

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EPİLEPTİK HASTALARDA EPİLEPTİK NÖBET SONRASI
POSTİKTAL VE İTERİKTAL DÖNEMDEKİ SERUM NÖRON
SPESİFİK ENOLAZ VE S100B PROTEİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Emrah ÖZDEN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent MÜNGEN**

**ELAZİĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Bülent MÜNGEN olmak üzere, Prof. Dr. Serpil BULUT'a, Doç. Dr. M. Said BERİLGEN'e, Yrd. Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR'e EEG laboratuvarındaki yardımlarından dolayı Yeşim İPEK'e, tezimin istatistik ve laboratuvar aşamasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Süleyman S. KOCA'ya, Yrd. Doç. Dr. Dilara KAMAN'a, tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümde görevli tüm personele teşekkür eder; şükranlarımı sunarım.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen, yetişmem için büyük emek sarfeden başta annem ve babam olmak üzere sevgili aileme, yaşattıkları mutluluktan dolayı doğacak oğluma ve eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Epileptik hastalarda epileptik nöbetlerin nöronal hasara yol açıp açmadığı tartışmalıdır. Bizim çalışmamızın amacı; 30 epilepsi hastasının epileptik nöbetlerine bağlı olarak nöronal hasar gelişip gelişmediğini, geliyorsa hangi tip nöbetlere bağlı olarak geliştiğini, nöronal hasarın markırları olan Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve S100B düzeylerinin postiktal ve interiktal dönemlerde serumda ölçümlerini yaparak 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

Hastaların; 20'sinde jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN), yedisinde kompleks parsiyel nöbet (KPN), ikisinde basit parsiyel nöbet (BPN) ve birinde myoklonik nöbet (MN) mevcuttu.

Tüm hastaların postiktal ve interiktal dönemdeki serum NSE düzeyi ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tüm hastaların postiktal dönem serum S100B değerleri, kontrol grubu ve interiktal dönem değerlerinden anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Bu bulgu epileptik nöbetler sonrası hastalarda nöronal hasar geliştiğini gösterdi. Keza bu bulgu postiktal dönem serum S100B düzeyi tayininin epileptik nöbetlerin epileptik olmayan nöbetlerden ayırımında yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Hastalar nöbet tiplerine göre gruplandırıldığında; JTKN'i olan hastaların postiktal dönem S100B değerleri kontrol grubundakinden anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Diğer nöbet tiplerinin postiktal dönem S100B değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$). KPN'i olan hastaların postiktal dönem S100B değerleri kontrol grubundan daha yüksek idi. Ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu bulgular JTKN'lerin diğer nöbetlere kıyasla en fazla nöronal hasara yol açtığını gösterdi.

Sonuç olarak epileptik ve özellikle JTKN'lere bağlı nöronal hasar gelişmekte olup postiktal dönemdeki S100B düzeyleri tayini nöronal hasarın belirlenmesinde yardımcı bir markır olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, NSE, S100B

ABSTRACT

ASSESSMENTS OF SERUM NEURON SPECIFIC ENOLASE AND S100B PROTEIN LEVELS AT POSTICTAL AND INTERICTAL PERIOD AFTER EPILEPTIC SEIZURE IN EPILEPTIC PATIENTS

There is a controversy about whether epileptic seizures lead to neuronal damage in patients with epileptic disorder or not. The aim of the present study is to determine if epileptic seizures cause neuronal damage in 30 patients with epileptic disorders; if yes, which kind of seizures cause such damage and to compare these patients among 30 healthy volunteers by measuring serum levels of NSE and SB100B, neuronal damage markers, at postictal and interictal period.

There was generalized tonic clonic seizure (GTCS) in 20 of the patients, whereas there was complex partial seizure (CPS) in seven, simple partial seizure (SPS) in two and myoclonic seizure (MS) in one patients.

No significant difference was found in NSE measurements at postictal and interictal period among all the patients when it was compared with the control group ($p > 0.05$). Postictal serum S100B levels of all patients were significantly higher than those in control group and interictal levels ($P < 0.001$). This finding showed development of neuronal damage after epileptic seizures. It is also suggested that postictal serum S100B levels should be useful to distinguish epileptic and non-epileptic seizures. When patients were stratified according to seizure types; in patients with GTCS postictal S100B levels were significantly higher than controls ($p < 0.001$). Postictal S100B levels were also significantly higher than controls in other seizure types ($p < 0.01$). In patients with CPS, postictal S100B values were higher than controls, but the difference between them was not significant ($p > 0.05$). This finding showed that GTCS cause the most neuronal damage when compared with other seizure types.

In conclusion, epileptic seizures, particularly GTCS, lead to neuronal damage and postictal S100B measurements can help to determine of neuronal damage as an adjunct marker.

Keywords: Epilepsy, NSE, S100B

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Epilepsi	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.3. Etyoloji	3
1.1.4. Patogenez	4
1.1.5. Epilepsi ve Genetik	4
1.1.6. Epilepsilerin sınıflandırılması	4
1.1.6.1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması	5
1.1.6.2. Epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması	8
1.1.7. Tanı	11
1.1.8. Tedavi	12
1.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)	17
1.3. S100B proteini	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3. BULGULAR	23
3.1. S100B sonuçlarının değerlendirilmesi	23
3.2. NSE sonuçlarının değerlendirilmesi	24
3.3. Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine ve kontrol grubuna göre S100B ve NSE sonuçlarının değerlendirilmesi	25
4. TARTIŞMA	28
5. KAYNAKLAR	34
6. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması	10
Tablo 2. ILAE' nin epileptik sendromlar sınıflandırması	11
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları	23
Tablo 4. Epileptik hastaların postiktal ve interiktal dönemleri ile kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri	24
Tablo 5. Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre postiktal ve interiktal dönem serum S100B ve NSE düzeyleri	26

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının serum S100B düzeyleri	24
Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarının serum NSE düzeyleri	25

KISALTMALAR LİSTESİ

APUD	: Amin precursor uptake and decarboxylation
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPN	: Basit parsiyel nöbet
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: γ -aminobütirik asit
ICEES	: International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması)
ILAE	: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Kurumu)
JTKN	: Jeneralize tonik klonik nöbet
KPN	: Kompleks parsiyel nöbet
LP	: Lomber ponksiyon
MN	: Myoklonik nöbet
MRG	: Manyetik Resonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NNE	: Nonnöronal enolaz
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz

1. GİRİŞ

Epileptik nöbetler beyindeki nöronların anormal ve aşırı deşarjına bağılı olarak ortaya çıkan ve klinik olarak bilişsel, duyusal, otonomik, motor, psikişik belirtilerle şekillenen ani ve geçici anormal bir durumdur (1, 2). Epileptik nöbetler altta yatan herhangi bir hastalığın semptom ve bulgusu olarak ortaya çıkabilirler. Ayrıca ara ara ortaya çıkan epileptik nöbetlerle şekillenen ve altta yatan belli bir nedenin olmadığı klinik tablolar epilepsi hastalığı olarak adlandırılmaktadır.

Nöron Spesifik Enolaz (NSE), glikolitik enzim 2-fosfo-D-gliserat hidrolazın bir izomeridir (3). NSE beyin için özgül proteinlerden biri olup, glikolitik yolda 2-fosfogliseratın fosfoenolpurivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beyin total çözülebilir proteininin % 0.4-4'ünü oluşturur (4, 5). Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) NSE 'ın rolü tam olarak açıklanamamıştır; ancak nöroprotektif rol aldığı düşünölmektedir. MSS oluşumunda hücre zarı yapılarının formasyonunda ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca nöronal membran uyarılmasında da rol almaktadır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda doku hasarı sonrası 48 saatlik bir yarılanma ömrü ile artar. NSE santral sinir sistemi hücrelerinde, eriyebilen proteinlerde ortalama % 1.5 kadar yüksek oranlarda bulunduğundan, iskemik ve nekrotik hasarlarda en önce ve hasarla orantılı olarak salınan bir enzimdir (6).

S100, 10-12 kDa'lık, düşük moleköl ağırlıklı asidik proteinler olarak tanımlanmış kalsiyum bağılayıcı bir proteindir. Adlandırılmaları nötral pH'da amonyum sülfat çözeltisi içinde % 100 oranında çözünmelerinden ileri gelmektedir. S100A ve S100B diye bilinen iki önemli bileşeni vardır. S100A iskelet kasları, myokard, akciğer, karaciğer, böbrekler ve pankreasta geniş dağılım göstermektedir. S100B santral sinir sisteminde özellikle astrositler, oligodendrositler ve ependim hücreleri için spesifiktir (7). S100B, beyin total proteinlerinin yaklaşık % 0,2'sini oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar, serebral tümörler, serebral travmalar ve serebrovasküler hastalıklarda BOS'ta ve serumda S100B protein konsantrasyonunun yükseldiğı saptanmıştır. Keza hayvan modellerinde travmatik veya fokal kanamaya bağılı beyin hasarının ardından

S100B'nin serebrospinal sıvıda hızlı bir şekilde artışı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda beyindeki lezyona ait klinik ve radyolojik bulgularla S100 düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir (8-10).

Status epileptikus tablosundaki hastalarda status epileptikusun süresi ile orantılı olarak beyinde nöronal hasar gelişmektedir. Epileptik nöbet geçiren hastalarda da beyinde nöronal hasar geliştiği iddia edilmiştir. Epileptik hastalarda epileptik nöbet sonrası postiktal (nöbetten sonraki ilk 2 saat içinde) ve interiktal (en son nöbetten en az 72 saat sonra) dönemlerdeki NSE ve S100B protein düzeylerinin serum ve BOS'ında değerlendirilmesi ile ilgili değişik çalışmalara literatürde rastlamaktayız (11-13). Bu çalışmalar sınırlı sayıda olup epileptik nöbet sonrası serum NSE ve S100B protein düzeylerinin artıp artmadığı konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Yukarıdaki bilgiler ışığında bu çalışmada epileptik hastalarda epileptik nöbetlere bağlı olarak nöronal hasar gelişip gelişmediğini, geliyorsa hangi tip nöbetlere bağlı olarak geliştiğini, nöronal hasarın göstergesi olan NSE ve S100B protein düzeylerinin postiktal ve interiktal dönemlerde serumda ölçümlerini yaparak tespit etmeyi amaçladık.

1.1. Epilepsi

1.1.1. Tanım

Epileptik nöbetler beyindeki nöronların aşırı deşarjına bağlı olarak ortaya çıkan ve klinik olarak bilişsel, duyuşsal, otonomik, motor, psişik belirtilerle şekillenen ani ve geçici anormal bir durumdur (1, 2). Epilepsi ve nöbet farklı bozukluklar olup bu terimler birbirleri yerine kullanılmamalıdır. Nöbet bir semptom, epilepsi ise tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; epilepsi, beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş nöronların, tekrarlayıcı, anormal boşalmaları sonucu görülen, ani ve geçici, motor, duyuşsal, otonomik ve psişik doğada klinikle kendini gösteren beynin tamamı ya da bir bölümünün işlev bozukluğu olarak tanımlanmış bir durumdur (14).

1.1.2. Epidemiyoloji

Aktif epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 4-10/10000, gelişmekte olan ülkelerde 57/10000 olarak tespit edilmiştir. Epilepsi gelişmekte olan ülkelerde,

gelişmiş ülkelerden daha sık görülür. Epilepsi insidansı gelişmiş ülkelerde 40-70/100000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 100-190/100000'e çıkmaktadır (15).

Toplumun yaklaşık % 1-5'i hayatlarının herhangi bir döneminde en az bir kez nöbet geçirirler. Epilepsi sıklığı yenidoğan döneminde en yüksek olup erişkin dönemlerde sıklığı azalmakta ve yaşlılık döneminde yeniden yükselmektedir (1, 16). Tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülür. Erkekler ve kadınlar arasında genellikle eşit sıklıktadır (17).

1.1.3. Etiyoloji

Serebral nöronlarda yapısal veya fonksiyonel değişiklik yapan durumlar epilepsiye zemin hazırlar. Nöbetlerin önemli bir kısmına neden olan serebral korteks disfonksiyonudur ancak bu disfonksiyona neden olan patojenik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Epilepsi etyolojik olarak idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olmak üzere üçe ayrılır. Epileptik hastaların %50'sinde nöbetlere sebep olabilecek herhangi bir neden bulunamaz ve bu hastalar idiyopatik epilepsi grubunu oluştururlar.

