör ailesindendir (186, 187). 8 farklı alt türü mevcuttur (mGluR1-8) (188). Bu reseptörlerin aktive olması ile çeşitli sinaptik yanıtlar düzenlenmektedirler. mGluR5, hipokampus ve amigdalada eksprese edilerek davranışsal öğrenme ve hafızada görev almakta olup bu reseptöre karşı gelişen antikorlar sonucu hastalarda davranış ve hafıza problemleri ortaya çıkabilmektedir (189). Hodgkin lenfoma ve paraneoplastik ensefalit birlikteliği ilk olarak 1982 yılında tanımlanmış olup sonraki dönemde Ophelia sendromu olarak adlandırılmıştır. Lancaster ve arkadaşları ise Ophelia sendromunda anti-mGluR5 antikorlarını tespit etmişlerdir (188, 190). Bu sendromda altta yatan lenfomanın tedavisi gerekmekte olup hastaların immünoterapiye yanıt verdikleri gözlenmiştir (188-190). Bu reseptörlerle ilişkili olarak GluR1 alt birimini hedef alan, anti-GluR1 antikorlarının saptandığı serebellar ataksi vakaları da nadir olacak şekilde literatürde bildirilmiştir (191).

h. Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları (VGCaC) ile ilişkili otoantikor:

VGCaC, elektrofizyolojik ve farmakolojik özelliklerine (L-, N-, P/Q, R- ve T-tipi) göre sınıflandırılan heteromerik membran proteinleridirler (181). Kas güçsüzlüğü ve otonomik bulgularla seyreden Lambert-Eaton miyastenik sendrom (LEMS) ise presinaptik P/Q tipi kalsiyum kanallarına karşı gelişen antikorlarla ilişkili olan ve genellikle akciğer kanserli hastalarda görülen bir hastalıktır. Bu antikorlar hastaların %90 kadarında görülmektedir. P/Q tipi VGCaC'lerinin nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımının tetiklenmesinde önemli bir rolü olduğu ve bu sebeple kas güçsüzlüğünün bu kanallara antikor bağlanması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (192-194). Bu antikorlar akciğer kanseri ilişkili serebellar dejenerasyon ve absans epilepsi hastalarında da gösterilmiştir (150, 195).

2.4.5 Status epileptikus ve otoimmünite

SE, ilk olarak 1981 yılında ILAE tarafından “yeterli uzunlukta devam eden veya ataklar arasında iyileşmenin gerçekleşmediği sıklıkla tekrarlayan nöbet” olarak tanımlanmıştır. Ancak nöbet süresi ile ilgili bir bilgi bu tanımlamada belirtilmemiş olup bu durum kesin tanı koymayı zorlaştırmıştır (196). Sonraki süreçte, 30 dakikadan uzun süren nöbetler ya da nöbetler arasında bilinç düzeyi tam anlamıyla düzelmeden tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanmıştır. Son kabul gören süre ise nöbet süresinin 5 dakikadan uzun sürmesi olarak belirtilmiştir (197-199).

2015 yılında ILAE komisyonu tarafından SE için yeni tanımlama ve sınıflama yayınlanmıştır. Bu tanıma göre SE, nöbetleri sonlandıran mekanizmalardaki yetersizliğe ya da bu nöbetleri başlatan mekanizmalara bağlı olarak anormal ve uzamış nöbetlerin gözlemlendiği bir durumdur. Yeni tanımlamada SE ile ilişkili olarak t1 ve t2 olarak adlandırılan iki zaman noktası belirtilmiştir. Buna göre t1 nöbetin anormal derecede uzamış nöbet olarak değerlendirilmesi gereken zaman noktasıdır. Bir diğer zaman noktası olan t2 ise uzun dönem sonuçlarla ilişkilidir. Uzun dönem etkisi (t2) sonucunda nöbetin süresi ve tipine bağlı olarak nöronal ağlarda değişiklik, nöronal hasar ve ölüm görülmektedir. Sonuç olarak; 1. zaman noktası olan t1 tedavinin ne zaman başlanması gerektiği konusunda, 2. zaman noktası olan t2 ise uzun vadede olumsuz sonuçları engellemek için ne kadar agresif bir tedavi uygulanacağı konusunda belirleyici olmaktadır. Tanımlanmış olan zaman noktaları ile ilişkili süreler tabloda belirtilmiştir (Tablo 11) (200).

Tablo 11. SE ile ilişkili t1 ve t2 zaman noktaları

SE tipi	t1	t2
Tonik-klonik SE	5 dakika	30 dakika
Bilinç bozukluğunun eşlik ettiği fokal SE	10 dakika	60 dakika
Absans SE	10-15 dakika(sınırlı veri)	bilinmiyor

Trinka ve ark. 2015 (200)

Yeni tanımlamada SE'nin semiyoloji, etyoloji, EEG ve yaşa göre sınıflandırılması önerilmiştir. Semiyolojik sınıflandırma motor bulguların olup

olmaması ve bilinç etkilenimin derecesi ile ilişkilidir. Belirgin motor bulgular ve bilinç etkilenimi mevcut ise konvülsif SE olarak adlandırılmaktadır. Belirgin motor semptomlar olmaksızın görülen tablo ise nonkonvülsif SE (NKSE) olarak tanımlanmıştır. NKSE ise komanın eşlik edip etmemesine göre iki gruba ayrılmış olup komalı olmayan grup ise jeneralize, fokal ve ayırım yapılamayan olarak üç bölümde incelenmiştir (200).

SE; yüksek morbidite ve mortalite riski bulunan, 100,000 kişilik nüfus başına yıllık insidansı 10-41 arasında değişen, sık görülen nörolojik bir tablodur. SE ilişkili mortalite oranları %20 civarında seyretmekte olup tüm vakaların %45-74 kadarını konvülsif SE hastaları oluşturmaktadırlar (201).

Zamandan bağımsız olarak benzodiazepinlerin ve en az bir AEİ tedavisinin yeterli miktarda verilmesine rağmen SE devam ediyorsa dirençli SE (RSE) tablosundan bahsedilmektedir. Tedaviye direnç SE'li hastaların %23-43'ünde görülmektedir. Bu hastalarda mortalite oranı da dirençli olmayan gruba göre 3 kat daha sıktır (202).

SE birden çok etyolojik nedene bağlı ortaya çıkabilmektedir. Temel olarak bu etyolojik nedenler; akut veya uzak semptomatik, progresif semptomatik, bilinmeyen veya idyopatik olarak sınıflandırılmaktadır (203). Akut semptomatik etyolojiler arasında inme yaygın görülen bir tablodur. SE için en yaygın görülen akut ve kronik sebepler arasında ise kronik epilepsi ve düşük AEİ düzeyleri yer almaktadır. Alkol, travma, tümör, anoksi, metabolik anormallikler de etyolojide saptanabilen diğer nedenlerdendir (201).

SE ile ilişkili bir diğer kavram ise yeni başlangıçlı RSE (NORSE) olarak adlandırılan; sağlıklı bireylerde kolaylıkla tanımlanamayan nedenlerle, dirençli nöbetlerin uzun süreli gözlemlendiği tablodur (204). NORSE hastalarının yer aldığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada vakaların %48'inde etyoloji saptanabilmiş olup en sık neden olarak %19 oranında nonparaneoplastik otoimmün ensefalit, %18 oranında da paraneoplastik ensefalit gösterilmiştir. Etiyolojide en sık anti-NMDAR antikoru saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda da birçok NORSE olgusunun otoimmün kökeni olabileceği ve bu sebeple otoantikorların bu hastalarda araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Yine bazı kriptojenik olarak düşünülen olguların da şu an

için tanımlanamamış antikorlarla ilişkili otoimmün ensefalit olabileceği kavramından bahsedilmiştir (204). Bu sebeple, nöronal hücre yüzeyi ve sinaptik proteinlere karşı antikorlarla ilişkili olan, nöbet ve SE tablosu ile seyreden otoimmün ensefalit tanısını koymak ve ilgili antikorların saptanması epilepsinin otoimmün nedenlerini göstermesi ve tedavi planlanması açısından son derece önemlidir (Tablo 12) (205, 206).

Tablo 12. Nöbetler ve status epileptikus ile ilişkili ensefalit otoantijenleri

Antijenler	Sendrom	İmmünoterapiye yanıt
NMDAR (NR1)	Psikoz, diskinezi, otonomik disfonksiyon, hipoventilasyon	Sık
LGII	Limbik ensefalit, tonik nöbetler (fasiobrakial distonik nöbetler)	Sık
Caspr2	Ensefalit, Morvan sendromu, nöromiyotoni	Sık
GABA(B) Reseptör	Limbik ensefalit, erken ve belirgin nöbetler	Sık
AMPA (GluR1/2)	Limbik ensefalit (sık relapslar)	Sık
mGluR5	Limbik ensefalit	Sık
DPPX	Ensefalit (sık relapslar)	Sık
GAD	Limbik ensefalit, dirençli epilepsi, SPS, serebellar disfonksiyon	Orta
AMPA (GluR3)	Rasmussen ensefaliti	Seyrek
VGKC kompleks	Nöbetlerle seyreden ensefalit, nöropati gibi çeşitli tablolar	Değişken

Davis ve ark. 2013

2.4.6 Otoimmün epilepsi ve tedavi yaklaşımı

AEİ tedavisine dirençli epilepsi hastalarının bazılarında, LE'nin sendromik bulguları olmadan, nöbetlerin otoimmün süreçlere bağlı olarak ortaya çıktığını

gösteren çalışmalar bulunmaktadır. LE'nin sendromik bulguları yokluğunda, otoimmün epilepsi tanısı genellikle gecikmektedir (207).

Tanıdaki önemli ipuçlarından bazıları; nöronal otoantikörlerin saptanması, radyolojik görüntülemelerde temporomezial bölgelerde inflamasyona ait hiperintens görünüm ve BOS incelemesinde inflamasyonun saptanmasıdır (207).

Hastalarda nöronal antikörlerin gösterilmesi önemli bir ipucu olmakla birlikte, otoimmün epilepsi tanısını destekleyen diğer klinik ipuçları mevcutsa otoantikör bulunmaması tanıyı dışlamamaktadır (124).

Intravenöz metilprednizolon (IVMP), IVIG ve plazma değişimi gibi tedaviler otoimmün bozukluklarda uygulanan tedavilerdendir. Hastaların immünoterapiye yanıt vermesi de otoimmün epilepsi tanısını destekleyen bulgulardandır. (207). Ancak immünoterapinin nöbetleri kontrol etmek için tek başına kullanılmasından ziyade AEİ tedavisi ile kombine bir şekilde uygulanması gerektiği önerilmektedir (124).

Çocuklarda ve anti-GAD antikoru pozitif hastalarda, birinci basamak tedavi olarak IVMP yerine genellikle IVIG tedavisi uygulanmaktadır. Bu durum kortikosteroidlere kıyasla IVIG tedavisinin çocuklarda yan etki profilinin daha az olması ve GAD pozitif hastalarda DM gelişme riski ile ilişkili olarak düşünülmektedir (116).

İntraselüler onkonöral antijenlere karşı gelişmiş antikörleri olan hastaların ise daha kötü prognoza sahip oldukları bilinmekte olup bu hastalarda birincil tedavi altta yatan malignitenin tedavisi olmalıdır. Bazı hastaların T hücre sitotoksitesini hedef alan siklofosfamid gibi ajanlara olumlu yanıt verdiği düşünüldüğünden, bu hastalarda immünoterapinin de denenmesi düşünülebilir (116).

Hastalarda nöbetsizlik ya da %50'den fazla nöbetlerde azalma gözlenmesi immünoterapi için olumlu gösterge olup bu durumda uzun vadeli tedavi protokolü planlanmalıdır. Otoimmün epilepside tedavi seçiminde, tedaviye yanıt alınamadığında 2. basamak ilaç seçiminde, uzun süreli immünoterapi uygulanması gerektiğinde uygulanacak protokollerle ilgili standart bir tedavi kılavuzu yoktur. Bazı hastalarda spontan remisyon gelişirken, diğerleri remisyonu sürdürmek için yaşam boyu immünoterapi almak zorunda kalabilirler. Bu sebeple nöroloji kliniklerinde uygulama

şekilleri arasında bireysel farklılıklar olabilmektedir. Toledano ve arkadaşları, uzun vadeli tedavi alan hastalarda immünsupresif ajanın 2 yıl sonunda kesilerek hastanın kliniğinin değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir (116, 117, 207).

2014 yılında yayınlanan bir çalışmada nöronal otoantikoru olan AEİ tedavisine dirençli hastaların % 75'inin verilen immünoterapiye olumlu yanıt verdiği ve bu antikörlerin çoğunun da plazma membran antijenlerini hedef aldığı saptanmıştır. Bu çalışma, immün aracılı bir etyolojiyi desteklemekte ve otoimmün epilepsi hastalarında immünosüpresyonun düşünülmesi gerektiğini doğrulamaktadır (208). Toledano ve arkadaşları tarafından, otoimmün epilepsi düşünülen hastalara verilen immünoterapi sonrası hastaların %62 kadarının tedaviye olumlu yanıt verdiği ve bu hastaların yarısının nöbetlerinin remisyona uğradığı bildirilmiştir (207). 2016 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada ise, yeni başlangıçlı nöbetlerle başvuran otoimmün ensefalit hastalarına immünoterapi uygulandıktan 6 ay sonra, hastaların %73,2'sinin nöbetsiz olduğu ve %12,2'sinde de nöbetlerde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (209). Epilepsi hastalarında otoantikor aramayı gerektiren özellikler (Tablo 13) (210), immünoterapide yer alan tedavi uygulamaları (Tablo 14) (156, 210) ve yaklaşım şekli (Tablo 15) aşağıda ayrıntılı belirtilmiştir (116).

Tablo 13. Epilepsi hastalarında etyolojide otoimmün mekanizmaları düşündüren ve antikor aramayı gerektiren durumlar (210)

Tipik sendromlar	İlişkili antikorlar	Kaynak
Limbik ensefalit, bir kısmı HS ile ilişkili	LGI1, GAD65, diğerleri	Bien&Elger (2007); Bien ve ark (2007); Tüzün & Dalmau (2007); Honnorat (2010); Haberlandt ve ark (2011)
Fasiobrakial distonik nöbetler	LGI1	İrani ve ark.(2011b); Geschwind ve ark (2008); Barajas ve ark 2010; Andrade ve ark(2011)
Multifokal nöbetler, kognitif bozukluk, myoklonus, fokal nörolojik defisit, nöropsikiyatrik özellikler içeren ensefalopati tablosu (Castillo ve ark. 2006)	NMDAR, LGI1, diğerleri	İrani ve ark. (2010b); Dalmau ve ark. (2011)

Demografik bulgular öz-soygeçmiş	İlişkili antikorlar	Kaynak
Genç kadınlarda yeni başlangıçlı epilepsi	NMDAR	Niehussman ve ark. (2009)
Erken AEİ direnci	Birçok	Quek ve ark. (2012)
Kişisel ya da aile öyküsünde otoimmünite varlığı	Birçok	Quek ve ark. (2012)
Nöbet tipleri	İlişkili antikorlar	Kaynak
Erişkin dönemde başlayıp devam eden temporal lob nöbetleri, altta neden bulunamaz	LGI1, GAD65, diğerleri	Soeder ve ark. (2009)
Yeni başlangıçlı SE ya da başlangıçtan beri devam eden sık nöbetler	Birçok	Kanter ve ark. (2008); Weimer ve ark. (2008); Johnson ve ark. (2010); Lancaster ve ark. (2010); Illingworth ve ark. (2011); Suleiman ve ark. (2011a); Holzer ve ark. (2012); Quek ve ark. (2012)
Başlangıçtan itibaren multifokal nöbetler	NMDAR, diğer	Quek ve ark (2012)
Pilomotor nöbetler	VGKC kompleks, olası LGI1	Wieser ve ark (2005)
Paraklinik bulgular	İlişkili antikorlar	Kaynak
MRG: ensefalitik lezyon	Birçok (NMDAR hariç)	Urbach ve ark. (2006)
EEG: extrem delta brush	NMDAR	Schmitt ve ark. (2012)
BOS: hücre sayısı artışı, OKB	Birçok (LGI1; bos genelde normal)	Quek ve ark. (2012)
Histopatoloji: kronik ensefalit (epilepsi cerrahi sonrası)	Birçok	Bien ve ark. (2012); Quek ve ark. (2012)

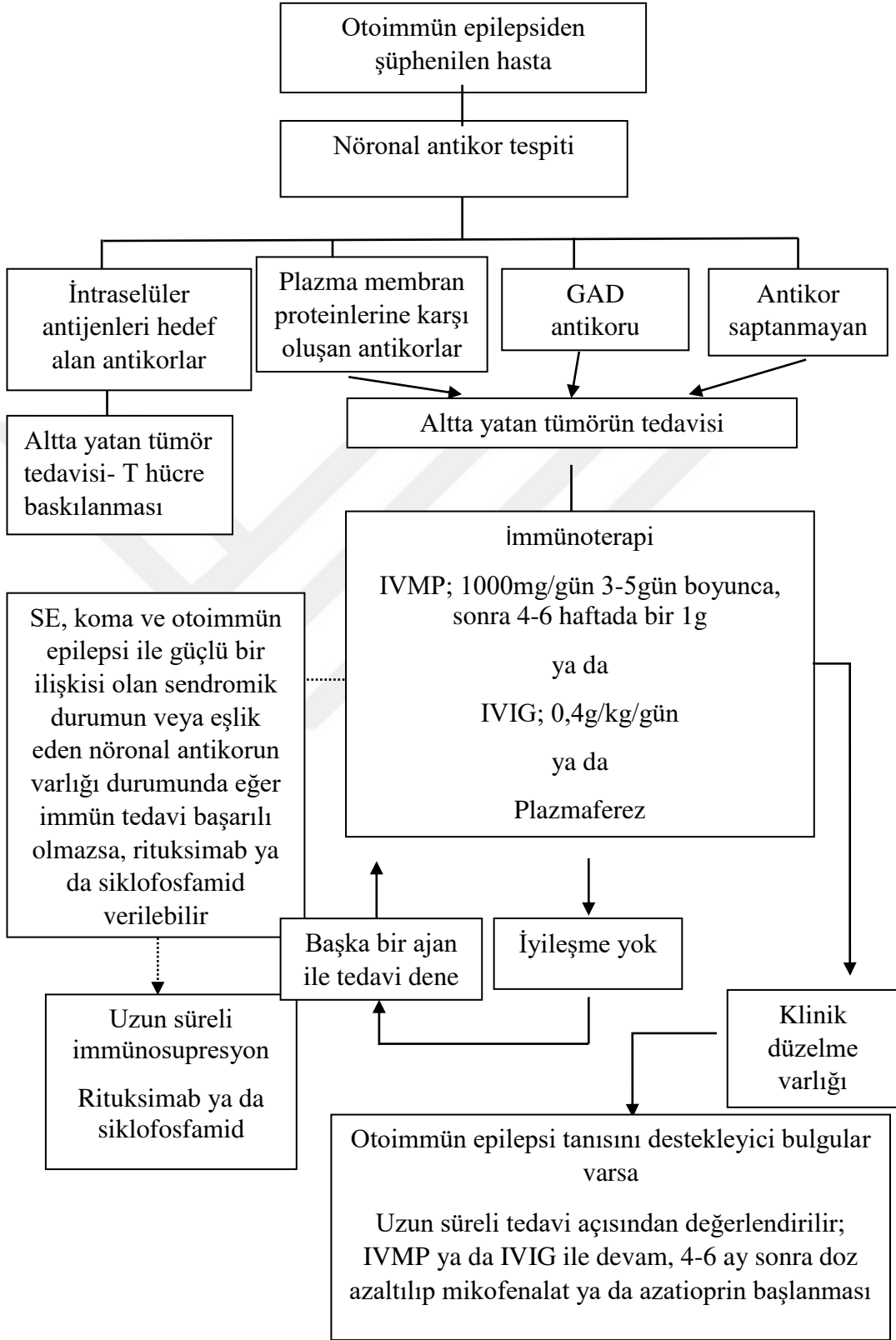
Bien C.G 2013

Tablo 14. Antikor ilişkili SSS hastalarında birinci ve ikinci basamak tedaviler (156, 210)

Birinci Basamak tedavi	Doz ve uygulama şekli	Uyarılar
Kortikosteroidler	Pulse Tedavisi: 500-1000 mg İV metilprednizolon 5 gün. Uzun vadeli tedavi: 1-2mg/kg oral prednizon veya 1-2mg/kg oral prednizolon 4 hafta, birkaç ay sonra azalt	Tedavi biçimleri kombine edilebilir, uzun süreli steroid kullanımında proton pompa inhibitörü ve osteoporoz profilaksisi yapılmalı
İntravenöz İmmunglobulin	Başlangıçta 0.4g/kg dozdan 5 gün, daha sonra aylık 0.4g/kg devam	Aferez tedavisinden önce verilmemeli
Aferez	4-10 kez plazma değişimi ya da immünabsorbsiyon	Steroidler ya da bazı immünosupresif tedaviler ile bağlantılı olarak, tedavi durdurulmasından sonra artan antikor üretimini bilmek
İkinci basamak tedavi	Doz ve uygulama şekli	Uyarılar
Ritüksimab	375 mg/m ² IV her hafta, 4 kere	Etkisi birkaç ay devam etmektedir. Yan etkiden kaçınma amacıyla parasetamol ve antihistaminik verilebilir. Başlangıçta 50mg/sa hızla her yarım saatte bir 50mg/sa arttırılarak 400mg/sa hıza kadar arttırılmalı, sonraki infüzyonlar 100mg/sa olarak başlanıp 100mg/sa hızla arttırılabilir
Siklofosfamid	750 mg/m ² IV aylık tedavi	İlk doz ritüksimab ile aynı gün verilecekse, ilk doz ritüksimab dozu ile aynı olmalı. İnfüzyon öncesi ve sonrası antiemetik, IV sıvı ve mesna verilmeli.