İdiyopatik veya primer epilepsiler altta yatan etyolojik bir nedenin bulunmadığı genellikle genetik kökenli olduğu düşünülen epilepsilerdir. Yapısal bir anomali olmadan nörotransmisyonadaki bir anormallik sonucu olduğu sanılmaktadır. Primer jeneralize epilepsilerin çoğu ve çocukluk çağının iyi huylu epilepsileri idiyopatik epilepsiler içine girer (18).

Semptomatik veya sekonder epilepsiler yapısal bir beyin lezyonuna sekonder olan epilepsilerdir. Beyin travması, hidrocefali, ensefalit ve neoplazi gibi durumlar yapısal hasara neden olan potansiyel nedenlerdir. Doğum travmaları, konjenital malformasyonlar, beyin damar hastalıkları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, dejeneratif demiyelinizan hastalıklar, metabolik, endokrin bozukluklar, intoksikasyonlar, akut ateş, kafa travmaları gibi çeşitli etyolojik faktörler de semptomatik epilepsiye neden olur (18).

Kriptojenik epilepsi altta yatan etyolojik bir faktörün düşünüldüğü ancak bunun saptanamadığı epilepsilerdir. Şu an için etyolojisi bilinmeyen semptomatik epilepsiler olarak kabul edilirler. Parsiyel epilepsilerin çoğunluğu bu grup içinde yer alırlar.

1.1.4. Patogenez

Epileptogenezin oluşumuna çok sayıda faktör katkıda bulunmaktadır. Bunlar intrasellüler, intrinsik membran ve ekstrasellüler mekanizmalar olarak gruplandırılabilir. Prince ve Connors (19) yaptıkları bir hayvan deneyinde üç anahtar unsurun epileptogenezin oluşumu için gerekli olan hipereksitabilitenin meydana gelmesine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Bunlar pacemaker nöron membranlarının intrinsik burst deşarj oluşturma yetenekleri, γ -aminobütirik asit (GABA) inhibisyonunun azalması ve rekürren eksitator şebekede sinaptik eksitasyonların artmasıdır.

Epilepsinin kortikal ve subkortikal nöronlarda ortaya çıkan paroksizmal deşarjlara bağlı olduğu bilindiği halde, deşarjı başlatan neden tam olarak saptanamamıştır. Hayvan deneylerinde kullanılan talamokortikal modeller, subkortikal yapıların, özellikle de talamusun jeneralize epilepsilerin patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (20).

Nöronal membranda iyon transportu ya da iyon kanallarının yapısındaki defekt, inhibitör görevi gören GABA'nın fonksiyonundaki yetersizlik, eksitator etkide artış, eksitator ve inhibitör fonksiyonları düzenleyen sistemdeki bozukluklar epilepsi patogenezini açıklamada en çok kabul edilen teorilerdir (21).

1.1.5. Epilepsi ve Genetik

Epilepside genetiğin rolü son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır. Epilepsili hastaların yaklaşık % 40'nın etyolojisinde genetik faktörlerden söz edilmektedir. Juvenil myoklonik epilepside kromozom 6p ve 15q gen lokusları gösterilmiştir. Familial temporal lob epilepsisi, otozomal dominant geçişli olup kromozom 10q24 lokusunda haritalanmıştır. Fatal progresif myoklonik epilepside ise 21. kromozomun uzun kolunda anormal gen lokusları gösterilmiştir (1).

1.1.6. Epilepsilerin sınıflandırılması

Değişik amaçlar nedeniyle çok çeşitli sınıflaması yapılan epilepsinin günümüzde en sık kullanılan sınıflama sistemi Uluslararası Epilepsi ile Savaş Kurumu'nun (International League Against Epilepsy) (ILAE) yapmış olduğu sınıflamadır. Bu sınıflama ilk olarak 1964 (22) yılında yapılmış ve 1981 (23) yılında klinisyenler arası iletişimi kolaylaştıracak bir şekilde revize edilmiştir. Bu sınıflama (Tablo 1) nöbetlerin klinik tiplerine ve eşlik eden iktal ve interiktal

elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre yapılmış ve anatomik, fizyolojik ve patolojik mekanizmalar göz önüne alınmamıştır. Ancak epilepsi bir hastada birden çok nöbet tipiyle ortaya çıkabilmekte ve tedaviye yanıt hastalarda farklı olabilmektedir. Bu nedenlerle ve 1981'de yapılan sınıflamanın bazı epilepsi sendromlarını kapsamaması nedeniyle, ILAE 1989 yılında epileptik sendromlarında yer aldığı Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes) (ICEES) adı altında yeni bir sınıflama (Tablo 2) daha yapmıştır (24).

1.1.6.1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

ILAE epileptik nöbetleri klinik ve EEG özelliklerine göre sınıflandırmıştır (Tablo 1). Epileptik nöbetler jeneralize ve parsiyel nöbetler olarak ikiye ayrılmıştır. Serebral korteksin bir bölgesine sınırlı nöronların aktivasyonu sonucu oluşan nöbetler parsiyel nöbetler olarak adlandırılırlar. Her iki hemisferden aynı anda simetrik olarak başlayan ve tüm serebral kortekse yayılan nöbetler ise jeneralize nöbetler olarak adlandırılırlar. Jeneralize nöbetlerde bilinç bozulabilir ve bu bozukluk ilk bulgu olabilir. İktal EEG bulguları başlangıçta bilateraldir ve muhtemelen tüm hemisferi kaplayan nöronal deşarjı yansıtmaktadır (23).

Parsiyel Nöbetler: Serebral korteksin bir bölgesine sınırlı olan nöronların aktivasyonu sonucu oluşan nöbetlerdir. Parsiyel nöbetler bilinç kaybının eşlik edip etmemesine ve jeneralize konvülsiyona ilerleyip ilerlememesine göre sınıflandırılır. Parsiyel nöbetler bilinç bozukluğunun eşlik etmediği basit parsiyel nöbetler, bilinç bozukluğunun eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbetler ve jeneralize nöbetlere ilerleyen sekonder jeneralize nöbetler olmak üzere ayrılırlar (25). Erişkinlerin yaklaşık olarak % 75'inde nöbetler parsiyel başlangıçlıdır ve bunların da çoğunu kompleks parsiyel nöbetler oluşturur (26).

Parsiyel nöbetler klinik olarak beyinde köken aldığı yere göre motor, duysal, otonomik ya da psişik belirtilerle karakterizedir. En sık rastlanan basit parsiyel nöbetler duysal ve motor bulgulu olanlardır. Motor nöbetlerde nöbetin orjin aldığı motor bölgeye bağlı olarak vücudun herhangi bir kısmı etkilenebilir. Bu nöbetler başladığı bölgede tamamiyle fokal kalabileceği gibi (fokal motor nöbet) başladığı kortikal alanda tek yönlü ilerleme ile beden yarısının her parçasına yayılarak jacksonian nöbete dönüşebilir. Bir başka motor nöbet başın bir yana düşmesi ile karakterize versif nöbettir. Bazen konuşmanın aniden durması ve distonik postür

olarak da görülebilir. Fokal motor nöbet aktivitesini takiben etkilenen bölgede paraliziler olabilir. Bu durum Todd paralizi olarak bilinir ve dakikalarla saatler arası sürebilir (27).

Somatosensoriyel ya da özel duyuusal belirtilerle seyreden nöbetler korteksin somatosensör bölgelerinden kaynaklanır ve belirtiler genellikle karıncalanma veya hissizlik olarak tanımlanır. Bazen proprioepsiyon veya uzaysal algılamada bozukluk oluşabilir. Motor nöbetlerde olduğu gibi ilerleyebilir ve yayılarak kompleks parsiyel veya jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşebilir. Somatosensoriyel nöbetler bazen ışık çakmaları ve vizüel halüsinasyonlar şeklinde vizüel nöbetler ile karakterize olabilir. Vizüel nöbetler gibi işitsel ve koku halüsinasyonları da görülebilir. İşitsel halüsinasyonlar bazen müzik duymaya kadar ulaşabilir. Koku halüsinasyonları ise daha çok kötü kokular algılama şeklinde gözükür. Tat duyusu ile ilgili nöbetler ise hem güzel hem de tiksindirici tatlar ile görülebilmektedir. Bu tür nöbetlerde daha çok metalik tat tariflenmektedir.

Otonomik belirtilerle seyreden nöbetlerde terleme, yüzde kızarma, kan basıncı değişiklikleri, solukluk, epigastrik duyular ve pupil değişiklikleri olabilir.

Psşik belirtili nöbetler bilinç bozukluğu olmaksızın yüksek kortikal fonksiyonlarda geçici bir aksama biçimindedir. Bu nöbetler affektif belirtiler, ilüzyonlar, halüsinasyonlar, disfazik ve kognitif belirtilerden oluşur. Bellek bozuklukları ya da korku, saldırganlık ve sinirlenme şeklinde affektif semptomlar belirir. Sinirlenme tahrik olmadan ortaya çıkar ve hızlı bir şekilde hafifler. Makropsia, mikropsia, mikroakuzi, makroakuzi ve depersonilizasyon gibi illüzyonlar da görülebilir. Bellek bozukluklarının olduğu durumların kompleks parsiyel nöbetlerden ayırımı zor olabilir (27).

Kompleks parsiyel nöbetleri, basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özellik bilinç kaybının olmasıdır. Kompleks parsiyel nöbetler basit parsiyel nöbetleri takiben veya başlangıçta bilinç kaybı ile birlikte oluşabilir. Nöbet esnasında dış uyaranlara cevap veremezler. Özellikle temporal lobtan ve daha az sıklıkla da frontal, parietal ve oksipital lobtan kaynaklanırlar. Epigastik duyum hissi şeklindeki otonomik auralar, ağız şapırdatma, çiğneme, yutkunma gibi yeme otomatizmaları; emosyonel durumu gösteren (özellikle korku) mimik otomatizmaları; sürtünme, kaşınma, düğme ilikleme, cep karıştırma, eşyaların yerini değiştirme gibi amaçsız

veya karmaşık hareket otomatizmaları; yürüme otomatizmaları ve çeşitli sesler, cümleler gibi verbal otomatizmalar şeklinde görülebilir (27). Nöbetin başladığı hemisferin karşı tarafındaki kolda distonik postür sık görülen bir bulgudur. Nöbetler kısa sürelidir, postiktal konfüzyon ve amnezi görülür.

Jeneralize nöbetler: Jeneralize nöbetler nöbetin başlangıcından itibaren tüm korteksin tutulumu ile karakterizedir. Nöbet esnasında yapılan EEG paternleri en başından itibaren her iki hemisferde izlenir ve muhtemelen her iki hemisferi kaplayan nöronal deşarjın bulgusudur (23). Jeneralize nöbetler konvulzif veya non-konvulzif olabilir.

Altı alt gruba ayrılmıştır:

Absans nöbetler: Belirgin motor manifestasyonlar olmaksızın, kısa süreli bilinç kaybıyla seyreden jeneralize nöbetlerdir. Başlangıcı ve sonu anidir. Birkaç saniye ile yarım dakika arası süren ve bilinç kaybıyla seyreden nöbetlerdir. Daha çok çocuklarda görülür. EEG’de normal zemin aktivitesi üzerinde düzenli ve yüksek amplitüdü, bilateral senkron ve simetrik 3 Hz’lik diken-dalgalar görülür. Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetler basit absans nöbetlerdir. Bilinç kaybı ile beraber klonik, tonik, atonik ve otonomik belirtiler de görülebilir. Bu tip nöbetler ise atipik absans nöbetlerdir. EEG’leri farklı özellik gösterirler ve nöbetler daha uzun süreli, başlangıcı ve sonu belirsizdir.

Myoklonik nöbetler: Ani başlayan, jeneralize veya yüz, gövde ve bir ya da daha fazla ekstremitayla sınırlı bazen de belirli kas gruplarında oluşan kısa süreli şok benzeri kontraksiyonlarla karakterizedir. Daha çok uyumaya yakın veya uykudan uyanma esnasında meydana gelirler (27). Genellikle her iki üst ekstremitede görülmekle beraber nadiren tek taraflı da olabilir. Şiddetli olduğunda hasta elindeki nesneyi düşürebilir. Çok kısa süreli olduğunda bilinç kaybı görülmeyebilir (1).