Bien C.G 2013

Tablo 15. Otoimmün epilepsi vakalarında tedavi yaklaşımı



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2015 ve Ekim 2016 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğine başvuran, beyin MRI'larında epilepsi nedeni olabilecek bir lezyonu olmayan veya bugünkü bilimsel veriler ışığında hastanın epilepsisine neden olarak gösterilemeyecek bir lezyonu (araknoid kist, nonspesifik beyaz cevher lezyonları ve benzeri) olan antiepileptik tedaviye dirençli epilepsi hastaları prospektif olarak alındı.

KTÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2014/67 numaralı tez çalışmasının tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verildi. Aynı zamanda bu çalışma KTÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince TTU-2015-5255 kodu ve "MRI ları normal olan dirençli epilepsi hastalarının serum otoantikörlerinin düzeyinin analizi" başlıklı proje olarak 20.05.2015 tarihli karar gereği desteklendi.

Çalışmaya dahil edilen olguların seçimi:

- 1- On sekiz yaşından büyük epilepsi hastaları
- 2- AEİ tedavisine dirençli olan epilepsi hastaları
- 3- Beyin MRI incelemelerinde; hastanın nöbetlerine neden olarak gösterilebilecek bir MRI lezyonunun olmaması olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanacak olguların seçimi:

- 1- On sekiz yaşından küçük epilepsi hastaları
- 2- AEİ tedavisine yanıtı epilepsi hastaları
- 3- Beyin MRI incelemelerinde; hastanın nöbetlerine neden olarak gösterilebilecek bir MRI lezyonunun olması olarak belirlendi.

Yukarıda bahsedilmiş olan çalışma kriterleri göz önüne alınarak, çalışmaya 50 epilepsi hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu (İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Sinirbilim Nöroimmünoloji Laboratuvarı tarafından daha önce test edilmiş olan sağlıklı kontrol grubu) dahil edildi.

AEİ direnci olan epilepsi hastaları; ILAE kriterlerini karşılayan, uygun ve tolere edilebilen 2 AEİ'nin monoterapi ya da politerapi şeklinde yeterince denenmesine rağmen nöbetsizlik halini sürdüremeyen hastalar arasından seçildi (43).

Standart epilepsi protokolüne uygun şartlarda, 3 Tesla (T), aksiyal ve koronal FLAIR ve T2A, aksiyal T1A, sagittal T2A, aksiyal difüzyon ağırlıklı ve ADC haritası, üç boyutlu (3D, three dimensional) T1A sagittal ve aksiyal magnetization prepared rapid acquisition gradient recalled echo (MP-RAGE), çekilmiş olan beyin MRI görüntüleri incelendi ve çalışma kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma kriterlerine uyan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalar tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve yaş bilgileri, nöbet başlangıç yaşları, nöbet tipleri, epilepsi hastalık süreleri, nöbet sıklıkları, kullanmakta oldukları AEİ'ler kaydedildi. Hastalar SE, febril konvülziyon (FK) ve zor doğum öyküsü olup olmadığı açısından sorgulandı. Ateş, menstruasyon, uykusuzluk, stres, yorgunluk, enfeksiyon gibi nöbeti tetikleyici faktörler ve varsa eşlik eden otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar kaydedildi. IQ değerlendirmesi yapılan hastaların sonuçları kaydedildi. Soygeçmiş özelliklerinde; anne baba akrabalığı ve ailede epilepsi öyküsü olup olmadığı araştırıldı. Hastaların nöbet ve epileptik sendrom sınıflaması ILAE kriterlerine göre belirlendi.

KTÜ Nöroloji Anabilim Dalı, EEG laboratuvarında çekilen EEG tetkikleri incelendi. KTÜ Nöroloji Servisi, Video-EEG Monitorizasyon (VEM) Ünitesinde takip edilen hastalar ve bu hastalardan elde edilen veriler kaydedildi.

Çalışılacak Antikorlar ve Saptama Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, otoantikorların incelenmesi amacıyla venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra santrifüj edilerek serumlar -80 °C'de KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarımızda çalışma gününe kadar çözülmeyecek şekilde saklandı. Serum örnekleri, çalışma yapılacağı zaman İstanbul Üniversitesi DETAE Sinirbilim Anabilim Dalı Nöroimmunoloji laboratuvarına yollandı ve Prof. Dr. Erdem Tüzün tarafından serum örneklerinde otoantikor incelemesi yapıldı.

Tüm serum örneklerinde RIA yöntemi ile VGKC, immünfloresan yöntemi ile LGI1, CASPR2, NMDAR, AMPAR ve GABA(B)R ve ELISA yöntemi ile GAD proteinlerine karşı gelişmiş antikorlar araştırıldı.

VGKC antikorları (RSR Limited, Cardiff, UK) ve GAD antikorları (Euroimmun, Lübeck, Almanya) uygun kitler kullanılarak sırasıyla RIA ve ELISA yöntemi ile üreticinin direktifleri doğrultusunda tayin edildi.

LGI1, CASPR2, NMDAR, AMPAR, GABA(B)R antikorları; ilgili iyon kanalı alt birimleri ile transfekte edilmiş insan embriyonik böbrek (human embryonic kidney 293; HEK293) hücreleri içeren bir kit ile (Euroimmun, Lübeck, Almanya) 1:50 oranında dilüe edilmiş serum örnekleri kullanılarak üreticinin direktifleri doğrultusunda tayin edildi. Serum örnekleri ile inkübe edilen hücreler floresans mikroskopu altında incelenerek pozitif sonuç veren örnekler belirlendi.

Üretici firmadan tedarik edilecek olan kitlerdeki protokol uygulandı. Kitlerde bulunan pozitif ve negatif kontroller kullanıldı.

İstatistiksel yöntem

Verilerin analizi için bir istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin karşılaştırmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi, normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

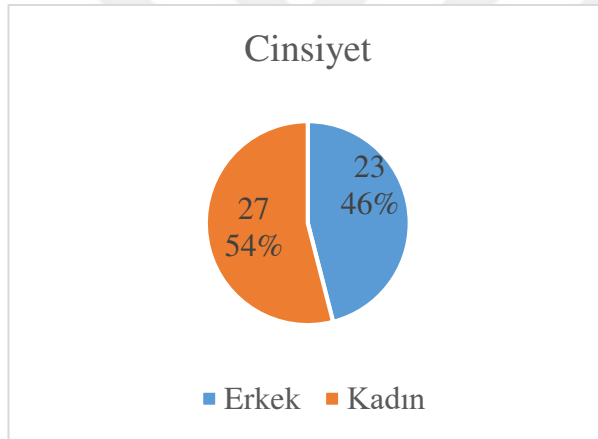
4.BULGULAR

4.1 Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

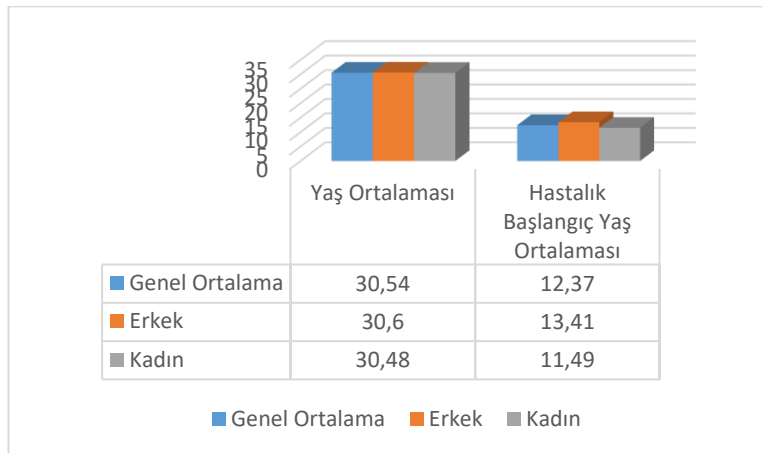
Bu çalışmaya kriterlere uyan 27'si kadın (% 54), 23'ü erkek (% 46) olmak üzere toplam 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi (Şekil 1). Hastaların yaş ortalaması $30,54 \pm 9,41$ yıl; kadınlarda yaş ortalaması $30,48 \pm 8,61$ yıl ve erkeklerde yaş ortalaması $30,60 \pm 10,47$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 2).

Hastaların ortalama epilepsi süresi $18,1 \pm 8,96$ yıl idi. Kadınlarda nöbet başlangıç yaşı ortalama $11,49 \pm 8,37$ yıl, erkeklerde nöbet başlangıç yaşı ortalama $13,41 \pm 8,79$ yıl ve toplam hasta sayısı olarak hesaplandığında nöbet başlangıç yaşı ortalama $12,37 \pm 8,54$ yıl idi (Şekil 2).

Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı

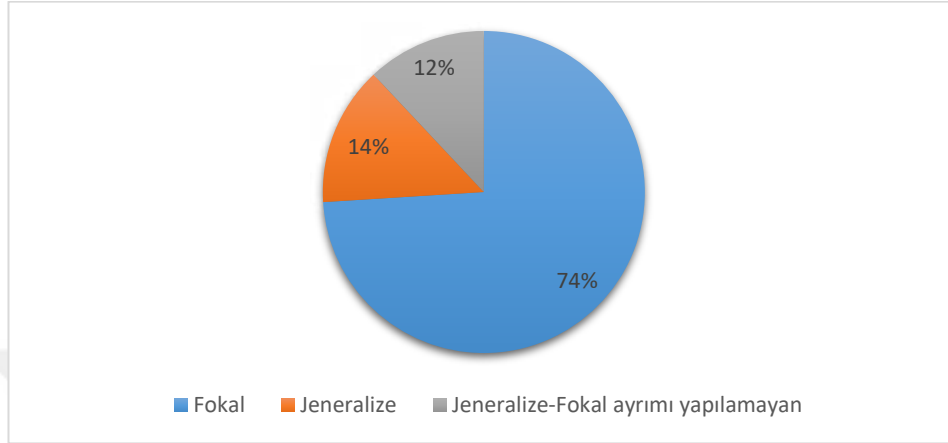


Şekil 2. Hastaların cinsiyete göre yaş ve hastalık başlangıç yaş ortalaması



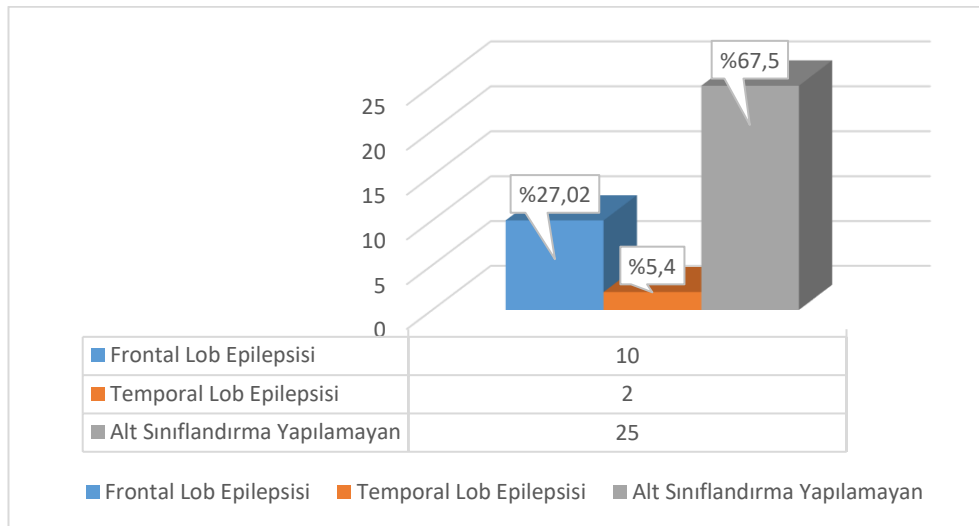
Otuz yedi hastada (%74) fokal epilepsi, 7 hastada (%14) jeneralize epilepsi ve 6 hastada (%12) jeneralize- fokal ayrımı yapılamayan epilepsi mevcuttu (Şekil 3).

Şekil 3. Nöbet tiplerine göre epilepsi sınıflaması



Fokal epilepsili hastalar nöbet semiyolojisi ve iktal/interiktal EEG'leri ile birlikte incelendiklerinde 10 hasta (%27,02) olası frontal lob epilepsisi (FLE), 2 hasta (%5,4) olası TLE olarak değerlendirilmiş, 25 hastaya (%67,5) ise alt sınıflandırma yapılamamıştır (Şekil 4).

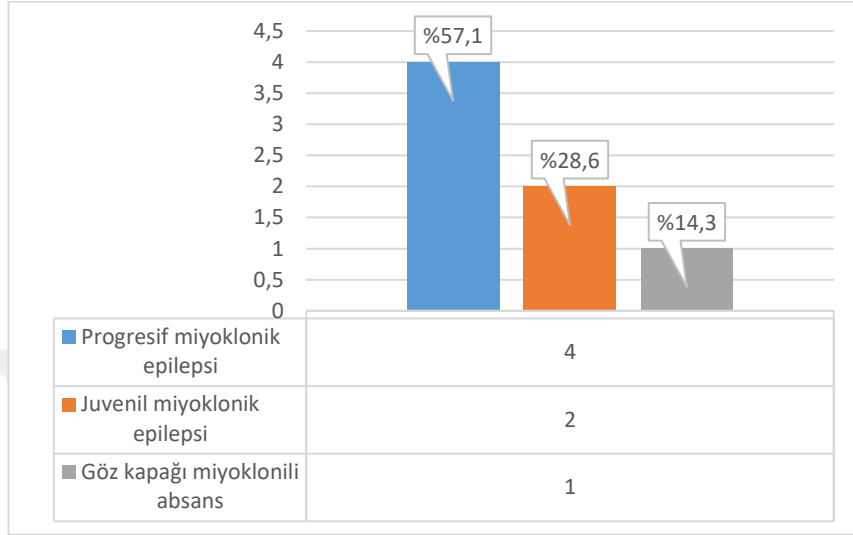
Şekil 4. Fokal epilepsi hastalarının alt tiplerine göre dağılımı



Jeneralize epilepsili hastalar kendi içlerinde sınıflandırıldığında; 4 hasta (%57,1) progresif miyoklonik epilepsi (PME), 2 hasta (%28,6) juvenil miyoklonik

epilepsi (JME) ve 1 hasta (%14,3) göz kapağı miyoklonili absans olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5).

Şekil 5. Jeneralize epilepsili hastaların alt tiplerine göre dağılımı



Çalışmamızda olguların öz ve soygeçmişleri, nöbeti tetikleyici faktörler, SE geçirme özelliği incelendi. Hastaların %38'inde (n:19) FK geçirme öyküsü, %28'inde (n:14) psikiyatrik hastalık öyküsü, %16'sında (n:8) eşlik eden otoimmün hastalık, %14'ünde hipotiroidi (n:7) ve %10'unda (n:5) zor doğum öyküsü mevcuttu. Olguların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde; hastaların %44'ünde (n:22) ailede epilepsi öyküsü ve %28'inde (n:14) anne ve baba arasında akraba evliliği öyküsü mevcuttu (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

Özgeçmiş özellikleri	Sayı (n=50)	Yüzde (%)
Febril Konvülsiyon	19	38
Psikiyatrik Hastalık	14	28
Otoimmün hastalık	8	16
Hipotiroidi	7	14
Zor doğum	5	10
Soygeçmiş Özellikleri	Sayı (n=50)	Yüzde (%)
Ailede epilepsi öyküsü	22	44
Akraba evliliği	14	28

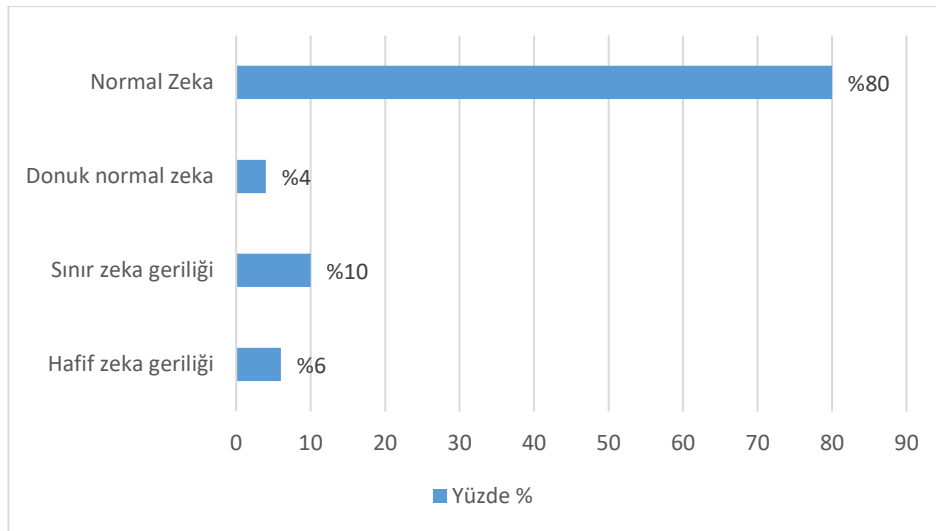
Hastalar psikiyatrik hastalık öyküsü açısından değerlendirildiğinde; hastaların %28'inde (n:14) psikiyatrik hastalık olduğu gözlemlendi. Bu hastaların %50'sinde (n:7) depresyon, %35,71'inde (n:5) psikotik bozukluk ve %14,28'inde (n:2) bipolar bozukluk saptandı (Şekil 6).

Şekil 6. Psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastaların dağılımı



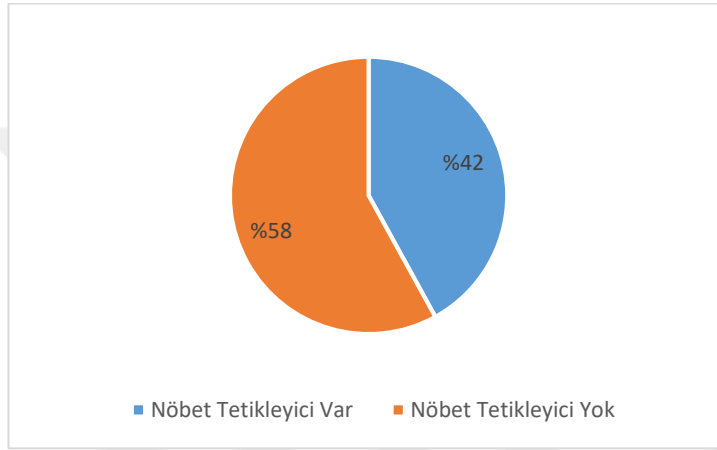
Çalışmaya dahil edilen hastalardan 26'sının (%52) VEM ünitesinde yatırılarak tetkik ve tedavi edildiği gözlemlendi. Epilepsi poliklinik takipleri ve VEM ünitesinde yatışları esnasında 50 hastaya nöropsikolojik değerlendirme de yapıldı. Bu değerlendirmeler sonucunda 3 hastada (%6) hafif zeka geriliği (IQ:52-69), 5 hastada (%10) sınır zeka geriliği (IQ:70-79) ve 2 hastada (%4) donuk normal zeka (IQ:80-89) olduğu saptandı (Şekil 7).