Tonik nöbetler: Ekstremitelerde gergin bir pozisyona neden olan güçlü, rijit kontraksiyonlarla karakterize nöbetlerdir. Genellikle gözlerdeki deviasyon ve başın bir tarafa deviasyonu ile tüm vücudun rotasyonu gözlenir. Bu nedenle hastalar bazen kendi etraflarında dönerler (iki kez veya daha fazla). Spazm nedeniyle solunum inhibe olursa kısa süreli siyanoz gelişir. Gözler kapalı veya açık olabilir. Spazm devam ederse pupiller dilate olur (27).

Klonik nöbetler: Jeneralize, asimetrik, düzensiz klonik kasılmalarla seyreder, nadir görülür ve postiktal konfüzyon kısa sürer (28).

Tonik-klonik nöbetler: En sık görülen jeneralize nöbet tipidir (29). Grand Mal olarak ta isimlendirilir. Kısa bir tonik kasılmanın ardından klonik kasılmalar ve

sonrasında postiktal konfüzyon görülür. Nöbet esnasında siyanoz, dil ısırma ve idrargaita inkontinansı görülebilir.

Atonik nöbetler: Kas tonusundaki ani azalma ile karakterizedir. Sadece başın düşmesi ile karakterize boyun kaslarındaki tonus kaybı şeklinde görülebilir. Bir ekstremitenin veya tüm vücut kaslarının ani tonus kaybı da olabilir. Bu nöbet atakları çok kısa süreli olursa drop atak denir. Bilinç kaybı görülebilir ve oldukça kısa sürelidir. Kaslardaki tonus kaybına bağlı olarak yaralanmalar meydana gelebilir (27).

Sınıflandırılmayan nöbetler yetersiz ya da eksik bilgi nedeniyle sınıflandırılmamış veya şimdiye kadar tanımlanan kategorilere uymayan tüm nöbetleri içerir. Ritmik göz hareketleri, çiğneme, pedal çevirme, yüzme hareketleri, korku ve apne gibi infantlarda izlenen pek çok nöbet bu gruba girer (16).

1.1.6.2. Epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması

Epilepsi bir hastada birden fazla nöbet tipi ile ortaya çıkabileceği gibi, nöbetlerin tedaviye cevabı hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Bu yüzden nöbet tipinden başka kriterler içeren epilepsi sınıflamasına gereksinim duyulmuştur. Bu amaçla ICEES tarafından yapılan sınıflamada (24) nöbetlerin tipi, sıklığı, etyolojisi, başlangıç yaşı, epileptik odağın anatomik lokalizasyonu, altta yatan nörokimyasal mekanizmalar gibi kriterler kullanılmıştır. (Tablo 2).

Bu sınıflamada epilepsiler ve epileptik sendromlar; fokal epilepsiler, jeneralize epilepsiler, fokal veya jeneralize olduğu belirsiz epilepsiler ve özel sendromlar olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. Fokal ve jeneralize epilepsiler idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik epilepsiler şeklinde alt gruplara ayrılırlar.

Fokal epilepsiler nöbet orijininin belirli bir bölgeye lokalize olduğu bilinen epilepsilerdir. Fokal idiyopatik epilepsiler parsiyel nöbetlerle seyrederek ve EEG’de bir bölgeye lokalize anormal bulgular vardır. Anatomik bir lezyonun gösterilemediği, yaşa bağımlı ve spontan remisyonların olabildiği çocukluk çağı epilepsileridir. Nörolojik muayene ve radyolojik görüntüleme normaldir. Nöbetler genellikle kısa süreli ve nadirdir ancak başlangıçta sık görülebilir ve genellikle adölesan dönemde durur. Ailede benign epilepsi öyküsü olabilir. EEG normal zemin aktivitesi ve yüksek voltajlı lokalize tekrarlayıcı dikenlerle karakterizedir. Bazen multifokal olabilir. Fokal anormallikler uyku ile artış gösterir (30).

Fokal semptomatik epilepsiler serebral kortekste harabiyete yol açan herhangi bir olaya bağlı ortaya çıkabilirler. Çocukluk çağında görülen ve sıklıkla rasmussen ensefaliti sonucu ortaya çıkan “epilepsia parsiyalis kontunia” bu tür epilepsilere bir

örnektir. Nöbetler tipik olarak kümeler halinde gelir. Progresif hemiparezi ve entellektüel yıkım ile seyreder.

Son yıllarda nöbetlerin video ve gelişmiş EEG yöntemleri ile monitörizasyonu, beyinde belirli anatomik lokalizasyonlardan kaynaklanan nöbetlerin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Lokalizasyona göre fokal semptomatik nöbetler temporal lob, parietal lob, frontal ve oksipital lob nöbetleri şeklinde sınıflandırılırlar (30).

Temporal lob epilepsileri adölesan ve erişkinlerdeki parsiyel nöbetlerin yaklaşık olarak 2/3'ünü oluşturur. Vakaların çoğu tedaviye dirençlidir. Epilepsi cerrahisine gönderilen hastaların çoğunluğunu dirençli temporal lob epilepsileri oluşturur. Cerrahi sonrası yapılan patolojik incelemede % 60-80 oranında mezial temporal skleroz, özellikle de hipokampal skleroz bulunmaktadır (31). Basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Basit parsiyel nöbetler otonomik veya psşik semptomlarla ve özel duyuşsal fenomenle karakterizedir. Kompleks parsiyel nöbetler ise sıklıkla orolimentoter otomatizmayla devam eden motor arrestle başlar. Süresi ortalama 1-2 dakika olmakla beraber 10 dakikaya kadar uzayabilir. Postiktal konfüzyon sıklıkla oluşur.

Frontal lob nöbetleri sekonder jeneralizasyonla birlikte yada olmaksızın basit yada kompleks parsiyel nöbetler şeklindedir. Başlangıç ve bitişleri anidir, postiktal konfüzyon minimaldir. Nöbetler kısa süreli olup kümeler şeklinde gelirler. Geceleri görülmeye eğilimlidirler. Frontal lob nöbetleri bu bölgedeki suplamenter motor alan, singulat girus, anterior frontopolar, orbitofrontal, dorsolateral, operküler ve motor korteksten kaynaklanabilirler. Suplamenter motor alan nöbetleri konuşmanın aniden durması, baş ve gözlerin dönmesi ile birliktedir.

Pariyetal lob nöbetleri daha çok duyuşsal belirtilerle başlar ve tüm fokal epilepsilerin % 5-6'sını oluştururlar (32). Genellikle basit parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedirler.

Oksipital lob nöbetleri ise fokal epilepsilerin çok küçük bir bölümünü oluştururlar. Klinik bulgular daha çok vizüel bulgular içerir. Bu nöbetler öne temporal bölgeye doğru yayılım gösterirler.

Tablo 1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

I. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler
A. Basit parsiyel nöbetler
1. Motor bulgulu
a. Jakson yürüyüşsüz fokal motor
b. Jakson yürüyüşlü fokal motor
c. Versif
d. Postüral
e. Seslenme (ses çıkarma veya konuşmanın durması)
2. Somatik duyuşsal veya özel duyuşsal belirtili (karıncalanma, ışık çakmaları, vızıltı gibi basit varsanılar)
a. Somatik duyuşsal
b. Görsel
c. İşitsel
d. Koku
e. Tat
f. Baş dönmesi
3. Otonomik belirti ve bulgulu (karındaki duyum, renk solması, yüz kızarması ve pupil genişlemesi)
4. Psikişik belirtili. Nadiren bilinç bozukluğu olmadan görülür, sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak yaşanır
a. Disfazik
b. Dismnezik
c. Bilişsel
d. Duygudurum (korku, öfke)
e. Yanılsamalar (makropsi)
f. Yapılanmış varsanı (örneğin müzik)
B. Kompleks parsiyel nöbetler
1. Basit parsiyel başlangıcın ardından bilinç bozulması
a. 1.-A.4.'deki basit parsiyel özellikli, ardından bilinç bozulması
b. Otomatizmalı
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozulması
a. Yalnız bilinç bozulması
b. Otomatizmalı
C. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler
1. A.'daki basit parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması
2. B.'deki kompleks parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması
3. Basit parsiyel nöbetlerin kompleks parsiyel nöbete dönüşüp sekonder jeneralize olması
II. Jeneralize nöbetler
A. 1. Absans nöbetleri
a. Tek başına bilinç bozulması
b. Hafif klonik bileşenli
c. Atonik bileşenli
d. Tonik bileşenli
e. Otomatizmalı
f. Otonomik bileşenli
2. Atipik absans
a. A1'dekinden daha belirgin derecede değişiklikler
b. Ani olmayan başlangıç ve bitiş olabilir.
B. Myoklonik nöbetler
C. Klonik nöbetler
D. Tonik nöbetler
E. Tonik-klonik nöbetler
III. Sınıflanamayan epileptik nöbetler

Tablo 2. ILAE' nin epileptik sendromlar sınıflandırması

1. Lokalizasyonla (parsiyel, fokal, lokal) ilişkili epilepsi ve sendromlar
1.1. İdiopatik (yaşla ilişkili başlangıç)
Sentrotemporal dikenli çocukluk çağı benign parsiyel epilepsisi
Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi, Primer okuma epilepsisi
1.2. Semptomatik
Kronik progressif epilepsia parsialis continua (kojewnikow sendromu)
Özel tip presipitasyonlarla giden epilepsiler
Lokalizasyon veya etiolojiye dayalı diğer epilepsi ve sendromlar
1.3. Kriptojenik
2. Jeneralize epilepsi ve sendromlar
2.1. İdiopatik
Benign yenidoğan konvulziyonları, Çocukluk çağı benign myoklonik epilepsisi
Çocukluk çağı absans epilepsisi, Juvenil absans epilepsisi
Juvenil myoklonik epilepsi
Özel presipitasyonlarla karakterize epilepsiler (ör. Fotosensitif epilepsi)
2.2. Kriptojenik / semptomatik
West sendromu, Lennox-Gestaud sendromu, Myoklonik astatik epilepsi,
Myoklonik absans epilepsi
2.3. Semptomatik
2.3.1. Nonspesifik etiyojili (ör. Erken myoklonik ensefalopati)
2.3.2. Spesifik etiyojili (ör. Tuberoskleroz, sturge-weber sendromu)
3. Fokal veya jeneralize olduğu saptanamayan epilepsiler
3.1. Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler
Yenidoğan konvulziyonları, Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
3.2. Jeneralize ve fokal özellikleri belirgin olmayanlar
4. Özel sendromlar
4.1. Duruma bağlı nöbetler
Febril konvulziyonlar
Akut metabolik ve toksik olaylarla ortaya çıkan konvulziyonlar (Hipoglisemi)
4.2. İzole nöbetler veya izole status epileptikus

1.1.7. Tanı

Hasta ve yakınından alınan ayrıntılı öykü ve dikkatli bir nörolojik muayene epilepsi tanısının konulmasında en önemli kriterlerdir (21). Yanlış tanının en önemli nedeni, nöbetin yetersiz veya hatalı tanımlanmış olmasıdır (16).

Kullanılan diğer laboratuvar yöntemleri şunlardır.

1- EEG: Beynin farklı bölgelerinde, dönem dönem ortaya çıkan patolojik özellikteki biyoelektrik aktivitelerin epilepsi nöbetlerine sebep olduğu göz önüne alındığında, beynin biyoelektriksel aktivitesini gösteren EEG'nin epilepside

vazgeçilmez bir araştırma yöntemi olduğu söylenebilir. Ancak EEG anormalliği klinik ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır (33). EEG, epilepsinin tanı ve sınıflamadaki yerini belirlemeye yardımcı olmasının yanı sıra tedaviye başlama, tedaviyi izleme ve sonlandırma kararında da çok önemli bir yer tutar. Hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin uygulandığı rutin EEG tetkikinde tek çekim ile epilepsi hastalarının yaklaşık % 50'sinde, tekrarlanan çekimlerle % 80-85'inde, uyku aktivasyonu uygulamasında ise % 90-95 oranında epilepsiye özgü patolojik aktiviteler kaydedilebilmektedir. Epilepside EEG bulgularını değerlendirirken normal kişilerde de % 5-15 oranında benzer bulgulara rastlanabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir (33). Nöbet tipinin tanımlanamadığı veya gerçek nöbetlerle non-epileptik olanların ayırt edilemediği durumlarda video EEG monitorizasyonu uygulanmalıdır (21).