Şekil 7. Hastaların IQ düzeylerine göre dağılımı (n:50)



Hastalar nöbeti tetikleyici faktörler açısından değerlendirildiğinde 21 hastada (%42) nöbeti tetikleyebilecek bir ya da birden fazla neden gösterildi (Şekil 8). Nöbetleri arttıran bu nedenlerden enfeksiyon %42,8 (n:9), yorgunluk %28,5 (n:6), stres %23,8 (n:5), ateş %23,8 (n:5), yanıp sönen ışık %19,04 (n:4), menstruasyon %9,5 (n:2) ve fiziksel aktivite %9,5 (n:2) oranında nöbetleri arttırdığı saptandı (Tablo 17).

Şekil 8. Hastalarda nöbet tetikleyici varlığı

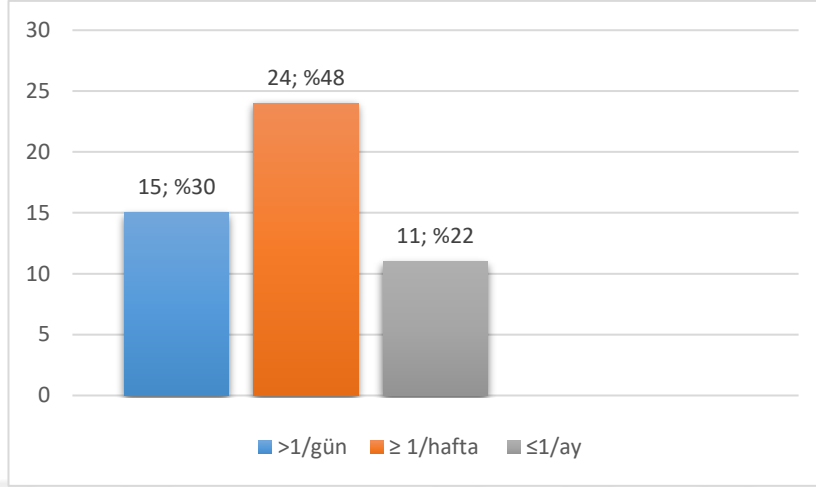


Tablo 17. Hastalarda nöbetleri tetikleyici faktörlerin dağılımı

Nöbet Tetikleyiciler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Enfeksiyon	9	42,85
Yorgunluk	6	28,57
Stres	5	23,80
Ateş	5	23,80
Yanıp sönen ışık	4	19,04
Menstruasyon	2	9,52
Fiziksel aktivite	2	9,52

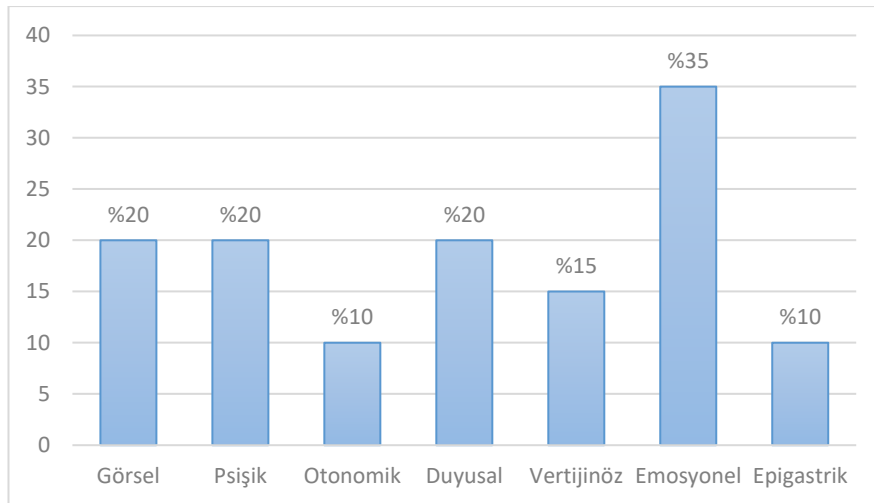
Çalışmaya alınan hastaların 9 tanesinde (%18) hastalığı sırasında en az bir kez SE geçirme öyküsü mevcuttu. Hastalar nöbet geçirme sıklıklarına göre değerlendirildiğinde; 15 hasta (%30) >1/gün, 24 hasta (%48) $\geq$ 1/hafta ve 11 hasta (%22) $\leq$ 1/ay sıklıkta nöbet geçirmekteydi (Şekil 9).

Şekil 9. Hastaların nöbet geçirme sıklığına göre dağılımı



Nöbetlerinde aura tarifleyen 20 hasta (%40) mevcuttu. Hastalar görsel, psişik, vertijinöz, otonomik, duyuşal ve epigastrik auralar tarif ettiler. Hastalarda auraların görülme oranları aşağıdaki grafikte ayrıntılı olarak verilmiştir (Şekil 10) . Hastaların 16'sında (%32) nöbet esnasında otomatizma gözlemlendi. Bu otomatizmalar; oroalimenter otomatizma %50, gestural otomatizma %50, hipermotor otomatizma %18.75, verbal otomatizma %12.5 olarak kaydedildi.

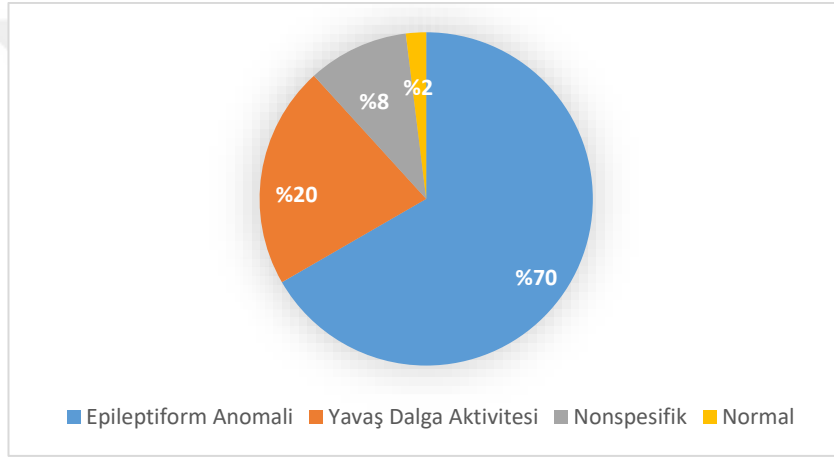
Şekil 10. Hastalarda görülen aura tiplerinin dağılımı



4.2 Hastaların EEG Özellikleri

Hastaların mevcut interiktal EEG tetkiklerinin incelenmesi sonucunda; 35 hastada (%70) interiktal epileptiform anomali, 10 hastada (%20) interiktal yavaş dalga aktivitesi, 4 hastada (%8) nonspesifik EEG bulguları ve 1 hastada (%2) normal EEG bulguları kaydedildi (Şekil 11). EEG’de yavaş dalga aktivitesi tespit edilen 7 hastada jeneralize aritmik yavaş dalga aktivitesi, 2 hastada sol hemisfere lateralize yavaş dalga aktivitesi ve bir hastada ise sağ hemisfere lateralize ritmik yavaş dalga aktivitesi olduğu kaydedildi.

Şekil 11. Hastaların EEG özellikleri



4.3 Hastaların kullanmakta olduğu AEİ tedavileri

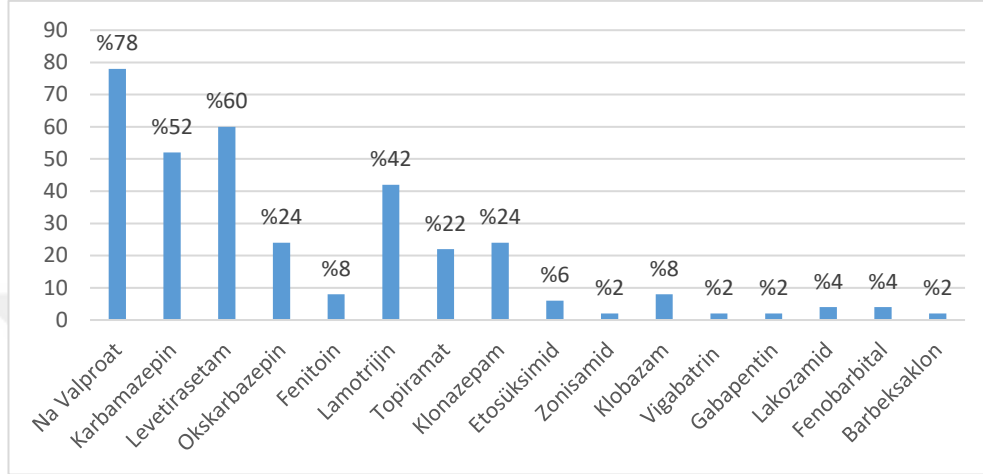
Poliklinik takipleri sırasında ilaç kullanımlarına bakıldığında hastaların çoğunluğunun (%74) 2’li, 3’lü olmak üzere politerapi şeklinde AEİ tedavisi almakta oldukları kaydedildi (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların kullanmakta oldukları AEİ sayılarının dağılımı

AEİ sayısı	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Monoterapi (1)	5	10
2’li AEİ	21	42
3’lü AEİ	16	32
4’lü AEİ	6	12
5’li AEİ	2	4

Hastaların yaşam boyu denemiş oldukları tüm AEİ'ler sorgulandığında; 2 ile 7 arasında değişen sayıda farklı AEİ kullanmış oldukları dikkati çekti. Hastaların çalışma öncesi dönemde kullandıkları tüm AEİ isimleri kaydedildi (Şekil 12).

Şekil 12. Hastalar tarafından denenmiş olan AEİ'ler (%)



4.4 Hastalarda Saptanmış Olan Otoantikorlar

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda LGI1, CASPR2, NMDAR, AMPAR, GABA(B)R, GAD, VGKC antikorlarına bakıldı. LGI1, CASPR2, NMDAR, AMPAR, GABA(B)R antikorları çalışmaya alınan 50 hastanın hiçbirinde pozitif saptanmadı. 7 hastada (%14) anti-VGKC antikorları ve 1 hastada (%2) anti-GAD antikoru olmak üzere toplam 8 hastada %16 oranında otoantikor pozitifliği saptandı. 50 kişilik sağlıklı kontrol grubunda otoantikor saptanmadı.

4.5 Otoantikor pozitifliği olan/olmayan olguların karşılaştırılması

Otoantikor pozitifliği olan olguların 4'ü kadın (% 50) ve 4'ü erkek (% 50) idi. Bu hastaların yaş ortalaması $30 \pm 6,96$ yıl, nöbet başlangıç yaşları $13,87 \pm 9,84$ yıl ve ortalama epilepsi süreleri $16,13 \pm 7,39$ yıl idi.

Otoantikor saptanmayan olguların 19'u erkek (%45,2) ve 23'ü kadın (%54,8) idi. Bu hastaların yaş ortalaması $30,64 \pm 9,88$ yıl, nöbet başlangıç yaşları $12,09 \pm 8,37$ yıl ve ortalama epilepsi süreleri $18,48 \pm 9,26$ yıl idi.

Otoantikor pozitifliği olan 4 hastada (%50) fokal epilepsi, 2 hastada (%25) jeneralize epilepsi ve 2 hastada (%25) jeneralize- fokal ayrımı yapılamayan epilepsi mevcuttu. Otoantikor saptanmayan olgular incelendiğinde ise 33 hastada (%78,6)

fokal epilepsi, 5 hastada (%11,9) jeneralize epilepsi ve 4 hastada (%9,5) jeneralize-fokal ayrımı yapılamayan epilepsi olduğu kaydedildi.

Otoantikor pozitifliği olan jeneralize epilepsili hastalar sendromlarına göre sınıflandırıldığında her ikisinde de PME mevcuttu. Aynı zamanda bu 2 hastanın kardeş olduğu tespit edildi. Otoantikor pozitif fokal epilepsili hastalarda alt tiplendirme yapılamadı.

Otoantikor saptanmayan olgularda jeneralize epilepsi tanılı hastaların 2'sinde PME, 2'sinde JME ve 1'inde göz kapağı miyoklonili absans olduğu gözlemlendi. Fokal epilepsi hastalarının 21'inde alt tiplendirme yapılamazken, 2'si TLE ve 10'u FLE olarak değerlendirildi.

Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan olgular; cinsiyet, yaş, nöbet başlangıç yaşları, epilepsi hastalık süreleri ve epilepsi sendromları açısından değerlendirildiklerinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi.

Otoantikor pozitifliği olan olguların özgeçmişleri incelendiğinde %62,5'inde (n:5) FK öyküsü, %50'sinde (n:4) psikiyatrik hastalık öyküsü, %37,5'inde (n:3) eşlik eden otoimmün hastalık, %37,5'inde (n:3) hipotiroidi tanısı ve %12,5'inde (n:1) zor doğum öyküsü mevcuttu. Psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastaların %37,5'inde (n:3) depresyon, %12,5'inde (n:1) ise psikotik bozukluk saptandı. Otoantikor saptanmayan olguların ise %33,3'ünde (n:14) FK öyküsü, %23,8'inde (n:10) psikiyatrik hastalık öyküsü, %11,9'unda (n:5) eşlik eden otoimmün hastalık, %11,9'unda (n:4) hipotiroidi tanısı ve %9,5'inde (n:4) zor doğum öyküsü mevcuttu.

Otoantikor pozitifliği olan olguların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde; hastaların %62,5'inde (n:5) ailede epilepsi öyküsü, %50'sinde (n:4) anne ve baba arasında akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Otoantikor saptanmayan olgular da ise ailede epilepsi öyküsü %40,5 (n:17) iken, akraba evliliği %23,8 (n:10) idi.

Otoantikor pozitifliği olan olguların nöropsikolojik değerlendirmesinde 2 hastada (%25) hafif zeka geriliği olduğu tespit edildi. Otoantikor negatif grupta ise 1 hastada (%2,4) mevcuttu.

Otoantikor pozitifliği olan olgular nöbeti tetikleyici faktörler açısından değerlendirildiğinde 4 hastada (%50) nöbeti tetikleyebilecek bir ya da birden fazla neden gösterildi. Nöbetleri arttıran bu nedenlerden yorgunluk %28,5 (n:6), enfeksiyon %25 (n:2), stres %25 (n:2), fiziksel aktivite %25 (n:2), yanıp sönen ışıklar %25 (n:2) ve ateşin %12,5 (n:1) oranında nöbetleri arttırdığı saptandı. Otoantikor saptanmayan olgularda ise %40,5 oranında (n:17) tetikleyici faktör mevcuttu.

Otoantikor pozitifliği olan olguların 2 tanesinde (%25) SE öyküsü mevcut iken, bu oran negatif olgularda %16,7 (n:7) idi.

Otoantikor pozitifliği olan olgular nöbet geçirme sıklıklarına göre değerlendirildiğinde; 3 hasta (%37,5) $>1/\text{gün}$, 3 hasta (%37,5) $\geq 1/\text{hafta}$ ve 2 hasta (%25) $\leq 1/\text{ay}$ sıklıkta nöbet geçirmekteydi.

Nöbetlerinde aura tarifleyen 3 hasta (%37,5) mevcuttu. 1 hasta (12,5) somatosensoriyel, 1 hasta (12,5) emosyonel ve 1 hasta (12,5) epigastrik aura tarifledi. Hastaların 3'ünde (%37,5) nöbet esnasında otomatizma mevcuttu. Gestural otomatizmalar her üç hastada da gözlenirken, bu hastaların 2 tanesinde (%25) eşlik eden orolimentar otomatizma mevcuttu. Otoantikor saptanmayan olgularda ise aura varlığı %40,5 (n:17) iken, otomatizmalar %31 (n:13) oranında izlendi.

Otoantikor pozitifliği olan olguların 5'inde (%62,5) interiktal epileptiform anomali, 3'ünde (%37,5) interiktal yavaş dalga aktivitesi kaydedildi. Otoantikor saptanmayan olgularda ise 30 hastada (%71,42) interiktal epileptiform anomali, 7 hastada (%16,6) interiktal yavaş dalga aktivitesi, 4 hastada (%9,5) nonspesifik EEG bulguları ve 1 hastada (%2,38) EEG bulguları normal olarak kaydedildi.

Otoantikor pozitifliği olan olguların ilaç kullanımlarına bakıldığında; 3 hasta 2'li, 2 hasta 3'lü, 2 hasta 4'lü, 1 hasta 5'li AEİ tedavisi almaktaydı.

Otoantikor pozitifliği olan/olmayan olgular arasında; FK, zor doğum, psikiyatrik hastalık öyküsü, SE öyküsü, otomatizma varlığı, nöbet tetikleyici faktörler (stres, ateş, enfeksiyon, yanıp sönen ışık), soygeçmiş özellikleri, mental retardasyon varlığı gibi faktörler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir veriye ulaşılamamakla birlikte, incelenen bu faktörlerin yüzde oranlarının otoantikor pozitif olgularda daha yüksek olduğu dikkati çekti.

Otoantikör pozitifliği olan ve olmayan olguların karşılaştırılması (Tablo 19, 20, 21 ve 22) aşağıdaki tablolarda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 19. Otoantikör pozitifliği olan/olmayan olguların demografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

Demografik veriler	Otoantikör pozitif olgular (n:8)	Otoantikör saptanmayan olgular (n:42)
Cinsiyet (kadın/erkek), n (%)	4/4 (50/50)	23/19 (45,2/54,8)
Yaş, ortalama $\pm$ SS (Min-Max), yıl	30 $\pm$ 6,96 (19-43)	30,64 $\pm$ 9,88 (18-56)
Nöbet başlangıç yaşı, ortalama $\pm$ SS (Min-Max), yıl	13,87 $\pm$ 9,84 (2-30)	12,09 $\pm$ 8,37 (0,25-31)
Epilepsi hastalık süresi, ortalama $\pm$ SS (Min-Max), yıl	16,13 $\pm$ 7,39 (8-30)	18,48 $\pm$ 9,26 (4-42)
Özgeçmiş özellikleri, n (%)	Otoantikör pozitif olgular (n:8)	Otoantikör saptanmayan olgular (n:42)
Febril konvülsiyon	5 (62,5)	14 (33,3)
Psikiyatrik hastalık	4 (50)	10 (23,8)
Otoimmün hastalık	3 (37,5)	5 (11,9)
Hipotiroidi	3 (37,5)	4 (9,5)
Status epileptikus	2 (25)	7 (16,7)
Mental retardasyon	2 (25)	1 (2,4)
Zor doğum öyküsü	1 (12,5)	4 (9,5)
Soygeçmiş özellikleri, n (%)	Otoantikör pozitif olgular (n:8)	Otoantikör saptanmayan olgular (n:42)
Ailede epilepsi öyküsü	5 (62,5)	17 (40,5)
Anne-baba akrabalık	4 (50)	10 (23,8)

SS: Standart sapma

Tablo 20. Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan olguların nöbet özellikleri ve tipleri

	Otoantikor pozitif olgular (n:8)	Otoantikor saptanmayan olgular (n:42)
Epilepsi (Fokal/Jeneralize/F-J ayrımı yapılamayan), n (%)	4/2/2 (50/25/25)	33/5/4 (78,6/11,9/9,5)
Aura varlığı, n (%)	3 (37,5)	17 (40,5)
Otomatizma varlığı, n (%)	3 (37,5)	13 (31)
Oroalimenter	2 (25)	6 (14,3)
Gestural	3 (37,5)	5 (11,9)
Nöbet tetikleyici faktör, n (%)	4 (50)	17 (40,5)
Stres	2 (25)	3 (7,1)
Enfeksiyon	2 (25)	7 (16,7)
Ateş	1 (12,5)	4 (9,5)
Nöbet sıklığı (>1/gün, ≥1/hf, ≤1/ay), n (%)	3/3/2 (37,5/37,5/25)	12/21/9 (28,5/50/21,4)

Tablo 21. Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan olguların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	Otoantikor pozitif olgular (n:8)	Otoantikor saptanmayan olgular (n:42)
Denenmiş AEİ, ortalama (dağılım: minimum- maksimum), sayı	3,13±0,99 (2-5)	3,62±1,34 (2-7)
Son poliklinik kontrol AEİ, ortalama (dağılım: minimum- maksimum), sayı	3,13±1,12 (2-5)	2,48±0,91 (1-5)

Tablo 22. Otoantikor pozitifliği olan ve olmayan olguların EEG özellikleri

EEG, n (%)	Otoantikor pozitif olgular (n:8)	Otoantikor saptanmayan olgular (n:42)
Epileptiform anomali	5 (62,5)	30 (71,42)
Yavaş dalga aktivitesi	3 (37,5)	7 (16,6)
Nonspesifik keskin dalga	-	4 (9,5)
Normal	-	1 (2,38)

4.6 Anti-VGKC antikor pozitifliği olan/olmayan olguların karşılaştırılması

Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında; depresyon (p:0,048) ve hipotiroidi tanısının (p:0,048) anti-VGKC antikor pozitifliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu dikkati çekti.

Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olgular; cinsiyet, yaş, nöbet başlangıç yaşları, epilepsi hastalık süresi ve epilepsi sendromları açısından değerlendirildiklerinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi.

FK, zor doğum, SE öyküsü, nöbet tetikleyici faktörler (stres, ateş, enfeksiyon, yanıp sönen ışık), soygeçmiş özellikleri, mental retardasyon varlığı ve EEG incelemelerindeki interiktal epileptiform aktivite ve interiktal yavaş dalga aktivitesi gibi faktörler değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir veriye ulaşılamamakla birlikte, incelenen bu faktörlerin yüzde oranlarının anti-VGKC antikor pozitif olgularda daha yüksek olduğu dikkati çekti.

Anti-VGKC antikoru pozitif depresyon ve/veya hipotiroidi tanılı hastaların antikor titreleri ile bu tanılara sahip olmayan anti-VGKC antikoru pozitif hastaların antikor titreleri de karşılaştırıldı. Depresyon ve hipotiroidi varlığı ile anti-VGKC antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilemedi. Depresyon ve/veya hipotiroidi tanısına sahip hastaların anti-VGKC antikor titreleri aşağıdaki tablolarda ((Tablo 23 ve 24) verilmiştir.

Tablo 23. Depresyon ve anti-VGKC antikor titreleri

Depresyon tanılı hastalar	Anti-VGKC antikor titresi	Depresyon tanısı olmayan hastalar	Anti-VGKC antikor titresi
Olgu 1	117,3 pM	Olgu 3	131,6 pM
Olgu 2	151,1 pM	Olgu 5	164,1 pM
Olgu 4	96,1 pM	Olgu 7	84,8 pM
-	-	Olgu 8	98,1 pM

Tablo 24. Hipotiroidi ve anti-VGKC antikor titreleri

Hipotiroidi tanılı hastalar	Anti-VGKC antikor titresi	Hipotiroidi tanısı olmayan hastalar	Anti-VGKC antikor titresi
Olgu 2	151,1 pM	Olgu 1	117,3 pM
Olgu 4	96,1 pM	Olgu 3	131,6 pM
Olgu 8	98,1 pM	Olgu 5	164,1 pM
-	-	Olgu 7	84,8 pM

Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların karşılaştırılması (Tablo 25, 26, 27 ve 28) aşağıdaki tablolarda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 25. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların demografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

Demografik veriler	Anti-VGKC antikor pozitif olgular (n:7)	Anti-VGKC antikor negatif olgular (n:43)
Cinsiyet (kadın/erkek), n (%)	4/3 (57,1/42,9)	23/20 (53,5/46,5)
Yaş, ortalama $\pm$ SS (Min-Max), yıl	28,14 $\pm$ 4,94 (19-33)	30,93 $\pm$ 9,94 (18-56)
Nöbet başlangıç yaşı, ortalama $\pm$ SS (Min-Max), yıl	11,57 $\pm$ 7,97 (2-30)	12,51 $\pm$ 8,71 (0,25-31)
Epilepsi hastalık süresi, ortalama $\pm$ SS (Min-Max), yıl	16,57 $\pm$ 7,87 (8-30)	18,35 $\pm$ 9,19 (4-42)
Özgeçmiş özellikleri, n (%)	Anti-VGKC antikor pozitif olgular (n:7)	Anti-VGKC antikor negatif olgular (n:43)
Febril konvülsiyon	5 (71,4)	14 (32,6)
Psikiyatrik hastalık	4 (57,1)	10 (23,3)
• Depresyon	3 (42,9)	4 (9,3)
• Psikotik bozukluk	1 (14,3)	4 (9,3)
• Bipolar bozukluk	-	2 (4,7)
Otoimmün hastalık	3 (42,9)	5 (11,6)
Hipotiroidi	3 (42,9)	4 (9,3)
Status epileptikus	2 (28,6)	7 (16,3)
Mental retardasyon	2 (28,6)	1 (2,3)
Zor doğum öyküsü	1 (14,3)	4 (9,3)
Soygeçmiş özellikleri, n (%)	Anti-VGKC antikor pozitif olgular (n:7)	Anti-VGKC antikor negatif olgular (n:43)
Ailede epilepsi öyküsü	4 (57,1)	18 (41,9)
Anne- baba akrabalık	4 (57,1)	10 (23,3)

SS: Standart sapma

Tablo 26. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların nöbet özellikleri ve tipleri

	Anti-VGKC antikor pozitif olgular (n:7)	Anti-VGKC antikor negatif olgular (n:43)
Epilepsi (Fokal/Jeneralize/F-J ayrımı yapılamayan), n (%)	3/2/2 (42,85/28,5/28,5)	34/5/4 (79,06/11,6/9,3)
Aura varlığı, n (%)	2 (28,6)	18 (41,9)
Otomatizma varlığı, n (%)	2 (28,6)	14 (32,6)
Oroalimenter	1 (14,3)	7 (16,3)
Gestural	2 (28,6)	6 (14)
Nöbet tetikleyici faktör, n (%)	4 (57,1)	17 (39,5)
Stres	2 (28,6)	3 (7)
Enfeksiyon	2 (28,6)	7 (16,3)
Ateş	1 (14,3)	4 (9,3)
Yanıp sönen ışık	2 (28,6)	2 (4,7)
Nöbet sıklığı (>1/gün, ≥1/hf, ≤1/ay), n (%)	3/3/1 (42,8/42,8/14,28)	12/21/10 (27,9/48,83/23,25)

Tablo 27. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	Anti-VGKC antikor pozitif olgular (n:7)	Anti-VGKC antikor negatif olgular (n:43)
Denenmiş AEİ, ortalama (dağılım: minimum- maksimum), sayı	3,29±0,95 (2-5)	3,29±1,11 (2-5)
Son poliklinik kontrol AEİ, ortalama (dağılım: minimum- maksimum), sayı	3,58±1,34 (2-7)	2,47±0,90 (1-5)

Tablo 28. Anti-VGKC antikor pozitifliği olan ve olmayan olguların EEG özellikleri

EEG, n (%)	Anti-VGKC antikor pozitif olgular (n:7)	Anti-VGKC antikor negatif olgular (n:43)
Epileptiform anomali	5 (71,42)	30 (69,76)
Yavaş dalga aktivitesi	2 (28,57)	8 (18,60)
Nonspesifik keskin dalga	-	4 (9,3)
Normal	-	1 (2,3)

4.7 Anti-GAD ve Anti-VGKC antikor seropozitifliği olan hastaların özellikleri (Tablo 29):

Olgu 1

33 yaşında erkek hasta PME nedeniyle tarafımızca takip edilmekteydi. Hastanın jeneralize miyoklonik nöbetleri ve jeneralize tonik klonik nöbetleri mevcuttu. Hastanın miyoklonileri ses, fiziksel aktivite ve enfeksiyonla artış göstermekteydi. Öz ve soygeçmişinde FK mevcuttu. Kardeşi de PME nedeniyle tarafımızca takip edilmekteydi. Hastada PME etyolojisine yönelik yapılan metabolik ve genetik incelemeler dahil etyolojiyi açıklayacak pozitif bulgu saptanamadı. EEG'sinde zemin aktivitesinde reaktivitenin kısmen korunduğu yavaşlama ve sık jeneralize çoklu diken dalga aktiviteleri izlendi. Dirençli nöbetleri nedeniyle otoantikorlarını araştırdığımızda anti-VGKC antikoru 117,3 pM geldi (Cut off değeri: 85 pM).

Olgu 2

28 yaşında kadın hastanın nöbetleri 20 yaşında başlamış olup PME tanısıyla tarafımızca takip edilmekteydi. Olgu 1 ve 2 kardeşti. Özgeçmişinde depresyon, hipotiroidi ve SE öyküsü mevcuttu. İktal EEG'sinde jeneralize çoklu diken dalga deşarjları izlenmiş olup, anti-VGKC antikor düzeyi 151,1 pM idi. LEV 3x1000, VPA 3x500, klonazepam 3x1 mg tedavisi altında miyoklonik nöbetleri günde defalarca tekrarlamaya devam etmekteydi. 3 ay önce tedaviye lakozamid sabah 100 akşam 200 mg eklendi. Lakozamid sonrası hastanın miyoklonilerinde azalma izlendi.

Olgu 3

15 yaşından beri nöbet geçirmekte olan 32 yaşında kadın hastanın nöbetleri; haftada birden sık olan, sabah saatlerinde kümelenen, 5-10 dakika aralıklarla göz, kol ve bacaklarda klonik atmalar ve bunlara eşlik edebilen jeneralize tonik-klonik nöbetler şeklindeydi. Hastanın özgeçmişinde FK öyküsü, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, hafif derecede zeka geriliği vardı. Soygeçmişinde ise anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Nöromotor gelişiminde gerilik mevcuttu ve nörolojik muayenesinde spastik tetraparezi tespit edildi. İnteriktal EEG'sinde sık aralıklarla irregüler jeneralize keskin

yavaş dalga aktiviteleri izlenmişti. AEİ tedavisi olarak VPA 2x500 mg, OXB 600 mg+300 mg, LTG 2x50 mg tedavilerini almaktaydı. Anti-VGKC düzeyi 131,6 pM idi.

Olgu 4

4 yaşında başlayan fokal nöbetleri olan 25 yaşındaki kadın hasta nöroloji polikliniğimizde takipliydi. Özgeçmişinde FK geçirme öyküsü, hipotiroidi ve depresyon öyküsü mevcuttu. Nöbetleri korku hissiyle başlamaktaydı ve oroalimenter ve gestural otomatizmalar eşlik edebilmekteydi. Bazı nöbetleri sol fokal başlayıp jeneralize olmaktaydı. Hastanın interiktal EEG incelemesinde irregüler jeneralize aritmik yavaş dalga paroksizmleri izlendi. Anti-VGKC antikor düzeyi 96,1 pM sınırda pozitif olarak değerlendirildi.

Olgu 5

32 yaşında erkek hasta, 2 yaşında FK sonrası nöbetleri başlamış. Hastada asimmetrik tonik postür, sol kolda abduksiyon, başta öne eğilme şeklinde fokal asimmetrik tonik nöbetler ve atonik nöbetler izlendi. Hastanın bazı nöbetlerinde sol vücut yarısında uyuşma şeklinde aurası ve nöbet sonrası psikoza mevcuttu. VEM’de, nöbetlerinin bir kısmının iktal başlangıç olarak sağ hemisferin temporal bölgesinden başladığı, bir kısmının iktal başlangıcının bilgi vermediği ve bir kısmının da hızla sol hemisfere yayıldığı (ping pong fenomeni) görüldü. Günde birden fazla nöbet geçirme sıklığı olan hastanın tedavisi lakozamid 2X100 mg, fenitoin 2X200 mg, primidon 2X250 mg, risperidon 2,5 mg şeklinde idi. Nöbetlerinin kümeleştiği dönemlerde de ek doz klobazam 2x10 mg tedaviye eklendi. Hastanın anti-VGKC antikor düzeyi 164,1 pM olarak tespit edildi.

Olgu 6

43 yaşında erkek hasta, 30 yaşında başlayan ve çoğunlukta uykuda gerçekleşen sekonder jeneralize fokal motor nöbetleri mevcuttu. Nöbetlerinde; başta sağa zorlu versiyon, sağ üst ekstremitede 4 postürü ile çiğneme hareketi ve sağ elde aranma gibi otomatizmaları da mevcuttu. Nöbetlerinden önce bazen epigastrik veya disamnezik auralar tariflemekteydi. Postiktal dönemde dizartrik konuşması mevcuttu. Hastanın nörolojik muayenesi normaldi. EEG incelemelerinde sıklıkla normal EEG bulguları varken zaman zaman da aralıklı düzensiz bitemporal yavaş dalgalar izlenmekteydi.

OXB, LEV, VPA, fenitoin tedavilerini mono ve en fazla ikili olmak üzere kombine deneyen hasta en son OXB 2x600 mg ve VPA 2x500 mg tedavileri altında ayda bir nöbet geçirmekteydi. Anti-GAD antikor düzeyi 10 IU/ml üzeri sonuçlar pozitif olarak kabul edilmekte olup, hastanın anti-GAD antikor düzeyi 488 IU/ml olarak saptanması nedeniyle kuvvetli pozitif bir sonuç olarak değerlendirildi.

Olgu 7

28 yaşında kadın hasta, 8 yaşında başlayan nöbetleri mevcuttu. Göz kapağı miyoklonisi, tonik nöbetleri ve JTK nöbetleri mevcuttu. Hastada fokal-jeneralize epilepsi ayrımı yapılamadı. Hastada hafif derecede zeka geriliği vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın EEG incelemesinde zemin aktivitesinde yaygın yavaş dalga düzensizlikleri mevcuttu. LTG 2x100 ve VPA 2x500 tedavileri altında ayda bir nöbet geçirmekteydi. Hastanın anti-VGKC antikor düzeyi 84,8 pM idi ve sınırda pozitif olarak değerlendirildi.

Olgu 8

19 yaşında erkek hasta, 9 yaşında başlayan fokal nöbetleri mevcuttu. Özgeçmişinde hipotiroidi tanısı mevcuttu. Hasta daha önceden VPA ve OXB kullanmış, son olarak LEV tedavisi ile nöbet sıklığı haftada bir olacak şekildeymiş. EEG incelemesinde bilateral frontosentral bölgelerde kısa süreli 3.5-4 Hz frekansında diken dalga aktiviteleri izlendi. Anti-VGKC antikor düzeyi 98,1 pM sınırda pozitif.

Tablo 29. Otoantikor pozitifliği olan olguların klinik özellikleri

Olgu	Cinsiyet	Yaş	Nöbet başlangıç yaşı	Epilepsi hastalık süresi (Yıl)	Epilepsi	Özgeçmiş	Soygeçmiş	Psikiyatrik Hastalık	EEG	Nöbet sıklığı	Antikor
1	E	33	23	10	J	FK, SE	Kızkardeş epilepsi Akrabalık+	Depresyon	Sık jeneralize çoklu diken dalga aktiviteleri	Günde birden fazla	VGKC (117,3 pM)
2	K	28	20	8	J	FK, SE, Hipotiroidi	Kardeş epilepsi Akrabalık+	Depresyon	Jeneralize diken, multipl diken dalga	Günde birden fazla	VGKC (151,1 pM)
3	K	32	15	17	J-F ayrımı yapılamayan	FK, MR	Akrabalık+	--	Sık aralıklarla irregüler jeneralize keskin yavaş dalga aktiviteleri	Haftada birden fazla	VGKC (131,6 pM)
4	K	25	4	21	F	FK, Hipotiroidi	Kardeş epilepsi Akrabalık+	Depresyon	İrregüler jeneralize aritmik yavaş dalga paroksizmleri	Haftada bir	VGKC (96,1 pM)

5	E	32	2	30	F	FK	--	Psikotik bozukluk	bitemporal keskin ve diken dalga	Günde birden fazla	VGKC (164,1 pM)
6	E	43	30	13	F	Esrar kullanımı	Anne epilepsi	--	Bitemporal yavaş dalga	Ayda bir	GAD (488 IU/ml)
7	K	28	8	20	J-F ayrımı yapılamayan	FK, MR	--	--	Zemin aktivitesi: yaygın yavaş dalga düzensizlikleri	Ayda bir	VGKC (84,8 pM)
8	E	19	9	10	F	Hipotiroidi	Kuzen epilepsi	--	bilateral frontosentral bölgelerde kısa süreli 3.5-4 Hz frekansında diken dalga aktiviteleri	Haftada bir	VGKC (98,1 pM)

E:erkek; K:kadın, FK: febril konvülsiyon, SE: status epileptikus, MR: mental retardasyon, F: fokal, J: jeneralize

5.TARTIŞMA

Epilepsi toplumun %1 ile %3 kadarını etkileyen en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir. Epilepsi etyolojisinde pek çok farklı metabolik, yapısal ve genetik faktör yer almakla birlikte, hala büyük bir çoğunluğunun nedeni belirlenememektedir (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar; etyolojisi tanımlanmamış bazı epilepsi alt tiplerinin patogeneğinde, otoimmün süreçlerin yer alabileceğini düşündürmektedirler. Bu alandaki en umut verici gelişmelerden birisi epilepsi hastalarının bir kısmında patojenik potansiyele sahip nöronal otoantikorların keşfi sonucunda ortaya çıkmıştır (4).

Otoantikorlar, nöbetle prezente olan paraneoplastik LE olgularında uzun yıllardır tanınmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar nöbetlerin, paraneoplastik LE sendromik bulguları olmasa dahi otoimmün süreçlere bağlı olarak ortaya çıkabildiğini ve bu nöbetlerle ilişkili olarak da nöronal otoantikorların varlığını ortaya koymuştur (116).

Mevcut veriler, otoantikora sahip bazı epilepsi hastalarının AEİ tedavisine dirençli olduklarını ve immünoterapiye yanıt verdiklerini göstermiştir (4). Otoimmün temeli olan epilepsi hastalarının belirlenmesi, bu hastalara verilebilecek immünoterapi ile epileptojenik süreci yavaşlatabileceğinden dolayı son derece önem taşımaktadır. Bu sebeple, kronik dirençli epilepside nöronal otoantikorların rolü araştırılmaktadır (4, 5, 116).

Epilepsi hastalarının %10 kadarının otoimmün epilepsi olarak sınıflandırılabilceğı düşünölmekle birlikte, otoimmün epilepsinin gerçek prevalansı şu an için bilinmemektedir (5). 2017 yılında etyolojisi bilinmeyen ya da yeni başlangıçlı epilepsisi olan 95 fokal, 5 jeneralize ve 12 fokal-jeneralize ayrımı yapılamayan toplam 112 epilepsi hastasının yer aldığı bir çalışmada 39 kişide otoantikor pozitifliği saptanmış ve bunların %20'sinden fazlasının otoimmün epilepsi ile ilişkili olduğu düşünölmüştür (211).

Epilepsi yılda her 100,000 kişinin 50'sinde ortaya çıkmakta olup bu hastaların da üçte bir kadarı AEİ tedavisine yanıt vermemektedirler (212). Dirençli epilepsi

hastaları radyolojik olarak saptanabilir bir beyin lezyonuna sahip ise epilepsi cerrahisinden fayda görebilirler. Bu sebeple bu hastaların tespit edilmesi oldukça önemlidir (213). Nörogörüntüleme amaç tümör, vasküler malformasyon, travmatik lezyonlar ve inme gibi altta yatan patolojileri tespit edebilmek ve etyolojik teşhis ile birlikte uygun tedavinin uygulanmasına olanak sağlamaktır (214). Beyin MRI, dirençli fokal epilepsili hastaların %75'ine kadar değişen bir oranında altta yatan yapısal bir patolojiyi saptayabilmektedir. Bu sebeple MRI, epilepsinin altında yatan beyin anormalliklerinin tespitinde son derece önemli olan bir görüntüleme yöntemidir (212, 215).