2- EEG tanıya katkıda bulunur ancak tanıyı mutlaka doğrulamaz. Bazı durumlarda beyin görüntülemeleri (Manyetik Resonans Görüntüleme-MRG, Bilgisayarlı Beyin Tomografi-BBT gibi), lomber ponksiyon (LP) yada anjiyografi gibi incelemeler gerekli olabilir (34). MRG ile mezial temporal skleroz, nöronal migrasyon anomalileri, küçük kavernoöz hemanjiomlar, düşük gradeli gliomlar ve tanımlanması zor atrofiler daha iyi gösterilir. Manyetik Resonans Spektroskopi yapısal lezyonlarla bağlantılı olarak lezyonun fonksiyonel ve biyokimyasal özellikleri hakkında bilgiler sağlar. Positron Emission Tomography ve Single photon emission computed tomography nadir kullanılan diğer yöntemlerdir.

3- Elektrolitler (sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi),üre, kreatinin, glukoz, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri için kan alınmalıdır (21).

4- İnfantil spazm, Lennox-Gastaut Sendromu ve progresif myoklonik nöbetleri olan hastalarda, serum aminoasit, organik asit, lizozomal enzimler ve amonyak düzeyine bakılmalıdır (21).

5- Mitokondrial ensefalopati düşünülen vakalarda serum pirüvat ve laktat düzeyleri çalıştırılmalıdır (21).

6- Klinik olarak gerekli görüldüğü durumlarda LP, arteriyografi ve serebral metastaz açısından değerlendirme yapılmalıdır (35).

1.1.8. Tedavi

Tedaviye karar vermede ki ana nokta öncelikle hastanın epilepsisinin olup olmadığına karar vermektir. Teşhis konulduktan sonraki aşama nöbet tipinin ve

epileptik sendromun doğru tanımlanmasıdır. Epileptik nöbetlerin çoğu uygun ilaç kullanımıyla kontrol altına alınabilirken, % 30-40 hastada nöbetler tedaviye rağmen tekrar eder. Epilepside tedavi süresi değişken olmakla birlikte bazı hastalarda ömür boyu tedavi gerekmektedir. Günümüzde ilk epileptik nöbet sonrası tedaviye başlamak halen tartışma konusudur. İlk kez nöbet geçiren bir kişide nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme metodları normal ise ve ailede epilepsi öyküsü yoksa % 75 oranında ikinci nöbet geçirilmediğinden bu hastalara antiepileptik tedavi önerilmemektedir (36). Genellikle antiepileptik tedaviye nöbetin tekrarlama riski olduğu durumlarda başlanmalıdır. Buna karşın beyin hasarı öyküsü, beyin görüntüleme incelemelerinde lezyon görülmesi, anormal EEG özellikleri, anormal nörolojik muayene gibi nöbetlerin tekrar etme riskinin çok yüksek olduğu durumlarda antiepileptik tedavi ilk nöbetten sonra ikinci nöbet beklenmeden de başlanabilir (37). Tedavide nöbetleri en iyi şekilde kontrol eden ve yan etkisi en az olan antiepileptik seçilir. Tedaviye tek ilaç ve bunun en düşük dozu ile başlanmalı ve doz nöbetlerin kontrol altına alınmasına kadar artırılmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra serum ilaç düzeyi takibi; tedavinin başlangıcında etkin serum düzeyine ulaşıldığından emin olmak için, büyümenin hızlandığı dönemlerde, nöbetler kontrol altına alınamıyorsa, ilacın yan etkileri oluşmuşsa, karaciğer veya böbrek hastalığı varsa, çoklu antiepileptik ilaç kullanıyorsa, hasta ve aile tarafından ilaç kullanımında uyumsuzluk gözleniyorsa ve ilaç yan etkisinin değerlendirilmesinin zor olduğu mental ve fiziksel anormallik varlığında önerilmektedir. Genel olarak hastanın tedaviye yanıtı serum ilaç düzeyinden daha önemlidir (38). Tedavide kullanılan yeni antiepileptikler (levatirasetam, topiramet, gabapentin, lamotrigin) klasik antiepileptiklerden daha az yan etkilere sahip olup daha iyi tolere edilmektedirler. Yeni antiepileptiklerin kullanıma girmesi ile dirençli epilepsilerin tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur (39). Antiepileptik ilaç tedavisine başladıktan sonra dört yıldan daha fazla sürede hastada nöbet gözlenmiyorsa, hastanın nöbet geçirmesi için risk faktörü yoksa antiepileptik ilaç 3-6 ay içinde dozu azaltılarak kesilebilir. İlaç kesiminden sonraki ilk ay nöbetin tekrarlama için en riskli dönemdir. Risk faktörü taşımayan hastalarda ilaç kesiminden sonra % 70-75'inde tekrar nöbet görülmemektedir (40, 41). Sıkça kullanılan bazı antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları, kullanım alanları ve başlıca yan etkileri şunlardır:

Valproik asit: Nöronal membrandaki voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder ve inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın beyindeki düzeyini artırarak GABA bağımlı postsinaptik inhibisyonu kuvvetlendirir (42). Valproik asit oral alındıktan sonra hızla ve tama yakın derecede absorbe olur. Karaciğerde metabolize edilir (43).

Geniş spektrumlu bir antiepileptik olup primer ve sekonder jeneralize nöbetler, miyoklonik nöbetler, kompleks ve basit parsiyel nöbetler ve absans nöbetlerde kullanılır (44).

Valproat'ın doz ile ilişkili yan etkileri tremor, sedasyon, yorgunluk ve ataksidir. En yaygın hematolojik yan etki trombositopenidir. Tedavi sırasında karaciğer transaminazlarında yükselmeler gözlenebilir. Kadınlarda polikistik over, hiperandrojenizm ve kilo alımıyla ilişkilidir. Bazı hastalarda iştah artışı ve kilo alımı görülür. Dermatolojik yan etkiler sık gözlenmezken, çoğu kez ilacın kesilmesinden sonra devam etmeyen ve kısa süreli alopesi görülebilir (42).

Karbamazepin: Antiepileptik etkisini nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarının aktivitesini bloke ederek sağlar. Karbamazepin absans nöbetleri ve miyoklonik nöbetler dışında bütün nöbet tiplerinin tedavisinde kullanılır (45, 46).

Karbamazepin karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı için tiroid hormonları, kolesterol ve bilirubin gibi birçok endojen madde ile dışarıdan alınan ilaçların da metabolizmalarını etkiler (47).

Karbamazepin tedavisi alan hastaların % 30-50'sinde kendiliğinden düzelen orta derecede yan etkiler görülebilir, bunlar ilaç kesimini gerektirecek ciddi yan etkiler değildir. Yüksek dozlarda vertigo, ataksi, diplopi, nistagmus gibi nörolojik yan etkiler görülebilir. Ayrıca bulantı, kusma, deri döküntüsü gibi alerjik yan etkiler, lökopeni, uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı hiponatremi gelişebilir (45). Kraniofasial defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği gibi teratojenik yan etkiler gözlenebilir (47).

Fenitoin ve Fosfenitoin: Fenitoin, nöronlara sodyum girişini engelleyerek nöron membran stabilizasyonu yapar, böylece stimülasyon eşliğini yükseltir. Fosfenitoin, fenitoinin suda çözünen fosfat esteridir ve plazmada fenitoine dönüşür (48).

Fenitoin, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin % 60'mı tamamıyla önleyebilir, % 20'sinde nöbetlerin sıklık ve şiddetini azaltabilir. Kompleks parsiyel ve sekonder

jeneralize epilepsilerde de etkilidir. Tek başına verildiğinde absans nöbetlerinin sıklıklaşmasına neden olabildiğinden kontrendikedir (45). Fenitoin kullanımına bağlı olarak uykusuzluk, sinirlilik, tremor, yüksek dozlarda da delirium ve koma gibi nörolojik yan etkiler görülebilir. Diğer yan etkiler arasında gingival hiperplazi, hirsutizm, akne ve ayrıca uzun süreli kullanılırsa periferik nöropati, porfiri, kemik dansitesinde azalma ortaya çıkabilir (46).

Okskarbazepin: Karbamazepinin 11-keto türevidir (45). Antiepileptik etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterir. Parsiyel başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi ya da kombinasyonda kullanılabilir (49).

Karbamazepinin aksine, karaciğerde oksidatif biyotransformasyona uğramadığından mikrozomal oksidazları indüklemeyiz. Bu nedenle ilaçlarla etkileşim göstermez. Aktif metaboliti esas olarak böbreklerden elimine edilir ve yarı ömrü 1-2.5 saattir (45). Yan etkiler nadir olup genellikle iyi tolere edilir. Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, ciltte döküntü, klinik olarak semptom vermeyen hiponatremi yapabilir. Fasial dimorfizm görülebilir. Teratojenite nadirdir (50).

Fenobarbital: Nöronal membrandaki voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder, GABA'nın inhibitör postsinaptik aktivitesini ve presinaptik glutamat etkisini düzenler. Primer ve sekonder jeneralize nöbetler, kompleks ve basit parsiyel nöbetlerin diğer antiepileptiklere cevap vermediği durumlarda kullanılır. Çocuklarda görülen febril konvülsiyonların tedavisinde en tercih edilen ilaçtır. Konfüzyon, ataksi, nistagmus, konuşma bozukluğu, somnolans, respiratuar depresyon, koma ve hipotansiyon gibi yan etkileri vardır (51). Kognitif fonksiyonlarda bozulma gözlenebilir (52).

Etosüksimid ve metsüksimid: Antikonvülsan etkilerini talamik nöronlarda T tipi kalsiyum devrelerini modüle ederek gösterir. Absans nöbetlerin tedavisinde sık tercih edilen ilaçlardır. Metosüksimid daha geniş etki spektrumuna sahiptir ve kompleks parsiyel ve semptomatik jeneralize epilepsilerde de kullanılabilir. Karaciğerde metabolize edilirler (42). Bulantı, kusma, uyuşukluk, gastrik rahatsızlık, sersemlik ve ataksi sık görülen yan etkileridir (51). Valproik asitle kombine edildiğinde, valproik asit düzeylerinin artmasına sebep olur (53).

Gabapentin: Gabapentin yapısal olarak GABA'ya benzeyen yeni jenerasyon bir antiepileptiktir (54). Etki biçimi kesin olarak bilinmemekle birlikte GABA

salınımını veya etkisini artırdığı düşünülmektedir. Tekrarlayıcı ateşlemeyi etkilediği, bu etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterdiği ileri sürülmektedir. Ayrıca kalsiyum kanallarını ilgilendiren yeni bir bağlanma yeri üzerinden etki edebileceği de belirtilmektedir (55).

Gabapentinin hemen hemen tamamı ince barsaklardan absorbe olur, karaciğerde metabolize edilmez. Diğer ilaçların metabolizmalarını etkilemez (56). Plazma proteinlerine bağlanmaz (57). Değişime uğramadan böbreklerden atılır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda yarı ömrü uzayacağından doz ayarlaması yapılmalıdır (58).

Sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılır (49). Tek başına kullanıldığında sadece kompleks parsiyel nöbetlerde ve yüksek dozlarda etki gösterebilir (56). Başlıca yan etkileri uyuklama, sersemlik, dengesizlik, nistagmus, ataksi, tremor ve davranış bozukluklarıdır (59).

Tiagabin: İnhibitör nörotransmitter olan GABA'nın spesifik geri alım inhibitörüdür (60). Karaciğerde metabolize edilir (42). Fenitoin, karbamazepin ve valproat'ın plazma konsantrasyonları üzerine etkisi yoktur (61). Parsiyel epilepsilerde kombinasyonda kullanılır. Başlıca yan etkileri sersemlik, yorgunluk, sinirlilik ve konsantrasyon güçlüğüdür. Yüksek dozlarda kullanıldığında dahi bilişsel yıkıma neden olduğu gözlenmemiştir (62).