Epileptojenik bir lezyonun doğru bir şekilde tanımlanarak rezeke edilmesi sonucunda tek taraflı MTLE'li veya tümörlü hastalarda % 60-80 ve kortikal gelişimsel/dual patoloji malformasyonu olan hastalarda % 40-70 oranında nöbetsizlik sağlanmaktadır. Son yıllarda MRI tekniklerinde sağlanan gelişmeler vasıtasıyla özellikle fokal kortikal displazinin (FKD) saptanmasında duyarlılığının arttığı gözlenmiştir. Çocuklarda FKD ve erişkinlerde HS sık rastlanan yapısal lezyonlar olmakla birlikte standart MRI ile gözden kaçabilmektedirler (215). 2002 yılında yapılan bir çalışmada standart MRI ile hastaların %57'sinde fokal epileptojenik lezyonların saptanamadığı gösterilmiştir (213).

MRI'nın epilepside yorumlanmasında yaşanan hataların nedeni yorumlayan kişilerin uzmanlığı ile ilişkili olabilmekle birlikte, esasen zayıf teknik özelliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Standart bir epilepsi protokolü 1.5 T'de aksiyel ve koronal FLAIR görüntüleme, T2 ve T2* ağırlıklı görüntüler ile T1 ağırlıklı 3D görüntüleri içermektedir. MRI spektroskopisi, difüzyon MRI ve yüksek kontrastlı yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleri, hastadaki lezyonu saptamak için yöntemin duyarlılığını arttırmada kullanılan diğer MRI teknikleridir (215). Son yıllarda yapılan çalışmalarda epilepsi hastalarında, 3T ile yapılan görüntülemelerin daha önce 1.5T'de yapılan standart görüntülemeye kıyasla daha yüksek bir hassasiyetle küçük kortikal lezyonları tespit ettiği gözlenmiştir (215-218).

T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar, MRI protokolünün temelini oluşturmaktadırlar. Hipokampusun uzun eksenine dik olan koronal kesitler temporal lob anormallikleri, aksiyel kesitler ise frontal lob patolojisini saptamak için kullanılmaktadır. HS, gliosis,

FKD, düşük dereceli tümörler ve vasküler malformasyonlar fokal epilepsili hastalarda sık görülen yapısal değişikliklerdendir. Bu lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde çoğunlukla hiperintensite şeklinde sinyal değişikliği göstermektedirler. FLAIR görüntüleri ise BOS'a yakın kortikal lezyonların saptanmasını kolaylaştırmakta ve T2 ağırlıklı görüntülerle karşılaştırıldıklarında HS, tümörler ve gliozisi tespit etme hassasiyetini arttırmaktadırlar. T1 ağırlıklı koronal 3D görüntüleme hipokampal anatomisinin değerlendirilmesinde önemli olup hipokampal atrofi, heteretopi, hipotalamik hamartom, tuberosklerozda subependimal nodüller, frontoorbital ve temporopolar bölgelerdeki küçük kortikal displazileri göstermede etkilidirler. Hipokampusun uzun eksenine dik olan ≤ 5 mm kesit kalınlığına sahip koronal FLAIR görüntüleri temporal lobların incelenmesinde ve ≤ 5 mm kesit kalınlığındaki aksiyel FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntüler ekstratemporal, özellikle de frontal lob patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadırlar. Frontomezial ve frontoorbital bölgeler FKD'nin sık görüldüğü yerlerdendir. Hipokampus, amigdala, temporal kutup ve giruslardaki sinyal değişiklikleri koronal FLAIR üzerinde gösterilir. Koronal ve aksiyel ≤ 5 mm kesit kalınlığına sahip T2 ağırlıklı görüntüler, FLAIR de saptanan görüntüleri teyit etmek amacıyla kullanılmaktadır. Aksiyel veya koronal T2* gradient eko görüntüleri ise hemosiderin ve kalsifikasyon taramasında kullanılmakta olup kavernom, kortikal tuberlerde kalsifikasyon ve tuberosklerozda subependimal nodülleri gösterebilmektedir. 5 mm kesit kalınlığındaki sagittal T1 ağırlıklı görüntüler de korpus kallozum, hipofiz bezi, üçüncü ventrikül, hipotalamus, posterior fossa gibi orta hat yapıların değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (215).

Çalışmamızda yer alan hastaların tamamının AEİ tedavisine dirençli olması nedeniyle bu hastalarda direnç gelişimine neden olabilecek olası bir epileptojenik lezyonu dışlayabilmek adına hastaların tümüne beyin görüntülemesi alındı. Standart epilepsi protokolüne uygun şartlarda, 3T, aksiyel ve koronal FLAIR ve T2A, aksiyel T1A, sagittal T2A, aksiyel difüzyon ağırlıklı ve ADC haritası, 3D T1A sagittal ve aksiyel MPRAGE sekanslarını içerecek şekilde beyin MRI çekildi.

Çalışmamızda; bugünkü bilimsel veriler ışığında hastanın epilepsisine neden olarak gösterilebilecek bir lezyonu olmayıp, beyin MRI'ları normal kabul edilen, AEİ tedavisine dirençli epilepsi hastalarında nöronal otoantikorları araştırdık. Bu sayede epilepside otoantikorların rolü hakkında bilgi sahibi olmayı ve mevcut otoantikorların

dirençli epilepsi hastalarında araştırılmasının, ne derece gerekli olabileceğini göstermeyi amaçladık. Çalışmamıza fokal ve jeneralize epilepsi ayrımı yapılmaksızın tüm dirençli epilepsi hastaları dahil edilmiş ve diğer çalışmalarda yer alan AEİ tedavisine yanıtı hastalara yer verilmemiştir (208, 219, 220). Aynı zamanda diğer çalışmaların aksine (219, 221-225) beyinde yapısal lezyonu olan hastalar da çalışmamızdan dışlanmıştır. Bu sebeple çalışmamızda yer alan beyin MRI'ları normal olan dirençli epilepsi hastalarının, diğer çalışmalarda yer alan heterojen hasta gruplarıyla kıyaslandığında hasta profili açısından farklılık oluşturduğunu düşünmekteyiz.

5.1 Çalışma hastalarımızda saptanan otoantikorlar

Çalışmamızda yer alan 50 hastanın 7 tanesinde anti-VGKC antikoru ve 1 tanesinde anti-GAD antikoru pozitif olarak saptanmıştır. Biz de literatürde yer alan bu antikorların pozitiflikleri ile kendi olgularımızın özelliklerini karşılaştırdık. Böylelikle hastaların klinik özelliklerini saptamayı ve otoantikor ilişkili bir durum mevcut ise bunu ortaya koymayı planladık.

McKnight ve arkadaşları epilepsi ve nöbetle ilişkili hastalıklarda otoantikor varlığını incelemek amacıyla SLE, antifosfolipid sendromu veya Hashimoto ensefalopatisi gibi bilinen bir otoimmün hastalığı olan 26, otoimmün hastalıktan şüphelenilen 46 ve tedaviye dirençli olan 67 epilepsi hastası olmak üzere toplamda 139 epilepsi hastasını çalışmalarına dahil etmişlerdir. Tedaviye dirençli olan gruptaki hastaların 26 tanesinde epilepsiye neden olabilecek yapısal bir lezyon mevcuttu. Bu hastaların 8'inde mesial temporal HS ve diğerlerinde de kortikal displazi, meningiom, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör, temporal lob apsesi, kanama veya travmaya bağlı gelişen hasar mevcuttu. Çalışmada %11 oranında anti-VGKC antikoru saptanmıştır. Anti-VGKC antikoru pozitif saptanan hastalar da kendi içinde birkaç gün ile 16 hafta arasında değişen kısa hastalık süresine sahip hastalar ve 6 yıl ya da daha uzun hastalık süresine sahip hastalar şeklinde ikiye ayrılmıştır. Erişkin yaşta başlayan ve kısa hastalık süresine sahip hastalarda antikor titrelerinin daha yüksek olduğu ve bu hastalarda aynı zamanda akut ya da subakut başlangıçlı bir ensefalopati kliniğinin olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak çalışmada bu antikorların ve ilişkili klinik fenotiplerinin daha fazla tanınmasının, potansiyel olarak immünoterapiye cevap veren nöbet ilişkili bozuklukların tanı ve tedavisinde yardımcı olacağına vurgu yapılmıştır.

Bizim çalışmamızda %14 anti-VGKC antikor pozitifliği mevcuttu. Bahsedilen çalışmadan farklı olarak hastalarımızın hiçbirinde yapısal beyin lezyonu yoktu ve ensefalopati kliniği mevcut değildi. Anti-VGKC antikor pozitif hastaların ortalama hastalık süreleri $18,10 \pm 86$ yıl ve ortalama antikor titreleri $120,44 \pm 29,83$ pM idi. Hastalarımızın tümünde uzun bir hastalık süreci mevcuttu ve antikor titreleri düşüktü. Antikor pozitifliği olan hastalarımızda bu çalışmanın aksine hastalık süresi ile antikor titreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumun da hasta sayımızın az olmasına bağlı olarak anti-VGKC antikorumun sadece 7 hastamızda pozitif bulunması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Hastalarımızda saptanan antikor titrelerinin düşük olması ise hastalarımızda ensefalopati kliniği olmaması ve nispeten akut veya subakut bir hastalık süreçlerinin olmaması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı çalışmada %3,6 oranında da anti-GAD antikor pozitifliği (>10 IU/mL) saptanmış olup bu hastaların hepsinin tedaviye dirençli epilepsi hastası olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %2'sinde anti-GAD antikor titresinin oldukça yüksek (>1000 IU/mL) olduğu ve bu yüksek titreye sahip hastaların bir tanesinde hipotiroidi ve tip 1 DM olduğu saptanmıştır. Fokal nöbet geçiren bu hastaların hepsinin beyin MRI'ları normal olarak kaydedilmiştir (221). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hastaların beyin MRI'ları normal olup %2 oranında anti-GAD antikor pozitifliği mevcuttu. Hastamızın anti-GAD antikor titresini (488 IU/ml) yüksekti ve hastaya eşlik eden herhangi bir otoimmün hastalık mevcut değildi. Bununla birlikte anti-VGKC antikor pozitif gruptaki hastalarımız antikor negatif hastalarla karşılaştırıldığında hipotiroidi, antikor pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,048$).

Ekizoğlu ve arkadaşları, nöronal otoantikorlar ile epilepsi profili arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için nedeni belirlenemeyen fokal epilepsi sendromu tanısı olan 55 hasta ve HS-MTLE tanılı 26 hasta olmak üzere, toplam 81 hastada otoantikor varlığını araştırmışlardır. Çalışmada %13 oranında otoantikor pozitifliği tespit edilmiştir. Beyin MRI incelemelerinde beyaz cevher lezyonları, otoantikor pozitifliği olan hastalarda otoantikor saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Yine seropozitif olan 13 olgunun 7 tanesinde daha zayıf AEİ yanıtı izlenmiştir. Bu çalışma, beyaz cevher lezyonlarının epilepsi hastalarında otoantikor araştırılması için bir belirteç görevi üstlenebileceğine değinmiş ve psikoz

öyküsü ya da beyaz cevher lezyonu olan hastaların antikor aracılı hastalıklar açısından değerlendirilmesini önermiştir. Otoantikorlar ve çeşitli epilepsi sendromlarındaki klinik özellikler arasındaki ilişkinin net ortaya konamadığı, hangi hastalarda otoantikor araştırmanın daha verimli olabileceğine yönelik daha kapsamlı hasta serileri ile geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (219). Çalışmamızda; hastaların beyin MRI'ları normal olmasına rağmen bu çalışmaya benzer oranda otoantikor pozitifliği saptanmış olması, beyaz cevher lezyonlarının varlığı olmadan da dirençli epilepsi hastalarında otoantikorların, duruma bağlı olarak araştırılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, fokal, jeneralize ve fokal-jeneralize ayrımı yapılamayan epilepsi hastalarının oluşturduğu heterojen bir grubu içine almakta olup epilepsi tipi ve hastalık süresi açısından antikor pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Brenner ve arkadaşlarının sekonder veya nedeni bilinmeyen ve tedaviye dirençli, yeni tanı konmuş 181 epilepsi hastası ve uzun süreli takipli 235 hasta ile otoantikor prevalansını saptamak ve otoantikor pozitif grubun demografik, klinik özelliklerini ortaya koymak amacıyla toplamda 416 hasta ile yaptıkları çalışmada %11 oranında otoantikor pozitifliğine rastlanmıştır. Bu çalışmada da fokal ya da jeneralize epilepsinin ve mevcut hastalık süresinin antikor pozitifliğinde fark yaratmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte nedeni belirlenemeyen fokal epilepsi hastalarında otoantikor pozitifliğinin yapısal/metabolik olanlara göre daha yüksek sıklıkla izlendiği belirtilmiştir (120).

Anti-VGKC antikorları, uzun süreli nöbet geçiren hastaların %6'sında saptanmakla birlikte hem akut hem de kronik vakalar ele alındığında bu oran %11'e kadar yükselmektedir. Hipokampus ve ilişkili limbik yapıların mevcut epileptojenik potansiyeli ile birlikte otoantikorlara bağlı nöronal elektrokimyasal fonksiyonların değişmesinin nöbet aktivitesine yatkınlığı arttırdığı bilinmekte birlikte, VGKC otoimmünitesinin nöron kaybına yol açıp açmadığına yönelik geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (226).

2013 yılında yayınlanmış olan Kotsenas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada anti-VGKC antikoru pozitif olan ve nöbetlerle seyreden 42 hastada MRI bulguları incelenmiştir (226). Hastalarının %78,6'sında mezial temporal yapılarda

genişleme ile T2 hiperintensitesi ve takip eden incelemelerde de %48,5 kadarında MTS geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmada VGKC antikoru pozitif hastalarda, LE'nin klinik spektrumunda bulunan bellek kaybı ve nöropsikiyatrik semptomların yokluğunda hastaların ön planda nöbet ve epilepsi ile başvurabileceği belirtilmiştir. Aynı zamanda anti-VGKC antikoru pozitif LE hastalarında artmış nöbet sıklığının olduğuna vurgu yaparak, uzun dönem izlemde çalışmadaki hastaların neredeyse yarısında görülen MTS gelişiminden bu otoimmünitenin sorumlu olabileceğini belirtmişler ve VGKC otoimmünitesinin, kriptojenik olarak tanımlanan bazı MTS vakalarında önemli bir etyolojik neden olabileceği fikrini ortaya koymuşlardır. Bu sebeple seri MRI incelemeleri yapılmasının da hastalık gidişatını öngörmek açısından önemli olduğunu söylemişlerdir (226). Bizim çalışmamızda %14 oranında anti-VGKC antikor pozitifliği ve antikoru pozitif hastalarımızın da %42,85'inde fokal epilepsi tanısı mevcuttu. Anti-VGKC antikoru pozitif fokal epilepsi hastalarımızın ortalama hastalık süreleri $20,33 \pm 10,01$ yıl idi ve ortalama antikor titreleri ($119,43 \pm 38,69$ pM) düşüktü. Hastalarımızda saptanan anti-VGKC antikor titrelerinin düşük olması nedeniyle antikorların serum titrelerinin beyin lezyonu oluşturma açısından ne derece etkili olabileceğinden emin olamamaktayız. Takip eden yıllarda bu hastalarımızda HS gelişip gelişmeyeceğine bağlı olarak bir yargı oluşturabilmemiz mümkün olacaktır. Bununla birlikte bu konuda yapılacak yeni ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Erişkin yaşta nöbet geçiren hastaların bir kısmında tanımlanabilir bir yapısal beyin lezyonu olmayıp, bu hastaların hala bir kısmında da nöbet etyolojisi aydınlatılamamaktadır. Çeşitli çalışmalarda VGKC kopleksine karşı gelişen antikorlara sahip epilepsi hastaları tanımlanmakla birlikte bu antikorların epilepsi patogeneziindeki rolü net değildir. Lilleker ve arkadaşları erişkin yaş başlangıçlı, MRI incelemesinde epileptik lezyonu olmayan fokal epilepsi ve fokal-jeneralize ayrımı yapılamayan 144 epilepsi hastasından oluşan heterojen bir grupta bu antikorların varlığını araştırmışlardır (227). Anti-VGKC antikor titresinin 11 hastada 100 pM üzeri ve bu hastaların 6'sında da 400 pM üzeri olduğu saptanmıştır. Kalan 5 hastanın ise bir tanesinde test tekrar edildiğinde negatif sonuç elde edilmiştir. 400 pM üzeri anti-VGKC antikor titresine sahip 6 hasta ayrıntılı incelenmiştir. Bu hastaların beşinin erkek olduğu, tüm hastalarda fokal nöbetlerin görüldüğü ve buna ek olarak 2 hastada tonik

nöbetlerin de görüldüğü, fokal nöbet geçirenlerinin 4 tanesinde nöbet odağının temporal lob olduğu, hiçbir hastada hiponatremi ya da LE kliniği görülmediği belirtilmiştir. Ayrıca altı hastadan birinin LGI1 ve diğerinin Caspr2 için pozitif olduğu, 4 hastaya BOS incelemesi yapıldığı ve hiçbirinde BOS'da OKB ya da antikor izlenmediği, EEG incelemelerin 3 hastada normal olduğu, hastaların tümünün immünoterapiye yanıtı oldukları, hastaların 3'ünde nöbetsizliğin sağlandığı belirtilmiştir. Antikor titresindeki düşüş ile nöbet kontrolü arasında anlamlı bir klinik veri elde edilmediği vurgulanmıştır. Daha önceki çalışmalarda 100 pM üzeri %5-11 arasında antikor pozitifliği olduğu ve 100 pM üzeri değerlerin kontrol grubunda da %5 oranında olabileceğinden dolayı 400 pM üzeri değerleri dikkate aldıklarını belirtmişlerdir. Sonuç olarak da epilepsinin bazı formlarının altında antikorların yer aldığını ve anti-VGKC antikoru ilişkili epilepsi hastalarında ana antijenik hedefi belirlemeye yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (227).

Paterson ve arkadaşları 100 pM üzeri saptanan VGKC kompleks antikor titresinin klinik önemini ortaya koyabilmek adına 1053 tane örneğin VGKC kompleks antikorları için test edildiği bir merkezde anti-VGKC antikor pozitifliği tespit edilen 55 hastayı (%5,5) retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (228). VGKC kompleks antikoru için 400 pM üzeri değerler yüksek pozitif ve 100-400 pM arası değerler ise düşük pozitif olarak adlandırılarak ikiye ayrılmıştır. Buna ek olarak bu otoantikor titrelerinin otoimmünite ile ilişkisi kesin, olası, muhtemel olmayan veya belirsiz olarak kategorize edilerek değerlendirilmiştir. Düşük pozitif değere sahip 32 hastanın sadece 4 tanesi kesin otoimmün (bu hastaların 3 tanesi periferik sinir hipereksitabilitesi ve 1 tanesi timoma), 13 tanesi de muhtemel otoimmün olarak değerlendirilmiştir. Yüksek pozitif değere sahip olan 23 hastanın ise 11 tanesi kesin otoimmün ve 9 tanesi de olası otoimmün olarak değerlendirilmiştir (228). Yüksek pozitif (>400 pM) değerler LE, ensefalopati ve nöbet gibi klinik durumlarla ilişkilendirilmiş ve otoimmünite ile anlamlı ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük değerlerde ise otoimmünite ile ilişkili olma ihtimalinin düştüğü ya da belirsiz bir tanıya sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Düşük pozitif VGKC kompleks antikorlarının diğer hastalık patolojilerine sekonder olabileceği ve bir bölümünün de nörodejeneratif hastalıklarla ya da tümörlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak 100-400 pM aralığındaki VGKC kompleks antikorları, ender rastlanan koşullarda periferik sinir

hipereksitabilitesi ile klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Dikkat çekici bir diğer nokta ise bu çalışmada düşük pozitif titreye sahip hiç bir hastada LE veya etyolojisi bilinmeyen epilepsi tanısının olmamasıdır. Sonuç olarak bu çalışmada, düşük antikor düzeylerinin bilinen klinik bir tablonun yokluğunda veya tanımlanmış olan antijenik hedeflerin yokluğunda dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (228).

Çalışmalarda VGKC antikor düzeyinin klinik anlamı net bilinmemekte ve bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (228-230). Çalışmamızda yer alan hastaların hepsinin antikor düzeyi 400 pM altındaydı. Antikor titrelerinin ortalaması $120,44 \pm 29,83$ idi. Antikor titreleri düşük olmakla birlikte hastaların tümünde dirençli nöbetler mevcuttu. Hastalarımızda herhangi bir malignensi tespit edilmemişti.