Topiramate: Topiramate D-fruktozun sülfamat içeren türevidir. Sahip olduğu farmakodinami sayesinde diğer antiepileptiklerden farklıdır. Antikonvülsan etkisini 5 farklı mekanizma üzerinden gerçekleştirmektedir. Bunlar:

1. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek membran stabilizasyonunu sağlar.
2. İnhibitör etki gösteren GABA'nın etkisini artırır.
3. Glutamat reseptör alt tiplerinden kainat ve AMPA reseptörlerini antagonize eder.
4. Nöronal uyarılabilirlikte rolü olduğu bilinen kalsiyum kanallarını düzenler.
5. Karbonik anhidraz enzimini inhibe eder (63).

Birlikte kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak yaklaşık olarak % 50'si karaciğerde metabolize olur, % 50'si değişmeden böbrekler yoluyla atılır (64).

Topiramate karaciğer enzimlerinden yalnızca CYP2C19'ü inhibe eder (65). Yarılanma ömrü 20-25 saattir. Proteinlere bağlanma oranı düşüktür (66). Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Yaşa bağımlı farmakokinetik değişim gözlenmemiştir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olmadığı sürece yaşlı hastalarda doz azaltımı gerekmez. Topiramate, fenitoin ve karbamazepin ile birlikte kullanılırsa plazma konsantrasyonları azalır. Valproik asidin topiramate plazma konsantrasyonuna etkisi saptanmamıştır. Antiepileptiklerin dışında digoksin ve oral kontraseptiflerin de plazma konsantrasyonlarını azaltabilir (67).

Farklı etki özelliklerine sahip olduğundan topiramatin geniş bir etki spektrumu vardır (68). Basit ve kompleks parsiyel nöbetler ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde monoterapi ya da kombine olarak kullanılır (60). En sık yan etki parestezidir (69). Diğer antiepileptiklerden farklı olarak topiramate kilo kaybına yol açmaktadır (70). Bunun dışında sedasyon, halsizlik, psikomotor yavaşlama yapıcı ve böbrek taşı oluşumunu hızlandırıcı etkileri bildirilmiştir (55). Tedavi sırasında baş dönmesi, yorgunluk, baş ağrısı, ataksi, uykuya eğilim, nistagmus, diplopi, tremor, ağız kuruluğu ve karın ağrısı da görülebilir (66).

Lamotrijin: Başlangıçta erişkinlerde parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ek tedavide kullanılırken daha sonra monoterapide kullanılmış ve Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetlerin tedavisi için kabul edilmiştir. Absans, atonik ve parsiyel nöbetlerde etkilidir (71). Voltaja bağlı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal eksitabiliteyi azaltır (42) ve ayrıca glutamat salınımını inhibe eder (71). Genellikle iyi tolere edilir ve primer olarak karaciğerde metabolize edilir. En sık görülen yan etkilerinden biri değişik derecelerde görülebilen deri döküntüleridir. Hastaların genellikle % 10'da ilk altı hafta içinde görülür. Döküntüler ilaç kesimini takiben hızla düzelir. Nadiren eritema multiforme ya da Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi olabilmektedir (72). Diğer yan etkileri arasında görme bulanıklığı, ataksi, diplopi ve sersemlik bulunur.

Levatisetam: Pirasetam derivativesidir. Gabapentin ve lamotrijin gibi levatisetam da farmakokinetik etkileşime neden olmaz (57). Diğer ajanlara cevap vermeyen parsiyel epilepsilerde yararlıdır. Başlıca yan etkileri sersemlik, somnolans, astenidir.

1.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Nöron Spesifik Enolaz glikolitik enzim 2- fosfo-D- Gliserat hidrolazın bir izomeridir (3). NSE beyin için özgül proteinlerden biri olup, glikolitik yolda 2-

fosfogliseratın fosfoenolpurivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beyin total çözülebilir proteininin %0.4-4'ünü oluşturur (4, 5). BOS ve serumda doku hasarı sonrası 48 saatlik bir yarılanma ömrü ile artar.

Merkezi sinir sistemindeki enolaz formunun en asidik olanı NSE'dir. Bunun dışında orta (hibrid) ve düşük asiditeli formları da vardır. En asidik form NSE dir. En az asidik form ise nonnöronal enolaz (NNE) şeklinde gösterilmiştir. Genel olarak enolazın alfa, beta ve gama alt ünitelerinin ikili kombinasyonları izoenzimleri oluşturur. NSE ve NNE magnezyum varlığında 2 fosfoglisereta yüksek affinite göstermektedir. NNE üre, klorür ve ısıya oldukça hassas olmasına karşın NSE ısı, klorür ve üreye belirgin direnç göstermektedir (73).

NSE'in en yüksek düzeyleri beyinde bulunur. Periferik sinir sistemi ve çeşitli nöroendokrin bezlerde de orta düzeylerde görülür. Karaciğer ve kas gibi dokularda eser oranlarda bulunmaktadır. Bununla birlikte pineal bez, adrenal bez, hipofiz, tiroid ve pankreas'ta, APUD (amin precursor uptake and decarboxylation) hücreleri, trombosit ve eritrositlerde de NSE bulunmaktadır. NSE beyinde sadece nöronlarda sitoplazmada bulunan ancak nükleusta bulunmayan bir proteindir. Sitoplazma içinde poliribozomların, mikrotübüllerin, mitokondrilerin dış membranlarının ve granüllü endoplazmik retikulumun çevresinde immunpresipitatu gösterilmiştir (74, 75).

Amyotrofik lateral sklerozda serum ve beyin omurilik sıvısında NSE düzeyleri artmaktadır. Kafa travması, serebral infarkt gelişimi sırasında, periferik sinir sistemini ilgilendiren hücre hasarlarında, bakteriyel menenjit ve ensefalit durumlarında NSE düzeyleri artmıştır (76, 77).

Perinatal asfiksili yenidoğanlarda BOS'taki NSE artışı ve bu artışın hasarın derecesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (78, 79).

Çeşitli nöroendokrin kanserler ve APUD'omalardaki değişmiş nöroendokrin hücrelerin NSE'den çok zengin olması bu hastalıklarda diagnostik ve prognostik indeks olarak kullanım alanı sağlamıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda serum NSE düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (80, 81).

Merkezi Sinir Sisteminde NSE'in rolü tam olarak açıklanamamıştır; ancak nöroprotektif rol aldığı düşünülmektedir. MSS oluşumunda hücre zarı yapılarının

formasyonunda ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca nöronal membran uyarılmasında da rol almaktadır. NSE santral sinir sistemi hücrelerinde, eriyebilen proteinlerde ortalama % 1.5 kadar yüksek oranlarda bulunduğundan, iskemik ve nekrotik hasarlarda en önce ve hasarla orantılı olarak salınan bir enzimdir (82).

1.3. S100B proteini

S100, 10-12 kDa'luk, düşük molekül ağırlıklı asidik proteinler olarak tanımlanmıştır. Adlandırılmaları nötral pH'da amonyum sülfat çözeltisi içinde % 100 oranında çözünmelerinden ileri gelmektedir. Kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. S100A ve S100B diye bilinen iki önemli bileşeni vardır. S100A iskelet kasları, myokard, akciğer, karaciğer, böbrekler ve pankreasta geniş dağılım göstermektedir. S100B ise santral sinir sisteminde özellikle astrositler, oligodendrositler ve ependim hücreleri için spesifiktir (7).

S100 protein ailesi, kalsiyum bağlayan proteinlerin en geniş alt grubu olup 20'ye yakın değişik tipleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında en son bulunanlar; S100A14 ve S100Z'dir. S100 proteini pleotropik kalsiyum bağımlı hücrel olaylarda rol oynar. Bazı S100 proteinlerinin fizyolojik olarak kalsiyumdan daha çok çinkoya affiniteleri vardır. Örneğin; S100A2 ve S100A3'ün kalsiyuma çok düşük affiniteleri varken çinkoya yüksek affiniteleri vardır (82).

S-100 proteinlerinin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte S-100 proteininin büyük çoğunlukla hücre içi yerleşimi nedeniyle Ca^{+2} reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Zimmer ve ark. S-100'ün hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini ileri sürmüşlerdir (83). S-100'den son yıllarda nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. Ayrıca S-100 proteini aksonal büyüme, glial proliferasyon ve Ca^{+2} homeostazisi ile ilgili bulunmuştur (84-86). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda S-100'ün öğrenme ve hafızada rol oynayabileceği belirtilmiştir (87).

S100B, beynin total proteinlerinin yaklaşık % 0,2'sini oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar, serebral tümörler, serebral travmalar ve serebrovasküler hastalıklarda BOS'ta ve serumda S100B protein konsantrasyonunun yükseldiği saptanmıştır. Keza hayvan modellerinde travmatik veya fokal kanamaya bağlı beyin hasarının ardından S100B'nin serebrospinal sıvıda

hızlı bir şekilde artışı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda beyindeki lezyona ait klinik ve radyolojik bulgularla S100 düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir (8-10).

Akut iskemik inme sonrası S100B artışı, olaydan sonra 2-3 gün içerisinde en yüksek seviyeye ulaşır. Kardiyak arrest sonrası gelişen hipoksik beyin hasarında S100B, 2-24 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir. Hemorajik serebrovasküler olaylarda iskemik inmelere göre daha yüksek S100B düzeylerine yol açtığı düşünülmektedir (88).

Birçok araştırmacı S100B konsantrasyonu ile enfarkt hacmi ve klinik bulgular arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Kardiyak arrestten sonra meydana gelen hipokside de komanın klinik derecesi ile S100B konsantrasyonları arasında bir ilişki mevcuttur (89).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlanarak çalışmanın finansmanı için FÜBAP biriminden destek sağlandı. (Proje No:1902)

Bu çalışmaya Kasım 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Acil kliniğine tetkik ve tedavi amacıyla başvuran hastalar arasından, çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 30 epileptik hasta ile çalışmanın amacı ve uygulama yöntemleri belirtilerek çalışmaya katılmayı kabul eden 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından epileptik hastalar ile uyumlu olmasına dikkat edildi.

Çalışma öncesinde olgulara konu hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Çalışma grubundaki hastalardan ve/veya yakınlarından detaylı bir anamnez alınarak özgeçmişleri, soygeçmişleri, alışkanlıkları, epilepsi hastalığının tipi, süresi ve kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandı. Çalışmaya alınan epilepsi hastalarının nöbet tipleri Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği'nin 1981 tarihli sınıflamasına göre belirlendi. Çalışmaya alınan 30 epilepsi hastasının 20 tanesinin jeneralize tonik klonik, 7 tanesinin kompleks parsiyel, 2 tanesinin basit parsiyel ve 1 tanesinin de myoklonik nöbetleri mevcuttu. Çalışmaya alınan 30 epilepsi hastasının 20' si monoterapi almaktaydı bu hastaların 10 tanesi sodyum valproat kullanırken fenitoin sodyum, karbamazepin ve levetirasetam kullananlarda vardı. Politerapi alan 10 hastanın 8'i ikili 2'side üçlü antiepileptik ilaç tedavisi almaktaydı. İkili ilaç kullananların 4 tanesi sodyum valproat ile levetirasetam kombinasyonunu kullanıyorlardı. Üçlü ilaç kullananların 2'side karbamazepin, levetirasetam ve lamotrigin kullanıyordu. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun herhangi bir ilaç kullanım ve hastalık öyküsü yoktu.

Eşlik eden nörolojik hastalığa bağlı gelişen sekonder nöbetler, psödonöbetler, status epileptikustaki hastalar ve herhangi bir sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Her hastadan eşlik eden nörolojik hastalığa bağlı gelişen sekonder nöbetler'in ve eşlik eden sistemik hastalığının olup olmadığının tespit edilmesi; ayrıca epileptik nöbet tipi ve tanısı için rutin EEG, Kranial MRG veya BBT incelemesi yapıldı. Ayrıca rutin biyokimyasal parametreler (AST, ALT, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum) çalışıldı.