VGKC otoimmünitesinin araştırılmasına yönelik yapılan bir diğer çalışmada bu antikora sahip 72 hasta incelenmiş ve hastaların %54'ünde MRI'da, %57'sinde BOS'da, %85'inde EEG incelemesinde anormallikler izlenmiştir. Ayrıca hastaların %33'ünde eşlik eden otoimmün hastalıkların olduğu, antikorun BOS'da saptanma oranının %46 olduğu ve hastaların %89'unda immünoterapi ile klinik düzelme olduğu dikkati çekmiştir. Bunlara ek olarak hastalarda nöbetler, bilişsel bozukluklar, disotonomi, periferik sinir/ekstrapiramidal sinir sistemi/beyin sapı fonksiyon bozukluğu gibi farklı klinik bulgular izlenmiş olup, bu kanalla ilişkili otoimmünitenin nörolojik yelpazesinin oldukça geniş olduğuna vurgu yapılmıştır. Antikorun alt tipinin belirlemeye yönelik testlerin geliştirilmesi gerektiği de belirtilmiştir (231). Bu çalışmada görüldüğü üzere VGKC ile ilgili hala eksik pek çok parça mevcuttur. Bu antikor ilişkili alt tiplerin yeterince tanınmaması ve hastalık profilinin oldukça geniş olması nedeniyle bu antikorun daha çok hastada çalışılmasının literatüre önemli veriler sunacağını düşünmekteyiz.

VGKC kompleksine karşı gelişen antikorlarla ilişkili olarak LE, nöromiyotoni, Morvan sendromu ve fasiobrakial distonik nöbetler dışında pek çok klinik tablo görülebilmekle birlikte, bunların klinik önemi net olarak bilinmemektedir. Jammoul ve arkadaşları, VGKC kompleksine karşı gelişen antikoru mevcut olan hastalardan LE veya nöromiyotonisi olanları klasik grup, diğer hastaları ise klasik olmayan grup olarak değerlendirerek antikor titrelerini incelemişler ve klasik grupta antikor

titrelerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (232). Buna ek olarak klasik olmayan grupta da yüksek antikor düzeyine sahip hastaların olduğu ve bu durumun otoimmünite bağlantılı olduğu yorumunu yapmışlardır. Klasik olmayan grupta yer alan yüksek antikor düzeyine sahip bireylere nörolojik ve sistemik otoimmün hastalıklar eşlik ederken, düşük titreye sahip bireylerin çoğunda otoimmün bir sürecin yer almadığı belirtilmiştir. Sonuç olarak; yüksek düzeydeki antikor değerleri klasik tanımlanmış sendromlar dışında mevcut ise bu durumun otoimmünitenin varlığını gösterme açısından spesifik olmayan bir belirteç görevi üstlenebileceğini saptamışlardır. Bu komplekse karşı gelişen antikorların direk olarak VGKC'ye karşı etkili olmadığı ve diğer antijenik hedefleri de tanıyabileceği, bununla birlikte pek çok antijenik hedefin henüz bilinmediği belirtilmiştir. Bu durumun bu antikorlarla ilişkili pek çok spesifik sendromda görülmesini açıklayabileceğini düşünmüşlerdir (232).

Kalıtsal hastalıklarla ilişkili olarak genetik mutasyonlara bağlı gelişen çeşitli nörolojik tabloların kanalopatilerle ilişkisi tıbben bilinmektedir. VGKC'deki mutasyonlara bağlı olarak benign ailevi neonatal konvülziyonlar ve epizodik ataksi tip 1 ilişkili fokal epilepsi vakaları bilinmektedir. Aynı kanallar ile ilişkili otoantikorların da benzer fenotipik bulgulara yol açabileceğinden yola çıkılarak Majoei ve arkadaşları; uzun süreli epilepsi nedeniyle takipli olan ve özellikle dirençli, 15-45 yaş arası kadın hastalardan oluşan bir grupta VGKC, GAD ve VGCaC antikorlarını araştırmışlardır (222). Yüz altı hastadan oluşan bu çalışmadaki hastaların 38'inde semptomatik ve 68'inde semptomatik olmayan epilepsi tanısı mevcuttu. Seksen yedi hastada büyük nöbetler (JTK, klonik veya atonik nöbetler) ve 96 hastada küçük nöbetler (basit ve kompleks parsiyel, absans ve miyoklonik nöbetler) vardı. Dirençli ve uzun süredir takipli hastalarda bu antikorlarının sıklığı %6,7 olarak bulunmuştur. Hastaların 6 tanesinde anti-VGKC antikoru (>100pM) saptanmış ve bu hastaların hiçbirinde meziotemporal hiperintensite izlenmemiştir. Buna ek olarak VGKC ilişkili olarak kas hipereksitabilitesinin hiçbir hastada izlenmediğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak da dirençli epilepside VGKC antikorlarının rol alabileceğine vurgu yapmışlardır (222). Yüz altı kadın hastanın yer aldığı bu çalışmaya kıyasla hasta sayımız (n:50) daha azdı. Ayrıca sadece kadınlarda yapılmış olan bu çalışmanın aksine hem erkek hem de kadın hastalardan oluşan heterojen bir grupta bu otoantikorları araştırdık. Bu iki olumsuz faktöre rağmen daha yüksek oranda (%14) anti-VGKC antikor pozitifliği elde ettik.

Hastalarımızın antikor titrelerinin ortalaması $120,44 \pm 29,83$ idi. Hastalarımızın tamamının uzun süredir takipli olan dirençli epilepsi hastalarından oluşmakta olmasının bu yüksek antikor pozitifliği ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak çalışmadaki antikor pozitif hastaların MRI incelemesine benzer şekilde bizim hastalarımızın da tamamının beyin MRI incelemesi normaldi. Bu sebeple beyin incelemesinin normal olmasının antikor araştırılmasına engel olmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

VGKC, tüm sinir sisteminde yaygın olarak bulunmakta olup nöronal aksiyon potansiyelinin üretilmesinde önemli görevleri mevcuttur. Bu kanallara karşı gelişen antikorların çeşitli nörolojik tablolara yol açabileceği bilinmektedir. Barajas ve arkadaşları tanımladıkları bir olgu sunumunda; açıklanamayan, erişkin başlangıçlı nöbet aktivitesine sahip olan, tedaviye dirençli hastalarda anti-VGKC antikorlarının araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (233). Erken tanı konmasının da immünoterapi başlanması için önemli olduğuna vurgu yapmışlardır. Bu antikora sahip hastaların EEG'lerinde jeneralize yavaş dalga, tek ya da iki taraflı temporallerde yavaşlama/diken dalga gibi spesifik olmayan anormalliklerin yer aldığı belirtilmiştir (233). Bizim hastalarımızda da tedaviye dirençli seyretmeleri nedeniyle bu antikorlar çalışılmış ve pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Benzer şekilde hastalarımızın EEG özellikleri incelendiğinde antikor negatif olgularla aralarında EEG özellikleri açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Bien ve arkadaşları, erişkin yaşta bazı hastalarda HS'li TLE'nin ortaya çıkabileceğini ve hastaların yaklaşık yarısında bu durumun otoimmün bir süreçle uyumlu kanıtlara sahip olduğunu dile getirmişlerdir (234). Diğer etyolojik nedenlere kıyasla otoimmün LE'ye bağlı gelişen kronik epilepsi vakalarında hastalarda nöbet geçirme sıklığında ve bilateral hipokampal tutulum açısından artış olduğu belirtilmiştir. Yeni tanı konmuş epilepsi hastalarında farklı otoantikorlar saptanabilmekle birlikte yapılan çalışmalarda dahil edilme kriterleri, tanı kriterleri ve immünite araştırmaları farklı farklı olduğundan prevalansları konusunda kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak genel olarak çalışmalarda lokalizasyonla ilişkili epilepsilerin bir kısmının ensefalitin hafif bir formu ile uyumlu olabileceği görüşü savunulmaktadır (117).

Urbach ve arkadaşları tarafından LE'li 20 hastada yapılan seri MRI çekimlerinde T2 veya FLAIR kesitlerde meiotemporal yapılarda tek ya da iki taraflı hiperintensite artışı olduğu gösterilmiştir (223). Bu bağlamda kronik epilepsisi olan bazı hastaların etyolojisinde silik bir otoimmün LE olabileceği ve buna bağlı dirençli nöbetler geçirdikleri söylenebilir (223). Çalışmamızda yer alan hastalarda otoimmün LE geçirdiklerine dair öykü ve klinik bulgular mevcut olmadığı gibi bu otoantikor pozitifliği saptanan hastaların beyin MRI'larında geçirilmiş bir silik ensefaliti gösterir lezyon da saptanamamıştır. Ancak subklinik bir LE geçirilmiş olma olasılığını da dışlamak mümkün gözükmemektedir.

Iorio ve arkadaşları, 42 AEİ tedavisine dirençli epilepsi hastası ile AEİ tedavisine yanıtı ve ek olarak en az bir nörolojik semptomu (psikiyatrik hastalık, hareket bozukluğu) ya da otoimmün hastalık ilişkisi olan 39 epilepsi hastasında nöronal antikorların saptanma sıklığını araştırmışlardır. Dirençli grupta daha çok olmak üzere %22 oranında otoantikor pozitifliği izlenmiştir. Ayrıca otoantikoru pozitif dirençli epilepsi hastaları uygulanan immünoterapiye %75 oranında olumlu yanıt vermişlerdir. Bu çalışmada otoantikoru pozitif olan ve BOS incelemesi yapılan 10 hastanın yarısında OKB ve diğer yarısında da IgG indeksinde artış saptanmıştır. MRI incelemesinde ise 7 hastada T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonlar izlenirken 2 hastada da HS saptanmıştır. Sonuç olarak da AEİ tedavisine yanıt vermeyen hastalarda MRI'da hiperintens lezyonlar ve BOS'da OKB veya artmış IgG indeksi gibi inflamasyon bulguları saptanırsa otoimmün bir etyolojiden şüphelenilmesi gerektiğini ve bu hastalarda nöronal otoantikor araştırılması gerektiğine vurgu yapılmıştır (208). Bizim hasta grubumuz da tedaviye dirençli hastalardan oluşmakla birlikte, kronik epilepsi hastalarında BOS almak için endikasyon olmadığı ve bunu yapmanın etik olmayacağını düşündüğümüzden dolayı invaziv bir işlem olan lomber ponksiyon işlemini hastalarımızda uygulamadık. Bu sebeple pek çok çalışmada yer alan OKB, BOS'da antikor incelemesi ve IgG indeksi gibi ölçütler çalışmamızda yer almamaktadır.

Epilepsi hastalarının üçte birinden daha fazlası AEİ tedavisine rağmen nöbet geçirmeye devam etmektedirler. Tedaviye yetersiz yanıtın nedeni olguların çoğunda bilinmemektedir (46). AEİ'lerin çoğu zaman GABAerjik sistem üzerinden etki ettikleri bilinmekte olup beyinde ana inhibitör olan GABA işlevlerinin bozulmasının

da nöbetleri arttırdığı düşünülmektedir. Bu sebeple anti-GAD antikorları ile dirençli nöbetler arasında bağlantı kuran pek çok çalışma yapılmıştır (220).

Kwan ve arkadaşları 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında, idiyopatik veya semptomatik epilepsi tanılı 74 tanesi tedaviye dirençli ve 31 tanesi en az bir yıldır nöbetsiz olan toplam 105 hastada anti-GAD antikorlarını araştırmışlardır (220). Çalışmada nöbetsiz ve tedaviye dirençli hastalar arasında anti-GAD antikor titreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde anti-GAD antikor titresi ile nöbet sıklığı veya epilepsi süresi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Daha önceki çalışmalarda bulunan epilepsi ve GAD ilişkisini ise önceki olgu bildirimlerindeki hastalarda DM, bozulmuş glukoz toleransı veya akut ensefalit gibi ilave özelliklerin olmasıyla ilişkilendirmiş ve bu faktörlerin GAD otoantikorlarının varlığını açıklayabileceğini söylemişlerdir (220).

Çalışmamızda anti-GAD antikor düzeyi 488,5 IU/ml olarak saptanan fokal epilepsili bir hasta mevcuttu. 10 IU/ml üzeri sonuçlar pozitif olarak kabul edildiğinden, 488 IU/ml kuvvetli pozitif bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Anti-GAD antikoru tüm ilaca dirençli hasta grubumuzun %2'sini ve tüm otoantikor pozitif hasta grubumuzun da %12,5'ini oluşturmaktaydı. Literatürde epilepsi hastalarında yüksek anti-GAD antikor düzeyi bildirilen bazı vakalarda oranlar %1 ile %4 arasında değişmektedir. Bu gruplarda yer alan hastalar heterojen olmakla birlikte hastaların ilaca dirençli fokal epilepsi ile ilişkili olduğu ve beyin MRI'larının normal olduğu belirtilmiştir (221, 235-237). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak %2 oranında anti-GAD antikor pozitifliği saptanmıştır. Anti-GAD antikor pozitif hastamızın fokal epilepsili olması ve beyin MRI'nın normal olması da literatürde bildirilen vakalarla benzerlik göstermektedir (221, 235-237). Ancak hastamızda anti-GAD pozitifliğini açıklayabilecek herhangi farklı bir otoimmün hastalık tespit edilmemiştir.

Errichiello ve arkadaşları farklı epilepsi sendromlarına sahip 233 hasta üzerinde anti-GAD antikor varlığını araştırmışlardır (224). Çalışmalarında 83 idiyopatik, 59 kriptojenik ve 91 semptomatik epilepsi olgusu yer almıştır. Anti-GAD antikoru 6 hastada (%2,58) saptanmış olup bu hastaların 2'si tip 1 DM ilişkili idiyopatik jeneralize epilepsi idi. Kalan 4 hasta ise kriptojenik TLE ile ilişkili

bulunmuştur. Kriptojenik grupta yer alan antikor pozitif hiçbir hastanın beyin MRI incelemesinde anormallik saptanmamıştır. Ancak bu antikor pozitif kriptojenik fokal epilepsili hastaların antikor negatiflere kıyasla daha kısa hastalık süresine sahip oldukları dikkati çekmiştir ve GAD otoimmünesinin epilepsi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (224). Çalışmamızda da benzer oranda (%2) antikor pozitifliği elde edilmiştir. Ancak anti-GAD antikoru pozitif hastamızın epilepsi hastalık süresi (13 yıl) bu çalışmada belirtilenin aksine daha uzun olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Malter ve arkadaşları LE'in yol açtığı TLE hastalarında anti-GAD antikor seviyesini yüksek bulmakla birlikte MRI incelemelerinde mediotemporal yapılarda sinyal değişiklikleri izlemişlerdir (238). Falip ve arkadaşları ise 30 yaş üstü başlayan ve TLE kliniği olan hastalarda anti-GAD antikoru araştırılmış, 5 hastada antikor saptamış ve bunların ikisinde antikor titresinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda birbiriyle çelişen veriler elde edilmiştir ve hala daha fazla hasta grubuyla yapılacak incelemelere ihtiyaç olduğu dikkati çekmiştir (235).

Liimatainen ve arkadaşlarının 184'ü dirençli epilepsi hastalarından oluşan toplam 253 hasta ile yaptıkları çalışmada anti-GAD antikoru 15 epilepsi hastasında (%5,9) ve 3 (%1,5) de kontrol grubunda tespit edilmiştir (239). Çalışmaya alınan hastaların 139'u TLE, 70'i ekstra-TLE idi ve 10'unun fokal epilepsi tipi bilinmemekteydi. Otuz dört hastada da idiopatik jeneralize epilepsi mevcuttu. Antikor pozitif saptanan hastaların 11'inde BOS incelemesi de yapılmış ve 2 hastada immünolojik bir aktiviteyi düşündürebilecek intratekal GAD sentezi olduğu görülmüştür. Anti-GAD antikor pozitifliği ile fokal epilepsi tipi, etyoloji, nöbet sıklığı, cinsiyet, yaş arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, yüksek antikor düzeyine sahip hastalarda TLE olduğu tespit edilmiştir. Antikor düzeyi yüksek olan hastaların %71,4'ünde eşlik eden başka otoantikor varlığı veya otoimmün bir hastalık birlikteliğinin olması, bu hastalarda epilepsinin immün kökenli olduğunu akla getirmiştir. Bu çalışmada GAD otoantikor prevalansı seyrek olmakla birlikte, antikoru klinik önemini ortaya koymak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (239). Çalışmamızdaki hastanın da anti-GAD antikoru yüksek titrede (488,5 IU/ml) olmakla birlikte eşlik eden bir otoimmün hastalığı mevcut değildi.

Aykutlu ve arkadaşları, anti-GAD antikorunun daha çok tedaviye dirençli fokal nöbeti olan hastalarda görüldüğünden yola çıkarak bu antikoru farklı bir hasta grubu olan JME hastalarında incelemişlerdir. Bu antikor hastaların %5,8'inde ve sağlıklı kontrollerde %4 oranında saptanmış olup çalışmanın sonucunda antikorun saptanma sıklığının seyrek olduğu ve JME sendromunda tedavi direnci ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür. Bu çalışmanın sınırlayıcı noktalarından biri, tedaviye dirençli grubun hasta profilinin sadece %10'unu oluşturuyor olmasıdır (240). Bizim hasta grubumuzun tamamı dirençli epilepsi hastalarından oluşmakla birlikte yalnızca 2 JME tanılı hasta bulunmaktaydı ve bu hastalarda antikor pozitifliği mevcut değildi. Biz de hasta sayımızın az olması nedeniyle JME ilişkili istatistiksel bir bulgu elde edemedik.

Vanlı-Yavuz ve arkadaşlarının HS-MTLE'li hastalarda nöronal otoantikorları araştırmaya yönelik yaptıkları çalışmada nöronal otoantikorlar %22,5 oranında saptanmıştır. Saptanan antikorların büyük çoğunluğu Caspr2 (n:11) ve tanımlanmamış VGKC kompleks antijenlerine (n:4) karşı olmakla birlikte NMDAR, GlyR, GABAAR antijenlerine karşı da antikorlar saptanmıştır. VGKC kompleksinin Caspr2 alt grubunda SE, psikoz öyküsü, temporal/ ekstrapetoral PET/SPECT inceleme bulgularının ve klinik düzelmenin antikor negatif gruba göre daha sık olduğu gözlenmiştir. Antikor saptanan hastalarda LE'nin tam klinik tablosu olmamakla birlikte hastaların ilk nöbeti esnasında ya da SE sırasında sessiz bir LE geçirmiş olabilecekleri yorumu yapılmıştır. Ayrıca mevcut antikorların MTLE patogenezinin oluşmasında önemli bir işlevi olabileceğini belirtmişlerdir (241). Bizim çalışmamızda anti-VGKC antikorları %14 oranında olmakla birlikte, Caspr2 ve LGI1 gibi VGKC kompleksinin alt gruplarının antikor pozitifliğine rastlanmamıştır. Anti-VGKC antikoru pozitif hastalarımızda, SE ile istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilemese de antikor pozitif grubumuzda SE yüzdesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca depresyon varlığının antikor saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu dikkati çekmiştir.

Baysal-Kıraç ve arkadaşları, periiktal otonomik bulguları olan 58 hastada otoantikor varlığını araştırmış ve 17 hastada (%29,3) otoantikor pozitifliği izlenmiştir. Otoantikor pozitif hastaların 10 tanesinde epilepsiye neden olabilecek yapısal bir neden (8 MTLE-HS, 1 kortikal displazi ve bir tane de hipoksik iskemi vakası) saptanmıştır. Seropozitif hastalarda %76 oranında AEİ tedavisine direnç saptanmıştır.

Tespit edilen antikorlardan 2 tanesinin GAD antijenini hedef aldığı görülmüştür (225). Bu çalışmadan farklı olarak bizim otoantikor pozitif hastalarımızda epilepsi nedeni olabilecek yapısal bir lezyon yoktu.

5.2 Çalışma hastalarımızda saptanmayan otoantikorlar

Çalışmamızda yer alan hiçbir hastada LGI1, Caspr2, NMDAR, GABABR, AMPAR ilişkili antikorlar tespit edilmemiştir.