Sağlam gönüllülerden bir defa epileptik hastalardan ise postiktal (nöbetten sonraki ilk 2 saat içinde) ve interiktal (en son nöbetten en az 72 saat sonra) dönemlerde olmak üzere iki defa 10 ml kan alındı. Bu kanların 5 ml'si metabolik nedenlere bağlı olarak gelişen epileptik nöbetlerin tespit edilmesi için rutin biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında kullanıldı. Diğer 5 ml'si de 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki serum kısmı NSE ve S100B proteinlerinin analizleri için kullanılmaya kadar -80 °C' de saklandı.

Yeterli kan örnekleri tamamlandıktan sonra -80 °C' de saklanan serumlar çözdürülerek NSE ve S100B proteinlerinin düzeyleri ölçüldü. Serum h-NSE ve S100B düzeylerinin ölçümü DiaMetra marka immunoassay kitleri ile (Katalog no: DKO 073, Italy) kit prosedürüne uygun olarak immünoenzimatik kolorimetrik metodu ile yapıldı. Sandviç ELISA prensibine dayalı bu sistemde, kuyucuklar h-NSE ve S100B için spesifik antikor ile kaplıdır. Numune, standard ve kontroller bu kuyucuklara pipetlendikten sonra horseradish peroksidaz enzimi ile bağlı ikinci bir antikor eklendi. İlk inkübasyon sırasında h-NSE ve S100B antijenleri bağlandı ve yıkama işleminden sonra ikinci antikor eklenerek oluşan renk değişikliği ile absorbanslar saptandı. Örneklerdeki h-NSE ve S100B miktarları bir seri standartla karşılaştırılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL ve pg/mL olarak verildi.

İstatiksel analizler için SPSS versiyon 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen tüm değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Veriler için dağılımın normalliği *Kolmogorov Simirnov testi* ile analiz edildi ve dağılımı normal olmayan S100B'ye analizler öncesinde logaritmik dönüşüm uygulandı. Grupların karşılaştırılmasında *Independent sample t testi*, epilepsi alt gruplarının karşılaştırılmasında *Mann-Whitney-U testi* kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde *chi-square testi* uygulandı. Tekrarlayan ölçümlerin istatistiksel anlamlılığı *paired sample t testi* ile analiz edildi. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 30 epilepsi hastası ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü erişkin alındı. Çalışmaya alınan epilepsi hastalarının (ILAE)'nin 1981 tarihli sınıflaması ile nöbet tipleri belirlendi. 30 epilepsi hastasının nöbet tipi dağılımı; 20'sinde jeneralize tonik klonik, 7'sinde kompleks parsiyel, 2'sinde basit parsiyel ve 1'in de myoklonik nöbet mevcuttu.

Hastaların 14'ü (%47) kadın, 16'sı (%53) erkek; kontrol grubunun 17'si (57%) kadın, 13'ü (43%) erkekti (Tablo 3). Hastaların yaşları 18-63 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 30.8 ± 10.4 yıl; kontrol grubunun yaşları 19-54 arasında olup, yaş ortalaması 32.4 ± 8.7 yıl idi (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

	Epilepsi (n=30)	Kontrol (n=30)
Erkek (n)	16 (%53)	13 (%43)
Kadın (n)	14 (%47)	17 (%57)
Yaş (yıl)	30.8 ± 10.4 (18-63)*	32.4 ± 8.7 (19-54)*

Minimum-maksimum*

3.1. S100B sonuçlarının değerlendirilmesi

Epilepsi hastalarının postiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerini karşılaştırdığımızda, postiktal dönem değerleri kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4, $p < 0.001$).

Epilepsi hastalarının interiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerinin karşılaştırılmasında, interiktal dönem değerleri kontrol grubu değerlerinden daha yüksek idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4, $p > 0.05$).

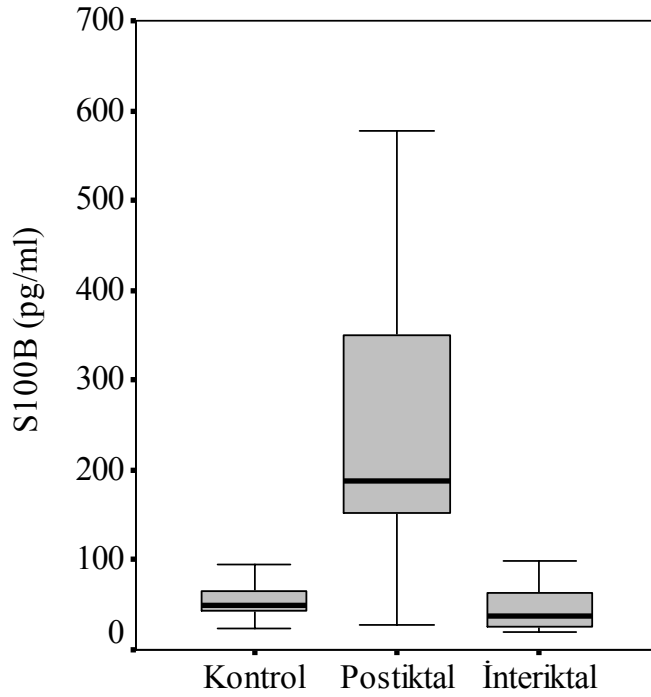
Epilepsi hastalarının postiktal ile interiktal dönemlerinin S100B değerlerinin karşılaştırılmasında, postiktal dönem değerleri interiktal dönem değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4, $p < 0.001$).

Epilepsi hastalarının postiktal ve interiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B düzeyleri şekil 1’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Epileptik hastaların postiktal ve interiktal dönemleri ile kontrol grubunun serum S100B ve NSE düzeyleri.

	Kontrol (n=30)	Epilepsi (n=30)	
		Postiktal	İnteriktal
S100B (pg/ml)	62.8±57.5	256.7±173.3*	98.3±137.3 ^x
NSE(ng/ml)	8.0±3.0	9.9±10.5	8.6±4.3

Kontrol ve postiktal dönem karşılaştırıldığında: *p<0.001.
Postiktal ile interiktal dönem karşılaştırıldığında: ^xp<0.001.



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının serum S100B düzeyleri.

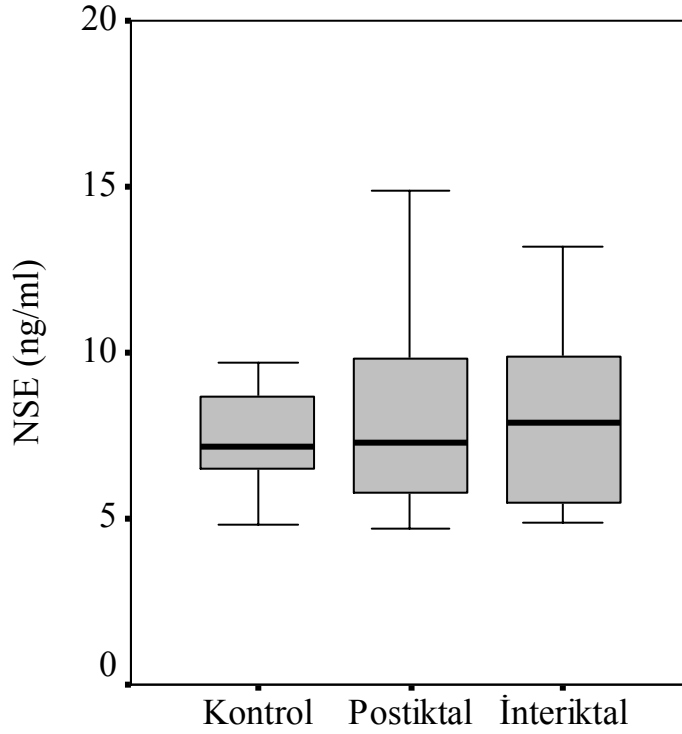
3.2. NSE sonuçlarının değerlendirilmesi

Epilepsi hastalarının postiktal dönemleri ile kontrol grubunun NSE değerlerini karşılaştırdığımızda, postiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4, p>0.05).

Epilepsi hastalarının interiktal dönemleri ile kontrol grubunun NSE değerlerinin karşılaştırılmasında, interiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4, p>0.05).

Epilepsi hastalarının postiktal ile interiktal dönemlerinin NSE değerlerinin karşılaştırılmasında, postiktal dönem değerleri ile interiktal dönem değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4, $p>0.05$).

Epilepsi hastalarının postiktal ve interiktal dönemleri ile kontrol grubunun NSE düzeyleri şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarının serum NSE düzeyleri.

3.3. Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine ve kontrol grubuna göre S100B ve NSE sonuçlarının değerlendirilmesi

Jeneralize tonik klonik nöbet ($n=20$) ile diğer nöbet tiplerinin ($n=10$) postiktal ve interiktal dönemlerinin S100B değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Jeneralize tonik klonik nöbet ($n=20$) ile kompleks parsiyel nöbetin ($n=7$) postiktal ve interiktal dönemlerinin S100B değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 5, $p>0.05$).

Jeneralize tonik klonik nöbet ile diğer nöbet tiplerinin postiktal ve interiktal dönemlerinin NSE değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Jeneralize tonik klonik nöbet ile kompleks parsiyel nöbetin postiktal ve interiktal dönemlerinin NSE değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 5, $p>0.05$).

Tablo 5. Epilepsi hastalarının nöbet tiplerine göre postiktal ve interiktal dönem serum S100B ve NSE düzeyleri.

	NSE (ng/ml)		S100B (pg/ml)	
	Postiktal	İnteriktal	Postiktal	İnteriktal
JTKN (n=20)	10.9±12.7	8.1±2.8	290.8±166.4	118.2±159.4
MN (n=1)	6.0	9.9	133.7	20.7
KPN (n=7)	7.5±2.1	10.1±7.9	228.1±208.7	42.6±28.6
BPN (n=2)	9.3±4.9	8.6±0.2	145.3±98.6	132.7±145.9

JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet

KPN: Kompleks parsiyel nöbet

MN: Myoklonik nöbet

BPN: Basit parsiyel nöbet

Jeneralize tonik klonik nöbeti olan hastaların postiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerini karşılaştırdığımızda, postiktal dönem değerleri kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.000$, $p<0.001$).

Diğer nöbet tiplerinin postiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerini karşılaştırdığımızda, postiktal dönem değerleri kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.006$, $p<0.01$).

Kompleks parsiyel nöbeti olan hastaların postiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerinin karşılaştırılmasında postiktal dönem değerleri kontrol grubu değerlerinden daha yüksek idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.053$, $p>0.05$).

Jeneralize tonik klonik nöbeti olan hastaların interiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerini karşılaştırdığımızda, interiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Diğer nöbet tiplerinin interiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerini karşılaştırdığımızda, interiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Kompleks parsiyel nöbeti olan hastaların interiktal dönemleri ile kontrol grubunun S100B değerlerini karşılaştırdığımızda, interiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Jeneralize tonik klonik nöbeti olan hastaların postiktal ve interiktal dönemleri ile kontrol grubunun NSE değerlerini karşılaştırdığımızda, postiktal ve interiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Kompleks parsiyel nöbeti olan hastaların postiktal ve interiktal dönemleri ile kontrol grubunun NSE değerlerini karşılaştırdığımızda, postiktal ve interiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Diğer nöbet tiplerinin postiktal ve interiktal dönemleri ile kontrol grubunun NSE değerlerini karşılaştırdığımızda, postiktal ve interiktal dönem değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Epilepsili hastalarda gerek iktal dönemde, gerek interiktal dönemde ölüme dahi sebebiyet verebilen nöbetle ilişkili ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Yine epileptik hasta popülasyonunda ani ölüm sıklığı normal popülasyondan daha yüksektir ve yaşam süresi normalden daha kısadır. Bu nedenlerle epilepsi hastalarında mümkün olan en kısa sürede tanı konulup tedavinin başlatılması büyük önem taşır.

Kronik bir hastalık olan epilepsinin tedavisinde amaç; nöbetlerin kontrol altına alınmasının yanında, bilişsel, davranışsal ve psikolojik problemlerin de çözümüyle hastaların yaşam kalitesinin sürdürülmesi olmalıdır (90). Epilepsi ile bilişsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki uzun yıllardan beri araştırılmaktadır. Bilişsel fonksiyon bozuklukları epilepsi hastalarının takip ve tedavilerini etkileyen önemli konulardan biridir (91). Genel olarak bakıldığında epilepsili hastalara özel bir bilişsel bozukluk bildirilmemiş olmakla birlikte; epileptik nöbet tipi, nöbetin başlangıç yaşı, nöbet süresi, sıklığı, şiddeti, toplam nöbet sayısı, nöbet odağının yeri ve tedavide kullanılan antiepileptik ilaç seçimi bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın derecesini belirlemektedir (92). Hastalarda zaman içinde geliştiği düşünülen nöronal hasarın da bilişsel bozulma üzerinde etkisi olması muhtemeldir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar NSE, S100 protein, IL-6, miyelin bazik protein, glial fibril asidik protein gibi çeşitli protein düzeyleri temel alınarak yapılmıştır. Ancak birçok çalışmada bu proteinler BOS'da ölçülmüştür. Günlük BOS örneklenmesinin çok zor ve heparin alan hastalar için komplikasyon riski vardır. Beyin hasarında NSE ve S100B protein işaretleyicisinin kan seviyesini ölçme tekniği bize daha az riskle, daha fazla ölçüm imkanı vermektedir ve böylece hastalığın seyri hakkında daha verimli bilgiler elde edilmektedir (93-104). Beyin hasarı ile ilgili, sayıları giderek artan nörobiyokimyasal ve immünolojik markırlarla ilgili çalışmalar ilgi uyandırmaktadır. Serebral olayların beyinde oluşturduğu reversibl ve irreversibl hasarın tahmin edilmesi ve prognoza yönelik öngörüler yapılabilmesi için birçok teknik araştırma yapılmaktadır. Son 10 yıl içerisinde, nörobiyokimyasal markırlar, vasküler ve travmatik serebral lezyonu olan hastalarda klinik pratikte kullanım alanı bulmuştur. İskemik inme hastalarında ki çalışmalar; klinik defisit, enfarkt miktarı, işlevsel yetersizlik ve atak sonuçları için S100 protein ile NSE parametrelerinin

serum seviyelerinin kolay ve sürekli değerlendirme markırı olduğunu vurgulamıştır. (93, 94, 105-109).

Nöron spesifik enolazın en yüksek düzeyleri beyinde bulunur. Periferik sinir sistemi ve çeşitli nöroendokrin bezlerde de orta düzeylerde görülür. Karaciğer ve kas gibi dokularda eser oranlarda bulunmaktadır. Bununla birlikte pineal bez, adrenal bez, hipofiz, tiroid ve pankreas'ta, APUD (amin precursor uptake and decarboxylation) hücreleri, trombosit ve eritrositlerde de NSE bulunmaktadır. NSE beyinde sadece nöronlarda sitoplazmada bulunan ancak nükleusta bulunmayan bir proteindir. Sitoplazma içinde poliribozomların, mikrotübüllerin, mitokondrilerin dış membranlarının ve granüllü endoplazmik retikulumun çevresinde immunpresipitatu gösterilmiştir (74, 75).

Merkezi Sinir Sistemi'nde NSE'in rolü tam olarak açıklanamamıştır; ancak nöroprotektif rol aldığı düşünülmektedir. MSS oluşumunda hücre zarı yapısının formasyonunda ve tüm enerji bağımlı hücre işlevlerinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca nöronal membran uyarılmasında da rol almaktadır. NSE santral sinir sistemi hücrelerinde, eriyebilen proteinlerde ortalama % 1.5 kadar yüksek oranlarda bulunduğundan, iskemik ve nekrotik hasarlarda en önce ve hasarla orantılı olarak salınan bir enzimdir (6).

Kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit ve global hipoksik-iskemik ensefalopatide nöron hasarı ile birlikte serum NSE düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (110, 111). Perinatal asfiksili yenidoğanlarda BOS'taki NSE artışı ve bu artışın hasarın derecesiyle orantılı olduğu gösterilmiştir (78, 79).

Ulrich ve ark. (93) çalışmasında akut iskemik inme ile gelen hastalarda en yüksek S100 protein düzeyini 2,5±1,3 günlerinde, en yüksek NSE düzeyini ise 1,9±0,8 günlerinde tespit etmişlerdir.

Wunderlich ve ark. (94) 32 hastayı kapsayan iskemik inmeli hastalarda yaptığı çalışmada S100 protein düzeyindeki artışın NSE'ye göre daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir.

S100 proteinlerinin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte S100 proteininin büyük çoğunlukla hücre içi yerleşimi nedeniyle Ca^{+2} reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Zimmer ve ark. (83) S100'un hücre

yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. S100'den son yıllarda nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. Ayrıca S100 proteini aksonal büyüme, glial proliferasyon ve Ca^{+2} homeostazisi ile ilgili bulunmuştur (84-86). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda S100'ün öğrenme ve hafızada rol oynayabileceği belirtilmiştir (87).

S100B; beyin total proteinlerin yaklaşık % 0,2'sini oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar, serebral tümörler, serebral travmalar ve serebrovasküler hastalıklarda beyin omurilik sıvısında ve serumda S100B protein konsantrasyonunun yükseldiği saptanmıştır. Keza hayvan modellerinde travmatik veya fokal kanamaya bağlı beyin hasarının ardından S100B'nin serebrospinal sıvıda hızlı bir şekilde artışı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda beyindeki lezyona ait klinik ve radyolojik bulgularla S100 düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir (8-10).

Büttner ve ark. (109) 26 iskemik inmeli hastada yaptıkları çalışmada en yüksek S100B düzeylerini 2. ve 3. günde tespit etmişlerdir. Çalışmalarında 1.günden 3. güne kadar artan S100B düzeyi 3. ve 10.günlerde azalma göstermiştir (109).

Kardiak arrest sonrası gelişen hipoksik beyin hasarında S100B, 2-24 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir. Hemorajik serebrovasküler olayların iskemik inmelere göre daha yüksek S100B düzeylerine yol açtığı saptanmıştır (88).

Beyin hasar markırları olarak bilinen NSE ve S100B proteinlerinin status epileptikuslu olgularda yükseldiği biliniyor ama jeneralize tonik klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerde artıp artmadığı kesin olarak bilinmemektedir (11). Status epileptikus tablosundaki hastalarda status epileptikusun süresi ile orantılı olarak beyinde nöronal hasar gelişmektedir. Epileptik nöbet geçiren hastalarda da beyinde nöronal hasar geliştiği iddia edilmiştir. Epileptik hastalarda epileptik nöbet sonrası NSE ve S100B protein düzeylerinin serum ve beyin omurilik sıvısında değerlendirilmesi ile ilgili değişik çalışmalara literatürde rastlamaktayız. Ancak bu çalışmalar sınırlı sayıda olup sonuçları da çelişkilidir.

Palmio ve ark. (11) yaptıkları çalışmada 15 temporal lob epilepsisinin ve 16 ekstra temporal lob epilepsisinin nöbet sonrası 0, 3, 6, 12 ve 24'cü saatlerinde serum NSE ve S100 protein düzeylerini incelediler. Temporal lob epilepsililerde 6. ve 12.

saatlerdeki NSE düzeyleri anlamlı derecede artmışken, extra temporal lob epilepsililerde değişiklik belirgin değildi. Temporal lob epilepsililerde S100 protein düzeyleri hafif derecede artmışken, extra temporal lob epilepsililerde değişiklik yoktu. Çalışma sonucunda temporal lob epilepsililerde nöronal hasar markırlarından NSE düzeylerinin nöbet sonrası anlamlı derecede yüksekliği temporal lob epilepsisinin nöronal hasara neden olduğu kanaatine varılmıştır.

Büttner ve ark. (12) yaptıkları çalışmada JTKN'i olan dokuz hastanın nöbet sonrası 5. dakika ile 6, 12 ve 48'ci saatlerinde serum NSE ve S100 protein düzeylerini incelediler. Serum NSE düzeyleri 5. Dakika ve 48. saatteki ölçümlerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı. Epileptik hastalar ile kontrol grubu arasında S100 düzeyleri açısından anlamlı olarak fark tesbit edilemedi. Çalışma sonucunda serum NSE düzeyleri ölçümünün jeneralize epilepsili hastalarda nöral hasarı tesbit etmede in vivo markır olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Palmio ve ark. (13) yaptıkları çalışmada JTKN'i olan 18 hastanın nöbet sonrası 24'cü saatinde serebrospinal sıvıda ve serumda NSE ve S100 protein düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırdılar. Çalışma sonucunda JTKN'i olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında serebrospinal sıvıda ve serumda NSE ve S100 protein düzeyleri arasında anlamlı derecede fark bulunamadı.

Bizim çalışmamızın amacı; epileptik nöbetlere bağlı olarak nöronal hasar gelişip gelişmediğini, geliyorsa hangi tip nöbetlere bağlı olarak geliştiğini, beyin hasarının derecesini ve klinik prognozu öngören bir erken markır olan NSE ve S100B protein düzeylerinin postiktal ve interiktal dönemlerde serumda ölçümlerini yaparak incelemektir.

Bizim çalışmamızda NSE ve S100B protein seviyeleri postiktal (nöbetten sonraki ilk 2 saat içinde) ve interiktal (en son nöbetten en az 72 saat sonra) dönemlerde serumda ölçülüp kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Tüm epileptik hastalar birlikte değerlendirildiğinde; bu grubun postiktal dönemde serum S100B düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Epilepsili olgularda interiktal dönemdeki serum S100B düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek olmakla birlikte aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu bulgular epileptik nöbetler sonrası hastalarda nöronal hasar geliştiğini göstermektedir. Serum NSE düzeyi ölçümleri epileptik hastalarla kontrol grubu arasında bir farklılık göstermemiştir.

Jeneralize tonik klonik nöbetleri olan hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde; bu grupta postiktal dönem serum S100B düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Kompleks parsiyel, basit parsiyel ve myoklonik nöbetleri olan hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde; bu grupta postiktal dönem serum S100B düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak jeneralize tonik klonik nöbet grubundaki serum S100B değerleri bu gruptan daha yüksekti. Kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde; bu grupta postiktal dönemdeki serum S100B düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte aralarında anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi. Bu bulgularla; jeneralize tonik klonik nöbetlerin diğer nöbetlere kıyasla en fazla nöronal hasara yol açtığı, jeneralize tonik klonik nöbet dışında diğer nöbetlerden oluşan grupta ise nöronal hasarın daha düşük düzeyde geliştiği kanaatine varıldı. Yalnızca kompleks parsiyel nöbetli olgularda ise postiktal dönem serum S100B düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olmayan bir düzeyde yüksekliği bu tür nöbetlerin nöronal hasara yol açmadığını düşündürülebilir. Ancak daha çok sayıda olgu ile çalışılırsa bu grupta da serum S100B düzeyinde anlamlı bir yükseklik saptanabileceği ve kompleks parsiyel nöbetlerin daha düşük miktarda da olsa nöronal hasara yol açabileceği kanaatindeyiz.

Epileptik hasta grubunda postiktal dönem ve interiktal dönemlerdeki serum S100B değerleri arasında anlamlı düzeyde farklılık vardı. Bu bulguya dayanarak, epileptik nöbetlerle epileptik olmayan atakların (konversiyon nöbeti ve diğerleri) ayırımında postiktal serum S100B düzeyi tayini potansiyel bir yardımcı olarak gözükmektedir. Özellikle jeneralize tonik klonik nöbetlerde serum S100B nin en yüksek değere ulaşması en fazla bu tür nöbetlerin tanısında yardımcı olacak gözükmektedir.

Sonuç olarak epileptik ve özellikle JTKN'lere bağlı postiktal dönemdeki S100B düzeyleri tayini nöronal hasarın tahmin edilmesinde yardımcı bir marker olarak kullanılabilir. Ancak NSE'nin postiktal ve interiktal dönem düzeyleri nöronal hasar ve prognoz açısından herhangi bir anlam ifade etmemektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmamız bir epileptik nöbetin bile beyinde belirli bir miktar nöronal hasara yol açtığını ortaya koymuştur. Tekrarlayan epileptik nöbetlerin giderek beyinde ki nöronal hasarı arttıracığı açıktır. Epilepsili

hastaların takibinde ve yapılacak tedavilerin etkinliklerinin izlenmesinde gelecekte S100B proteini gibi markırların önemli katkısı olacağını düşünöyoruz.