LE, klinik ve radyolojik bulgularıyla beynin limbik yapılarını etkileyen inflamatuvar bir süreçtir. LE ile ilişkili olarak LGI1, GABABR ve AMPAR en tipik saptanan antijenik hedeflerdir. LGI1, hiponatremi ile ilişkili iken GABABR ilişkili antikora sahip bireylerde nöbetler erken dönemde ve ön planda görülmektedirler.

Höftberger ve arkadaşları tarafından 22 adet anti-AMPA antikorlu saptanan hasta ile yapılan çalışmada klinik olarak LE düşünülen 11 hastanın MRI incelemesinde meziotemporal yapılarda sinyal artışı ve 8 hastada da diffüz ensefalit ile uyumlu klinik ya da MRI bulgusu olduğu saptanmıştır (172).

Lai ve arkadaşları tarafından 109 LE hastasının 10 tanesinde AMPAR antikorları saptanmıştır (171). Bu antikorların, çoğunlukla paraneoplastik ve tekrarlama eğilimi olan bir LE ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Graus ve arkadaşları inceledikleri 30 hastanın 4 tanesinde (%13) anti-AMPA antikorlarını saptamışlardır ve bu antikorların tipik LE kliniği dışında akut psikoz tablosu yapabileceğini de söylemişlerdir (173). Bizim çalışmamızdaki hastalarda anti-AMPA antikoruna rastlanmamış olup bu durumun bu otoantikoru daha nadir olarak ve genellikle de paraneoplastik vakalarda ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

2014 yılında Ramanathan ve arkadaşları, erişkin dönemde başlayan ve frontotemporal başlangıçlı, tekrarlayan fokal nöbetlerin olduğu, otoimmün bir patolojinin düşünüldüğü 6 hasta ile yaptıkları incelemede hastaların dördünde MRI incelemesinde T2 görüntülerde fokal hiperintensiteler izlemiş ve bu hastaların 2 tanesinde de NMDAR antikorlu saptamışlardır (242).

Dubey ve arkadaşları, otoimmün epilepsi tanısı alan 34 hastanın klinik, laboratuvar bulguları ile tedavi yanıtlarını değerlendirmişlerdir. 26 hastada (%76,5) otoantikor saptanmış olup; 7 hastada (%20,6) anti-NMDAR antikorlu, 8 hastada

(%23,5) anti-VGKC antikoru, 4 hastada (%11,8) anti-GAD antikoru ve 2 hastada anti-GABABR antikoru saptanmıştır. Hastaların 24 tanesinde (%70,6) MRI incelemesinde patolojik değişiklikler izlenmiştir. Bu çalışmada otoimmün epilepsinin bazı klinik ve laboratuvar bulguları hakkında bilgi verilerek, erken tanı ve tedavi ile nöbetlerin azaltılabileceği dile getirilmiştir (243). Bizim çalışmamızdaki hastalarda nöroinflamasyonu düşündüren laboratuvar bulgularına rastlanmamış olması otoantikor yüzdesinin düşüklüğü ile uyumlu olabilir.

Quek ve arkadaşları, otoimmün etyolojiden şüphelenilen ve nöbetleri olan 32 hastayla yaptıkları bir çalışmada %91 oranında otoantikor pozitifliği ve %63 oranında beyin MRI'da inflamasyonu düşündüren bulgulara rastlamışlardır. Hastaların nöbetlerinin fokal karakterde olduğu ve %81'inin tedaviye dirençli olduğu saptanmıştır. Hastalarda %56 oranında VGKC kompleksine karşı antikor (14 hastada LGI1, 1 hastada Caspr2 antijenine karşı), %22 anti-GAD ve %6 NMDAR antikoru saptanmıştır. Ayrıca dirençli nöbetlerin etyolojisinde otoimmün bir temel olduğu düşünülüyorsa erken başlatılan immünoterapinin faydalı olduğu dile getirilmiştir (124). Bizim çalışmamızda bu çalışmada pozitif saptanmış olan LGI1, Caspr2 ve NMDAR antikorlarına rastlanmadı.

Dalmau ve arkadaşları tarafından Anti-NMDAR antikoru olan 100 hastanın klinik ve tedavi özelliklerini ortaya koymak için yapılan çalışmada, hastaların tümünde psikiyatrik semptomlar ve bellek bozuklukluklarına ek olarak 76 hastada nöbet öyküsü izlenmiştir. Hastaların %59'unda en sık over teratomu olmak üzere eşlik eden bir malignite olduğu, %55 oranında da MRI'da FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı olduğu saptanmıştır. Anti-NMDAR ensefalitinin tedavi edilebilir olduğu ama relaps izlenebileceği vurgulanmıştır (152). 577 hastayla yapılan bir diğer çalışma anti-NMDAR ensefalitli hastalarda, immünoterapi ve tümör çıkartılmasının nörolojik açıdan iyileşme sağladığını ortaya koymuştur (168). Çalışmamızda yer alan hastalarda malignite öyküsü mevcut değildi.

Niehusmann ve arkadaşları, nedeni açıklanamayan yeni başlangıçlı nöbetleri olan 19 hastanın 5 tanesinde anti-NMDAR antikorunu tespit etmişlerdir. Açıklanamayan yeni başlangıçlı epilepsilerin önemli bir kısmının anti-NMDAR ensefaliti olduğunu ve bu antikorları barındıran hastalarda eşlik eden belirgin

psikiyatrik belirtiler, hipoventilasyon ve BOS'da pleositoz gibi laboratuvar bulguları olabileceğine değinmişlerdir (244). 2014 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada ise antikör saptama için BOS incelemesi yapılmasının seruma göre daha duyarlı olduğu yorumu yapılmıştır (157). Hiçbir hastamızda NMDAR antikoru saptanmamıştır. Bu sebeple ancak hastalarda eşlik eden psikiyatrik bulgular ve diğer nöroinflamasyonu destekleyici bulgular varlığında bu antikörün araştırılmasının daha uygun olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte hastalarımızda BOS örneğinin incelenmemiş olmasının çalışmamızı sınırlandırıcı bir bulgu olabileceğini düşünmekteyiz.

2016 yılında pediatrik yaş grubunda otoimmün ensefalit düşünülen 18 hastanın yer aldığı çalışmada 5 hastada NMDAR antikoru ve 4 hastada GAD antikoru saptanmış olup hastaların %76'sında beyin MRI incelemesinde patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Antikör pozitifliği olan hastaların da çoğunlukla limbik yapılarda lezyon oluşturduğuna vurgu yapılmıştır (245). Çalışmamızda pediatrik yaşta yer alan hasta grubu ve LE kliniği olan hastalar mevcut değildi.

Lancaster ve arkadaşları, erken dönemde nöbetlerle başvuran ve ön planda paraneoplastik ya da immün aracılı LE düşünülen 15 hastada anti-GABABR antikörünü saptamışlardır. Hastalarda serum titrelerinin düşük olabileceğinden dolayı BOS incelemesinin de yapılmasını önermişlerdir. Bu hastalarda kompleks parsiyel nöbet ve SE gibi çeşitli tablolar gözlenmiştir. Ayrıca hastalarda GABABR antikoru dışında anti-GAD antikoru gibi eşlik eden farklı otoantikörler de saptanmış olup daha önce GAD ilişkili düşünülen bazı klinik vakaların aslında GABABR ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır. Bunlara ek olarak 15 hastanın 11'inde beyin MRI incelemesinde hiperintens lezyonlara rastlanmıştır (178).

Bir diğer çalışmada ise anti-GABABR antikörlerinin LE dışında SE, ataksi ve opsoklonus-myoklonus sendromları ile ilişkili olabileceği belirtilerek bu hastaların tanınmasının tedaviye yanıt vermeleri nedeniyle önemli olduğunu ortaya koymuştur (246). Bizim çalışmamızdaki olgularda bahsi geçen bu sendromların hiçbiri mevcut değildi. Bu durumun hastalarımızda bu otoantikörün saptanmaması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Boranat ve arkadaşları, 70 LE ve 77 anti-GAD antikoru ilişkili nörolojik sendromu bulunan hastada anti-GABABR antikorlarını araştırmışlardır. Bu antikorların KHAK ilişkili LE olgularında yüksek pozitiflik gösterdiği izlenmiştir. Anti-GAD antikoru eşlik eden izole epilepsi vakalarında bu antikor saptanmamış olup anti-GAD ve anti-GABABR antikor birlikteliği ise sadece bir paraneoplastik vakada görülmüştür (179). Sonuç olarak bizim hastalarımızın hiçbirinde GABABR antikorunun saptanmamış olması, bu antikorun daha çok paraneoplastik LE gibi vakalara eşlik etmesinden ve bizim hasta profilimizde bu hastaların yer almamasından kaynaklanıyor olabilir. Dirençli epilepsi ile ilişkili olarak hangi otoantikorların daha sık görüldüğü konusunda net bir bilgi olmamakta olup bu konuda daha kesin yargılara varmadan önce daha geniş hasta profili ve sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lai ve arkadaşları, LE'nin anti-VGKC antikorları ile ilişkili olduğu düşünülmekte iken bu olgularda aslında ensefalitin LGI1 ilişkili olduğunu ortaya koymuş ve bu hastalığın otoimmün sinaptik ensefalopati olarak sınıflandırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Tanımladıkları hastalarda klinik olarak temporal lob ilişkili nöbetler, %40 oranında myoklonus ve hiponatremi gibi laboratuvar bulgularına rastlanmıştır. Hastaların büyük kısmı immünoterapiden fayda görmüştür (139).

Otoimmün ensefalitten şüphelenilen 631 hastada yapılan bir diğer çalışmada ise LGI1 antikorlarına %11,2 oranında rastlanmıştır. Bu hastalar 41-78 yaş aralığında erkek egemenliğinde olup hastaların hepsi nöbet kliniği ile başvurmuş ve %71,4 oranında fasiobrakial distonik nöbet izlenmiştir. Ayrıca nonkonvülf SE, bilişsel bozukluk, disotonomi gibi bulgulara da rastlanmıştır (247). Bir diğer çalışmada otoimmün ensefalitin HLA tipleri ile ilişkisi araştırılmış olup LGI1 ilişkili ensefalitlerin bir kısmının bazı spesifik HLA tipleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (248).

Anti-LGI1 antikorları hafıza kaybı, REM uyku davranış bozukluğu ve nöbetlerle karakterize LE tablosuna yol açmaktadırlar. Hastalarda nöbetler jeneralize, mezial temporal lob nöbetleri ya da tonik nöbetler şeklinde görülebilmektedir (144). Bizim olgularımızın hiçbirinde LE kliniği mevcut değildi. Benzer şekilde bu antikorun bazı HLA tipleri ile ilişkili olabileceği fikrinden yola çıkarak hasta grubumuzda HLA

tiplerinin incelenmemiş olması nedeniyle belki de hastalarımızın bu antikorlar için uygun profili içermiyor olması da olası olabilir.

Yaş ve klinik sendromdan bağımsız olarak anti-LGI1 antikorlarını içeren bir grup hastayla yapılan başka bir çalışmada 34 hastada LE, 3 hastada Morvan sendromu ve 1 hastada sadece nöbetler gözlenmiştir. Nöbetlerin hastalığın tanınmasında önemli olduğu, diğer çalışmalara benzer şekilde fasiobrakial distonik nöbetlerin sık olduğu, fokal nöbetler dışında insomni ve otonomik disfonksiyon gibi bulguların da olabileceği belirtilmiştir (143).

Dericioğlu tarafından psikiyatrik bulguları ve dirençli nöbetleri olan anti-LGI1 antikoru pozitif olan bir olgu literatüre sunulmuştur. Hastaya 5 gün IVIG ve 7 gün pulse steroid tedavisi verilmiş ve tedavi ile hastanın minimental puanında yükselme gözlemlendiği belirtilmiştir. LGI1 antikoru pozitif hastalarda genel olarak bilateral mezial temporal loblarda hiperintensite olabilmekle birlikte hastalığın başlangıç döneminde MRI'nın normal olabileceğinden yola çıkılarak hastalarda klinik olarak düşünülüyorsa erken dönemde bu antikoru araştırılması gerektiği belirtilmiştir (249).

Hastalarımızın hiçbirinde Caspr2 antikoru mevcut değildi. Lancaster ve arkadaşları, daha önceden VGKC antikoru ilişkili olduğu düşünülen ensefalit ve periferik sinir hipereksitabilitesi ilişkili olan 8 hastada Caspr2 antikoru tespit etmişlerdir. Hastaların 7 tanesinde ensefalopati ya da nöbet, 5 tanesinde nöropati ya da periferik sinir hipereksitabilitesi ve ayrıca 3 hastada miyasteni gravis, bulber güçsüzlük veya başlangıçta motor nöron hastalığını düşündüren bulguların olduğu belirtilerek bu hastalığı tanımanın LGI1 otoantikoru ilişkili hastalıklara göre daha karmaşık olabileceğine vurgu yapmışlardır (145).

2016 yılında ise Caspr2 otoantikoru sahip 38 hastanın yer aldığı geniş bir hasta grubunun klinik özellikleri bildirilmiştir. Bu antikoru çeşitli nörolojik tablolarla ilişkili olabileceği, sıklıkla erkekleri etkilediği, hastalarda %25 oranında relapsa yol açabileceğinden bahsedilmiştir. Hastalarda hem periferik hem SSS tutulumuna ait bulgular olup nöropatik ağrı ve serebellar fonksiyon bozukluğunun sık görülen bulgulardan olduğu ayrıca epilepsi, bilişsel fonksiyon kaybı, kilo kaybı, insomni, otonomik fonksiyon kaybı olduğu da tanımlanmıştır. Hastaların %70'inde normal beyin MRI incelemesi ve %24'ünde bilateral temporallerde intensite artışı olduğu

belirtilmiştir (149). Morvan sendromlu 29 hastayla yapılan bir diğer çalışmada bu sendromun özellikle yüksek titrede Caspr2 antikorları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (147).

Çeşitli otoimmün nörolojik hastalıkları olan bir hasta grubunda Caspr2 antikorları araştırıldığında 5 hastada bu antikor tespit edilmiştir. Antikor pozitif hastaların %80'inde temporal lob başlangıçlı fokal nöbetler olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak ön planda epilepsinin mevcudiyeti dikkati çekmiştir. Önceki çalışmaların daha çok LE ve Morvan sendromlu hastalarda yapıyor olmasının, o çalışmalarda yaygın olarak tespit edilen amnezi ve nöromiyotonin sebebini açıklayabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak da LE olmadan dahi otoimmün temelde epilepsinin var olabileceğinin bilinmesinin önemli olduğu belirtilmiştir (250).

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda beyin görüntülemesi normal olan ve AEİ tedavisine dirençli hastalarda yapılan otoantikör incelemesinde anti-VGKC antikoru pozitif hasta sayısı daha fazla olacak şekilde toplamda %16 oranında otoantikör pozitifliği elde edilmiştir. Otoantikör pozitifliği olan olgularda FK, psikiyatrik hastalık öyküsü, SE öyküsü, mental retardasyon varlığı gibi faktörler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir veriye ulaşılamamakla birlikte, incelenen bu faktörlerin yüzde olarak oranlarının otoantikör pozitif olgularda daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Ancak çalışmamızda hipotiroidi ve depresyon varlığı anti-VGKC antikoru pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastalarda BOS incelemesi yapılamamış olup bu durum bazı antikörlerin sadece BOS'da saptanabilmesi nedeniyle çalışmamız için kısıtlayıcı bir faktördür. Ek olarak çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasının da çalışma için kısıtlayıcı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; epilepsi hastalarında eğer AEİ tedavisine dirençli nöbetler görülüyorsa, kranial nörogörüntüleme incelemeleri normal olsa dahi bu hastalarda otoantikör saptanabilmektedir. Bu sebeple bu antikörlerin dirençli hastalarda incelenmesi gündeme alınabilir diye düşünmekteyiz. Böylelikle tespit edilen otoantikörlerin dirençli nöbetlerin mekanizmasının anlaşılmasında ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmesinde katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Otoantikörlerle dirençli epilepsi arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek açısından, daha geniş hasta profilinin ve sayısının yer aldığı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(s3):18-22.
2. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(7):457-567.
3. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46(6):858-77.
4. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Current opinion in neurology*. 2011;24(2):146-53.
5. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Conte M, Gallo A, Attanasio G, et al. Autoimmune epilepsy. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(3):221-5.
6. Eadie M. Epilepsy—from the Sakikku to hughlings Jackson. *Journal of Clinical Neuroscience*. 1995;2(2):156-62.
7. Masia SL, Devinsky O. Epilepsy and behavior: a brief history. *Epilepsy & Behavior*. 2000;1(1):27-36.
8. Eşkazan E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. In: Bora İ, Yeni S, N, Gürses C, editors. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 3.
9. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*. 2010;17(1):103-8.
10. Reynolds E. Todd, Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy. *The Lancet*. 2001;358(9281):575-7.
11. Fisher RS, Boas WvE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
12. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
13. Fisher RS. Redefining epilepsy. *Current opinion in neurology*. 2015;28(2):130-5.
14. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
15. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2013;380(9859):2197-223.
16. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2016;10.1212/WNL. 0000000000003509.
17. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA*. 2016;316(24):2657-68.
18. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity—the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(7):958-62.
19. M.A. D. Overview: The neurobiology of epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook Second Edition*. Volume one. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

20. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Köhling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Progress in neurobiology*. 2005;77(3):166-200.
21. Bambal G, Çakıl D, Ekici F. Epilepsi oluşum mekanizmaları. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2011;3(3):42-5.
22. Lasoń W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacological Reports*. 2013;65(4):787-801.
23. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nature neuroscience*. 2015;18(3):367-72.
24. Qian F, Tang F-R. Metabotropic glutamate receptors and interacting proteins in epileptogenesis. *Current neuropharmacology*. 2016;14(5):551-62.
25. Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacological reviews*. 2010;62(4):668-700.
26. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta neuropathologica*. 2016;131(2):211-34.
27. Herman ST. Epilepsy after brain insult targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002;59(9 suppl 5):S21-S6.
28. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1968;10:Suppl: 14-21.
29. Angeles DK. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
30. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
31. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
32. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
33. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-68.
34. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
35. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058-62.
36. Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB, Guilhoto L, Hirsch E. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. ILAE website. 2014.
37. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
38. Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special

report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):37-44.

39. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.

40. Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Perez ER, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. 2016.

41. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):919-26.

42. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Zahagun R, Rizvi S. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):829-34.

43. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.

44. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*. 2007;48(s1):3-7.

45. Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation. *Epileptology*. 2013;1(1):38-42.

46. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-9.

47. Beleza P. Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *European neurology*. 2009;62(2):65-71.

48. Sharma AK, Rani E, Waheed A, Rajput SK. Pharmacoresistant epilepsy: a current update on non-conventional pharmacological and non-pharmacological interventions. *Journal of epilepsy research*. 2015;5(1):1.

49. Stępień KM, Tomaszewski M, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. The multidrug transporter P-glycoprotein in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Pharmacological Reports*. 2012;64(5):1011-9.

50. Gidal BE. P-glycoprotein expression and pharmacoresistant epilepsy: cause or consequence? *Epilepsy Currents*. 2014;14(3):136-8.

51. Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(2):224-35.

52. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood–tissue barriers. *Trends in pharmacological sciences*. 2004;25(8):423-9.

53. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, Girardi E, Vazquez S, D'giano C. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(s5):140-9.

54. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006;129(1):18-35.

55. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(7):553-64.