5. KAYNAKLAR

1. Oğul E. Epilepsi. Temel ve Klinik Nöroloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2002; 131-158.
2. Bolluk B, Yiđit A. Epileptolojide Sınıflamalar. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004; 2: 102-106.
3. Geoffrey Zubay (Ed). Biochemistry, USA, 3. Edition 1975: 323-345.
4. Day INM, Thopson RJ. Levels of immunoreactive aldolase C, creatine kinase-BB, neuronal and nonneuronal enolase and 14-3-2 protein in circulating human blood cells. Clin Chem Acta 1984; 136: 219-228.
5. Marangos PJ, Champbell IC, Godvin FK. Structural and functional properties of neuron specific protein (NSP) from rat, cat and human brain. J Neurochem 1977; 28: 1097-1107.
6. Pieri C, Marra M, Marcheselli F. Melatonin: peroxy radical scavenger more effective- than vitamin E. Life Sci, 1994; 55: 271.
7. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biol 2001; 33: 637-668.
8. Hardemark HG. S100 protein and NSE in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. J Neurosurg 1989; 71: 727-731.
9. Wiesmann M, Missler U, Hagenstrom H, Gottmann D. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir 1997; 139: 1155-1160.
10. Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Comparison of serial S-100 and NSE serum measurements after severe head injury. Acta Neurochir 1997; 139: 1161-1164.
11. Palmio J, Keranen T, Alapirtti T, Hulkkonen J, Makinen R, Holm P, et al.

Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: A video—EEG study. *Epilepsy Research* 2008; 81, 155—160.

12. Büttner T, Lack B, Jäger M, Wünsche W, Kuhn W, Müller T, et al. Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures, *J Neurol* 1999; 246: 459–461.
13. Palmio J, Peltola J, Vuorinen P, Laine S, Suhonen J, Keranen T. Normal CSF neuron-specific enolase and S-100 protein levels in patients with recent non-complicated tonic–clonic seizures, *Journal of the Neurological Sciences* 183 2001; 27–31.
14. Haslam RHA. Non-Febrile Seizures. *Pediatrics in Review* 1997; 18: 39-49.
15. Salas-Purg J, Tunon A, Diaz M, Lahoz CH. Somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 527-530.
16. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Iankovic I. *Neurology in clinical practice. The neurological disorders. The Epilepsies. Fourth Ed. Butterworth-Heinemann* 2004; 1953-1992.
17. Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia* 1994; 35: 950-958.
18. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Disease-a-Month* 2003; 49: 426-478.
19. Prince DA, Connors BW. Mechanisms of interictal epileptogenesis. *Adv Neurol* 1986; 44: 275-300.
20. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Epilepsy and other seizure disorder. Adams RD (Ed). *Principles of Neurology. Seventh ed, New York: Mc Graw-Hill* 2001; 331-365.
21. Gilroy J. Epilepsy in *Basic Neurology. 3. Edition, Mc Graw-Hill* 2000; 85-121.
22. Elaine W, Ajay G, Deepak K. Lachhwani Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964; 5: 297-306.

23. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
24. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
25. Panayiotopoulos CP. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. 1. Ed. Oxford: Bladon Medical Publishing 2005; 1-28.
26. Commission on the classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for the classification of the epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268-278.
27. Lüders HO, Wyllie E. Classification of seizures. Wyllie E (editor). *The Treatment of Epilepsy*. 3. Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 287-297.
28. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı*. Palme yayıncılık, 3. Baskı, Ankara 1998; 219-237.
29. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71: 899-916.
30. Lüders HO, Wyllie E. Classification of epilepsies. Wyllie E (editor). *The Treatment of Epilepsy*. 3. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 453-466.
31. Lüders HO, Wyllie E. Symptomatic focal epilepsies. Wyllie E (editor). *The Treatment of Epilepsy*. 3. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 467-473.
32. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy: partial seizures in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1911-1917.

33. Fisch BJ. Normal EEG'nin tanımlanması ve beyin işlevleri ile ilişkisi. Spehlmann'ın EEG EI Kitabı. Turgut Yayıncılık, 1998; 159-174.
34. Wilkinson, IMS. Nörolojinin Temel İlkeleri. Baysal Aİ (Çeviren) Hekimler yayın birliği 1992.
35. Oğul E. Epilepsi. Temel ve Klinik Nöroloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1996; 171-192.
36. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. Neurology 1988; 38: 1407-1410.
37. Schachter SC. Antiepileptic drug therapy: general treatment principles and application for special patient populations. Epilepsia 1999; 40: 20-25.
38. Britton JW, So EL. Selection of antiepileptic drugs: a practical approach. Mayo Clin Proc 1996; 71: 778-786.
39. Pellock JM. Treatment of epilepsy in the new millennium. Pharmacotherapy 2000; 20: 129-138.
40. Aysun S. Epilepsi tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. Ankara 1994; 15: 529-552.
41. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, Goldensohn ES, Hauser WA. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. Ann Neurol 1994; 35: 534-545.
42. Holland KD. Efficacy, pharmacology and adverse effects of antiepileptic drugs. Neurol Clin 2001; 19: 313-345.
43. Leppik IE, Wolff DL. Antiepileptic medication interactions. Neurol Clin 1993; 11: 905-921.
44. Beydoun A, Sackellares JC, Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double –blind concentration-response desing

clinical trial. *Neurology* 1997; 48: 182-188.

45. Kayaalp O. Antiepileptikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, cilt II. 7. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık 1995: 2027- 2054.
46. Shorvon S. The drug treatment of epilepsy. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (editors). *Epilepsy*. 2. Ed. London: Chapman & Hall Medical 1995; 178-183.
47. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clinic Proc* 1996; 71: 899-916.
48. Ramsay RE, De Toledo J. Intravenous administration of fosphenytoin: options for the management of seizures. *Neurology* 1996; 46: 17-19.
49. Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 191-199.
50. Patsalos PN, Duncan SD. New antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 1994; 2: 40- 77
51. Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998; 51: 15-20.
52. Farwel JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febril seizures—Effects on intelligence and on seizures recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322: 363-369.
53. Pellock JM: Efficacy and adverse effects of antiepileptic drugs. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 435.
54. Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 66-72.
55. Ketter TA, Frye MA, Kimbrell TA, Post RM. Pharmacology and pharmacokinetics of new anticonvulsants. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
56. Dougherty JA, Rhoney DH. Gabapentin: a unique antiepileptic agent. *Neurol Res* 2001; 23: 821-829.

57. Rutecki PA, Gidal BE. Antiepileptic drug treatment in the developmentally disabled: treatment considerations with the newer antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2002; 3: 24-31.
58. Susman N. Other anticonvulsant. Sadock BJ, Sadock VA (editors). *Comprehensive Textbook of Psychiatry Vol 2. 7. Ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 2299-2303.
59. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. A new antiepileptic drugs: a systemic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859-880.
60. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37: 4.
61. Gustavson LE, Cato A, Guenther HJ. Lack of clinically important drug interactions between tiagabine and carbamazepine, phenytoin or valproate. *Epilepsia* 1995; 35: 1591-1563.
62. Kalviainen R, Aikia M, Mervaala M. Long-term cognitive effects of tiagabine. *Epilepsia* 1995; 36: 149-153.
63. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of topiramate in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal Syndromes. *Medarh* 2002; 56: 211-212.
64. Bourgeois BF. Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia* 1996; 37: 14-17.
65. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 554 -563.
66. Calabrese JR, Shelton MD, Keck PE, McElroy SL, Werkner JE. Topiramate in Severe Treatment-Refractory Mania. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
67. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997; 35: 241-256.

68. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE. Topiramate placebo-controlled dose- ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400, and 600 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684-1690.
69. Marcotte DB. Use of the new antiepileptic drug topiramate as a mood stabilizer. 123. Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
70. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002; 42: 796- 803.
71. Bazil CW. New antiepileptic drugs. *The Neurologist* 2002; 8: 71-81.
72. Sterker M, Berrouschot J, Schneider D. Fatal course of toxic epidermal necrolysis under treatment with lamotrigine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 595-597.
73. Kasier E, Pregant P, Kumits R. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 13-31.
74. Smechel DE, Brightman MW, Marangos PJ. Neuron switch from non-neuronal enolase (NNE) to neuronal enolase (NSE) during development. *Brain Res* 1980; 190: 195-214.
75. Vinores SA, Herman MM, Rubinstein LJ, Marangos PJ. Electron microscopic localization of neuron specific enolase in rat and mouse brain. *J Histochem Cytochem* 1984; 32: 1295-1302.
76. Büyükpamukçu M, Akyüz C, Sevinir B, Hazar V. Çocukluk çağı kanserlerinde biyolojik belirleyiciler. *Güncel Pediatri Dergisi* 1995; 749-763.
77. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93: 234-240.
78. DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, Ginsburg DL, Bracht KA, Smith T, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995; 45: 1134-1137.

79. Rabinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT, DeGiorgio CM. CSF neuron specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994; 44: 1167-1169.
80. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma Homocysteine in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia. Changes During a Chemotherapeutic Regimen Including Methotrexate. *Cancer Res* 1991; 51: 828-835.
81. Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B. Melatonin as a free radical scavenger: implications for aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci* 1994; 719.
82. Moore BW, McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem* 1965; 240: 1647-1653.
83. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S-100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-429.
84. Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Callissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC cells. *Neuroscience* 1993; 53: 919-925.
85. Haglid K, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielson N. S-100p stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with a cellular muscle transplants. *Brain Res* 1997; 753: 196-201.
86. Hunter MJ, Walter JC. High level expression and dimer characterization of the S-100 EF-hand proteins. *J Biol Chem* 1998; 273: 12427-12435.
87. Shaaban AM, Harmer M, Vaughan R. Serum S-100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-298.
88. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553.
89. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 614-632.

90. Trimble MR. Antiepileptic drugs. cognitive function, and behavior in children: Evidence from recent studies. *Epilepsia* 1990; 31: 30-34.
91. Köseoğlu E, Karaman Y. Epilepsililerde kognitif işlevlerin klinik değerlendirilmesi ve EEG bulgularıyla ilişkisi. *Epilepsi* 1999; 5: 16-23.
92. Aldenkamp AP, Gutter T, Beun AM. The effect of seizure activity and paroxysmal electroencephalographic discharges on cognition. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992; 140: 111-121.
93. Ulrich S, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 Protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
94. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2004; 227: 49-53.
95. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254-1258.
96. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, Ohlstein EH. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993; 623: 77-82.
97. Cunningham RT, Young IS, Winder J, O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, et al. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497-500.
98. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-731.
99. Hardemark HG, Persson L, Bolander HG, Hillered L, Olsson Y, Pahlman S. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat

cerebrospinal fluid. *Stroke* 1988; 19: 1140-1144.

100. Hatfield RH, McKernan RM. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res* 1992; 577: 249-252.
101. Ay E, Royds JA, Lewtas NA, Timperley WR, Taylor CB. Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 724-729.
102. Kawasaki H, Wakayama Y, Okayasu H, Takahashi H, Shibuya S. Levels of serum and cerebrospinal fluid enolase in patients with cerebral vascular disease and other neurological diseases. *Stroke* 1988; 19: 313-318.
103. Oppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A. Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. *Clin Chim Acta* 1986; 155:143-150.
104. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. Experimental brain ischemia: neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984; 43: 19-24.
105. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahiman S. S-100 protein and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18: 911-918.
106. Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garthwaite et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 2064–2068.
107. Foerch C, Otto B, Singer OC, Tobias NH, Yan B, Berkefeld J, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35: 2160-2164.
108. Delgado P, Alvarez SJ, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A,

Montaner J. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2837 - 2839.

- 109.** Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961–1965.
- 110.** Cunningham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994; 230: 117- 124.
- 111.** Nara T, Nozaki H, Nakae Y, Arai, T, Ohashi T. Neuronspecific enolase in comatose children. *Am J Dis Child* 1988; 142: 173-174.

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Elazığ'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Elazığ'da tamamladı. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp fakültesini kazandı. 2002 yılında mezun oldu. 2002 – 2005 yılları arasında Malatya Darende ilçesi Ağılbaşı Sağlık Ocağı'nda çalıştı. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı ve halen bu bölümde çalışmaktadır.