56. Vreugdenhil M, Wadman WJ. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia*. 1999;40(11):1512-22.

57. Löscher W. How to explain multidrug resistance in epilepsy? *Epilepsy Currents*. 2005;5(3):107-12.
58. Schmidt D, Löscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Currents*. 2009;9(2):47-52.
59. Beck H, Yaari Y. Antiepileptogenesis, plasticity of AED targets, drug resistance, and targeting the immature brain. 2012.
60. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy currents*. 2008;8(5):127-30.
61. Szoce CE, Newton M, Wood JM, Goldstein D, Berkovic SF, O'Brien TJ, et al. Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review. *The Lancet Neurology*. 2006;5(2):189-96.
62. Pierzchala K. Pharmacoresistant epilepsy-epidemiology and current studies. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2009;44(3):285-90.
63. De Graaff L, van Schaik R, van Gelder T. A clinical approach to pharmacogenetics. *system*. 2013;5:1.
64. Özkara C, Altintas A, Yilmaz E, Eskazan E, Erkol G, Özyurt E, et al. An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. *Epilepsia*. 2002;43(3):236-9.
65. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nature reviews drug discovery*. 2013;12(10):757-76.
66. Banerjee J, Chandra SP, Kurwale N, Tripathi M. Epileptogenic networks and drug-resistant epilepsy: Present and future perspectives of epilepsy research-Utility for the epileptologist and the epilepsy surgeon. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014;17(5):134.
67. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(1):31-40.
68. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005;46(11):1724-43.
69. Kirkman NJ, Libbey JE, Wilcox KS, White HS, Fujinami RS. Innate but not adaptive immune responses contribute to behavioral seizures following viral infection. *Epilepsia*. 2010;51(3):454-64.
70. Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(s3):33-9.
71. Vanlı-Yavuz EN, Tüzün E, Baykan B. İnflamasyon ve Otoimmünitenin Epilepsi Patogenezindeki Yeri. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2015;5(9):7-14.
72. Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia*. 2011;52(s3):26-32.
73. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Currents*. 2014;14(s2):3-7.
74. Billiau AD, Wouters CH, Lagae LG. Epilepsy and the immune system: is there a link? *European Journal of Paediatric Neurology*. 2005;9(1):29-42.
75. Palace J, Lang B. Epilepsy: an autoimmune disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;69(6):711-4.
76. Khurana DS, editor *Focal Epilepsies: Immunologic and Inflammatory Mechanisms*. *Seminars in pediatric neurology*; 2014: Elsevier.

77. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Archives of neurology*. 2000;57(12):1689-92.
78. EKİZOĞLU E, BAYKAN B. İmmünoterapiye Yanıtlı Epilepsiler: Genel Klinik Özellikler, Sık Saptanan Antikorlar ve Tedavi Çalışmaları. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2016;22.
79. Carvalho KS, Walleigh DJ, Legido A, editors. Generalized epilepsies: immunologic and inflammatory mechanisms. *Seminars in pediatric neurology*; 2014: Elsevier.
80. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain and Development*. 2014;36(9):739-51.
81. KINAY D, Tektürk P. Olası İmmünolojik Mekanizmalı Epileptik Sendromlar (Rasmussen Ensefaliti, FIRES, West Sendromu, Landau-Kleffner Sendromu). 2016.
82. Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS drugs*. 2014;28(4):279-90.
83. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau–Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure*. 2014;23(2):98-104.
84. Archer JS, Warren AE, Jackson GD, Abbott DF. Conceptualizing Lennox–Gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. *Frontiers in neurology*. 2014;5.
85. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst J-P, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):82-93.
86. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection–related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65.
87. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MFL, Buompadre MC, Gonzalez M, Fortini S, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013;22(7):553-9.
88. Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, Delanoë C, Elmaleh-Bergés M, Gressens P, et al. Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome: Current understandings. *European journal of paediatric neurology*. 2012;16(5):413-21.
89. Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Sugai K, et al. Hemiconvulsion–hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2158-62.
90. Tenney JR, Schapiro MB. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2012;79(1):e1-e4.
91. Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases [mdash] connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17(3):160-74.
92. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(6):2228-33.
93. Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity—autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(5):A259-A66.
94. Vincent A, Crino PB. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(s3):12-7.
95. Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. *Epilepsy Currents*. 2013;13(2):62-8.

96. Ong M-S, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA neurology*. 2014;71(5):569-74.
97. Kürtüncü M, Altunrende B, Demir GA. Epilepsi İle İlişkili Sistemik Otoimmün Hastalıklar. 2016.
98. Aszalós Z. Neurological and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Orvosi hetilap*. 2011;152(15):597-605.
99. Tsai J-D, Lin C-L, Lin C-C, Sung F-C, Lue K-H. risk of epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus—a retrospective cohort study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:1635.
100. Liimatainen S, Peltola M, Fallah M, Kharazmi E, Haapala AM, Peltola J. The high prevalence of antiphospholipid antibodies in refractory focal epilepsy is related to recurrent seizures. *European journal of neurology*. 2009;16(1):134-41.
101. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Archives of Neurology*. 2003;60(2):164-71.
102. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *Journal of the neurological sciences*. 2004;217(2):165-8.
103. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics*. 2011;52(2):99-108.
104. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Feldt-Rasmussen U, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(5):466-76.
105. Delalande S, De Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine*. 2004;83(5):280-91.
106. Tobón GJ, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological disorders in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmune diseases*. 2012;2012.
107. Aykutlu E, Baykan B, Serdaroğlu P, Gökyiğit A, Akman-Demir G. Epileptic seizures in Behçet disease. *Epilepsia*. 2002;43(8):832-5.
108. Chroni E, Monastirli A, Polychronopoulos P, Pasmatzis E, Georgiou S, Vryzaki E, et al. Epileptic seizures as the sole manifestation of neuro-Behçet's disease: complete control under interferon-alpha treatment. *Seizure*. 2008;17(8):744-7.
109. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *Journal of neurology*. 2015;262(2):258-67.
110. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*. 2016;16(1):220.
111. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2013;42(7):507-16.
112. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;22(11):909-11.
113. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain and Development*. 2005;27(3):189-200.

114. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatric Quarterly*. 2012;83(1):91-102.
115. Akobeng AK, Miller V, Thomas AG. Epilepsy and Crohn's disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1998;26(4):458-60.
116. Toledano M, Pittock SJ, editors. *Autoimmune epilepsy. Seminars in neurology*; 2015: Thieme Medical Publishers.
117. Gaspard N. Autoimmune Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(1, Epilepsy):227-45.
118. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *The Lancet Neurology*. 2011;10(8):759-72.
119. Vincent A, Irani SR, Lang B. Potentially pathogenic autoantibodies associated with epilepsy and encephalitis in children and adults. *Epilepsia*. 2011;52(s8):8-11.
120. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(6):1028-35.
121. Quek AML, O'Toole O. Encephalitis associated with autoantibodies binding to γ -aminobutyric acid-A, γ -aminobutyric acid-B and glycine receptors: immunopathogenic mechanisms and clinical characteristics. 2016.
122. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015;57(5):431-40.
123. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(7):380-90.
124. Quek AM, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Archives of Neurology*. 2012;69(5):582-93.
125. ÇOBAN A, TÜZÜN E. Epilepsi ile İlişkili Anti-Nöronal Otoantikörler ve İlişkili Nörolojik Sendromlar. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsy Society*. 2016;22.
126. Bien CG, Bauer J. Autoimmune epilepsies. *Neurotherapeutics*. 2014;11(2):311-8.
127. Tanaka K. Recent update on autoimmune encephalitis/encephalopathy. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2015;6(1):70-82.
128. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Journal of Clinical Neurology*. 2016;12(1):1-13.
129. Moon J, Lee S-T, Shin J-W, Byun J-I, Lim J-A, Shin Y-W, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy. *Journal of neuroimmunology*. 2014;274(1):209-14.
130. Tüzün E, Bebek N, İçöz S, Durmus H, Kürtüncü M, Gürses C, et al. Amphiphysin Autoimmunity: Associated Neurological Syndromes and Tumors in The Turkish Population. *Journal of Neurological Sciences*. 2010;27(2).
131. Gastaldi M, Thouin A, Vincent A. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):147-62.
132. Sezgin M, Baykan B. Temporal Lob Epilepsisi ve Otoimmünite. 2016.

133. van Sonderen A, Schreurs M, Wirtz P, Smitt PS, Titulaer M. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(10):970-4.
134. Tuzun E. Limbic Encephalitis associated with antibodies to cell membrane antigens. *Arch Neuropsychiatry*. 2007;44:101-7.
135. Hacohen Y, Singh R, Rossi M, Lang B, Hemingway C, Lim M, et al. Clinical relevance of voltage-gated potassium channel–complex antibodies in children. *Neurology*. 2015;85(11):967-75.
136. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77(2):179-89.
137. Bera KD, Vincent A, Irani SR. Autoimmune encephalitis–antibody targets and their potential pathogenicity in immunotherapy-responsive syndromes. *Eur Neurol Rev*. 2014;9:87-92.
138. BİCAN DEMİR A, UZUN P, TAŞKAPILIOĞLU Ö, BORA İ, TÜZÜN E. Voltaj Bağımlı Potasyum Kanal Antikorlu Bir Limbik Ensefalit Olgusu. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2016;22.
139. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):776-85.
140. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016;87(14):1449-56.
141. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(46):18161-74.
142. Nobile C, Michelucci R, Andreazza S, Pasini E, Tosatto SC, Striano P. LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Human mutation*. 2009;30(4):530-6.
143. Sonderen Av, Thijs R, Coenders E, Jiskoot L, Sanchez E, de Bruijn M, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. 2016.
144. Montojo M, Petit-Pedrol M, Graus F, Dalmau J. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel-related protein complex. *Neurología (English Edition)*. 2015;30(5):295-301.
145. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*. 2011;69(2):303-11.
146. Olsen AL, Lai Y, Dalmau J, Scherer SS, Lancaster E. Caspr2 autoantibodies target multiple epitopes. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015;2(4):e127.
147. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of neurology*. 2012;72(2):241-55.
148. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;awq213.

149. Sonderen AV, Ariño H, Petit-pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Lancaster E, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. 2016.
150. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;jnnp-2011-301237.
151. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(6):383-400.
152. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091-8.
153. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(17):5866-75.
154. Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J, Martín-García E, Aguilar E, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain*. 2014;awu310.
155. Dalmau J, Tüzün E, Wu Hy, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of neurology*. 2007;61(1):25-36.
156. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):63-74.
157. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study. *Lancet neurology*. 2014;13(2):167.
158. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2015;39(1):19-23.
159. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of neurology*. 2009;66(1):11-8.
160. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):850-6. e2.
161. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The neurologist*. 2007;13(5):261-71.
162. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094-100.
163. Wang J, Wang K, Wu D, Liang H, Zheng X, Luo B. Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *Journal of the neurological sciences*. 2015;353(1):81-3.
164. Common E. Otoimmün Ensefalit ve Paraneoplastik Nörolojik Sendromlarda Sık Karşılaşılan EEG Özellikleri. 2016.

165. Bush LM, Silva C, Jurcik Y, Perez MT. Ovarian Teratoma–Associated Anti–N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoimmune Encephalitis: A Case Report. *Laboratory Medicine*. 2013;44(3):271-7.
166. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007;3(5):291-6.
167. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133(6):1655-67.
168. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-65.
169. Sprengel R. Role of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Cell and tissue research*. 2006;326(2):447-55.
170. Wei Y-C, Liu C-H, Lin J-J, Lin K-J, Huang K-L, Lee T-H, et al. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *Journal of neuroimmunology*. 2013;261(1):129-33.
171. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of neurology*. 2009;65(4):424-34.
172. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015;84(24):2403-12.
173. Graus F, Boronat A, Xifro X, Boix M, Svigelj V, Garcia A, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010;74(10):857-9.
174. Mantegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *Journal of neuroimmunology*. 2002;131(1):179-85.
175. Ohkawa T, Satake SI, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, et al. Identification and characterization of GABAA receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *The Journal of Neuroscience*. 2014;34(24):8151-63.
176. Petit-Pedrol M, Armangué T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2014;13(3):276-86.
177. Benarroch EE. GABAB receptors Structure, functions, and clinical implications. *Neurology*. 2012;78(8):578-84.
178. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):67-76.
179. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD–associated neurologic disorders. *Neurology*. 2011;76(9):795-800.

180. Benarroch EE. Glycine and its synaptic interactions Functional and clinical implications. *Neurology*. 2011;77(7):677-83.
181. Gold M, Pul R, Bach JP, Stangel M, Dodel R. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunological reviews*. 2012;248(1):68-86.
182. Papadopoulou A, Samuels TL, Dassanayake A, Spring C, Willers J, Uncles DR. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: anesthesia and glycine receptor antibodies. *A&A Case Reports*. 2014;2(7):81-2.
183. Waldvogel H, Baer K, Eady E, Allen K, Gilbert R, Mohler H, et al. Differential localization of γ -aminobutyric acid type a and glycine receptor subunits and gephyrin in the human pons, medulla oblongata and uppermost cervical segment of the spinal cord: An immunohistochemical study. *Journal of Comparative Neurology*. 2010;518(3):305-28.
184. Legendre P. The glycinergic inhibitory synapse. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2001;58(5-6):760-93.
185. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*. 2014;137(8):2178-92.
186. Ferraguti F, Shigemoto R. Metabotropic glutamate receptors. *Cell and tissue research*. 2006;326(2):483-504.
187. Pin J-P, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*. 1995;34(1):1-26.
188. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer M, Boulos M, Weaver S, Antoine J-C, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011;77(18):1698-701.
189. Mat A, Adler H, Merwick A, Chadwick G, Gullo G, Dalmau JO, et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*. 2013;80(14):1349-50.
190. Prüss H, Rothkirch M, Kopp U, Hamer HM, Hagge M, Sterzer P, et al. Limbic encephalitis with mGluR5 antibodies and immunotherapy-responsive prosopagnosia. *Neurology*. 2014;83(15):1384-6.
191. Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, Smitt PS, Renoux C, Cavillon G, et al. Metabotropic Glutamate Receptor Type 1 Autoantibody–Associated Cerebellitis: A Primary Autoimmune Disease? *Archives of Neurology*. 2010;67(5):627-30.
192. Vincent A, Lang B, Kleopa KA. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron*. 2006;52(1):123-38.
193. Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, Lang B, Vincent A, Volynski KE, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via P/Q Ca²⁺ channels. *Neurology*. 2015;84(6):575-9.
194. Vernino S. Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics*. 2007;4(2):305-14.
195. Striessnig J. Voltage-gated calcium channels—from basic mechanisms to disease. *The Journal of physiology*. 2016;594(20):5817-21.
196. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(14):970-6.
197. Cherian A, Thomas SV. Status epilepticus. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(3):140.

198. Hocker SE. Status epilepticus. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015;21(5, Neurocritical Care):1362-83.
199. Manno EM. Status epilepticus: current treatment strategies. *The Neurohospitalist*. 2011;1(1):23-31.
200. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
201. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology*. 2015;14(6):615-24.
202. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *The Lancet Neurology*. 2011;10(10):922-30.
203. Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, Dalmau J, Rossetti AO. Status epilepticus of inflammatory etiology A cohort study. *Neurology*. 2015;85(5):464-70.
204. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Kang CC, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604-13.
205. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(s6):46-9.
206. Dalmau J. Status epilepticus due to paraneoplastic and nonparaneoplastic encephalitides. *Epilepsia*. 2009;50(s12):58-60.
207. Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*. 2014;82(18):1578-86.
208. Iorio R, Assenza G, Tombini M, Colicchio G, Della Marca G, Benvenga A, et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *European journal of neurology*. 2015;22(1):70-8.
209. Byun J-I, Lee S-T, Jung K-H, Sunwoo J-S, Moon J, Lim J-A, et al. Effect of Immunotherapy on Seizure Outcome in Patients with Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Registry Study. *PloS one*. 2016;11(1):e0146455.
210. Bien CG. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia*. 2013;54(s2):48-55.
211. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, Freeman M, Chen K, Ding K, et al. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. *JAMA neurology*. 2017.
212. Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *The Lancet Neurology*. 2016;15(4):420-33.
213. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;73(6):643-7.
214. Barkovich A, Berkovic S, Cascino GD, Chiron C, Duncan J, Gadian D, et al. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(11):1255-6.
215. Woermann FG, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009;15(1):40-9.

216. Craven I, Griffiths P, Bhattacharyya D, Grunewald R, Hodgson T, Connolly D, et al. 3.0 T MRI of 2000 consecutive patients with localisation-related epilepsy. *The British journal of radiology*. 2014.
217. Coan A, Kubota B, Bergo F, Campos B, Cendes F. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(1):77-83.
218. Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, et al. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191(3):890-5.
219. Ekizoglu E, Tuzun E, Woodhall M, Lang B, Jacobson L, Icoz S, et al. Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2014;55(3):414-22.
220. Kwan P, Sills GJ, Kelly K, Butler E, Brodie MJ. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in controlled and uncontrolled epilepsy: a pilot study. *Epilepsy research*. 2000;42(2):191-5.
221. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology*. 2005;65(11):1730-6.
222. Majoie HM, de Baets M, Renier W, Lang B, Vincent A. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy research*. 2006;71(2):135-41.
223. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*. 2006;48(6):380-6.
224. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: a study on 233 patients. *Journal of neuroimmunology*. 2009;211(1):120-3.
225. Baysal-Kirac L, Tuzun E, Erdag E, Ulusoy C, Vanli-Yavuz EN, Ekizoglu E, et al. Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings. *Journal of neurology*. 2016;263(3):455-66.
226. Kotsenas AL, Watson R, Pittock SJ, Britton JW, Hoyer S, Quek A, et al. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(1):84-9.
227. Lilleker JB, Jones MS, Mohanraj R. VGKC complex antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*. 2013;22(9):776-9.
228. Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, Vincent A, Schott JM. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;jnnp-2013-305218.
229. van Sonderen A, Schreurs MW, De Bruijn MA, Boukhrissi S, Nagtzaam MM, Hulsboom ES, et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology*. 2016;86(18):1692-9.
230. O'Sullivan B, Steele T, Ellul M, Kirby E, Duale A, Kier G, et al. When should we test for voltage-gated potassium channel complex antibodies? A retrospective case control study. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;33:198-204.
231. Tan K, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology*. 2008;70(20):1883-90.

232. Jammoul A, Shayya L, Mente K, Li J, Rae-Grant A, Li Y. Clinical utility of seropositive voltage-gated potassium channel–complex antibody. *Neurology: Clinical Practice*. 2016;6(5):409-18.
233. Barajas RF, Eric Collins D, Cha S, Geschwind MD. Adult-onset drug-refractory seizure disorder associated with anti–voltage-gated potassium-channel antibody. *Epilepsia*. 2010;51(3):473-7.
234. Bien C, Urbach H, Schramm J, Soeder B, Becker A, Voltz R, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2007;69(12):1236-44.
235. Falip M, Carreno M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *European journal of neurology*. 2012;19(6):827-33.
236. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*. 2000;55(1):46-50.
237. Sokol DK, McIntyre J, Wagenknecht D, Dropcho E, Patel H, Salanova V, et al. Antiphospholipid and glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with focal epilepsy. *Neurology*. 2004;62(3):517-8.
238. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2010;67(4):470-8.
239. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, Fallah M, Kharazmi E, Haapala AM, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):760-7.
240. Aykutlu E, Baykan B, Gürses C, Gokyigit A, Saruhan-Direskeneli G. No association of anti-GM1 and anti-GAD antibodies with juvenile myoclonic epilepsy: a pilot study. *Seizure*. 2005;14(5):362-6.
241. Vanli-Yavuz EN, Erdag E, Tuzun E, Ekizoglu E, Baysal-Kirac L, Ulusoy C, et al. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016;87(7):684-92.
242. Ramanathan S, Bleasel A, Parratt J, Orr C, Dale RC, Vincent A, et al. Characterisation of a syndrome of autoimmune adult onset focal epilepsy and encephalitis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(7):1169-75.
243. Dubey D, Samudra N, Gupta P, Agostini M, Ding K, Van Ness PC, et al. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure*. 2015;29:143-7.
244. Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, Rossi JE, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Archives of Neurology*. 2009;66(4):458-64.
245. Albert DV, Pluto CP, Weber A, Vidaurre J, Barbar-Smiley F, Aziz RA, et al. Utility of neurodiagnostic studies in the diagnosis of autoimmune encephalitis in children. *Pediatric neurology*. 2016;55:37-45.
246. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013;81(17):1500-6.
247. Shin Y-W, Lee S-T, Shin J-W, Moon J, Lim J-A, Byun J-I, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Journal of neuroimmunology*. 2013;265(1):75-81.

248. Kim TJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Anti-LGI1 Encephalitis is Associated with Unique HLA Subtypes. *Annals of Neurology*. 2016.
249. DERİCİOĞLU N. Sık ve Dirençli Nöbetlerle İzlenen Anti-LGI1 İlişkili Otoimmün Limbik Ensefalit Hastası. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2016;22.
250. Sunwoo J-S, Lee S-T, Byun J-I, Moon J, Shin J-W, Jeong D-E, et al. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies. *Journal of neuroimmunology*. 2015;281:17-22.

