T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

PROGRESİF MİYOKLONİK EPİLEPSİLERİN KLİNİK, GENETİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

ÖZGÜL ESEN ÖRE

DANIŞMAN
DOÇ. DR. NERSES BEBEK

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL - 2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Programında Özgül ESEN ÖRE tarafından hazırlanan Progresif Miyoklonik Epilepsilerin Klinik, genetik ve Elektrofizyolojik Özellikleri başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

25 / 08 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)				İmzası
1.Prof. Dr. Meral KIZILTAN	İÜ	CTF	Nöroloji Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. A. Emre ÖGE	İÜ	İTF	Nöroloji Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Betül BAYKAL	İÜ	İTF	Nöroloji Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Candan GÜRSES	İÜ	DETAE	Nöroloji Anabilim Dalı	
5.Doç. Dr. Nerses BEBEK	İÜ	İTF	Nöroloji Anabilim Dalı	

BEYAN

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

Özgül ESEN ÖRE



İTHAF

Sevgili Ailem’e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Eğitimim sırasındaki değerli emekleri için başta program koordinatörümüz Prof. Dr. Emre Öge ve Prof. Dr. Candan Gürses olmak üzere tüm hocalarıma, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarıma;

Tezimin hazırlanması ve yazılması, olguların takibi ve değerlendirilmesi, EEG ve genetik incelemeleri sırasındaki destek ve katkıları için değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nerses Bebek'e;

Hastaların değerlendirildiği İstanbul Üniversitesi Epilepsi Bölümü'ndeki sevgili hocalarım Prof. Dr. Ayşen Gökyiğit, Prof. Dr. Betül Baykal ve Prof. Dr. Candan Gürses'e;

Hastaların incelemeleri için benimle sabırla çalışan değerli arkadaşım Uz. Dr. Zeliha Matur'a ve tezimde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ali Emre Öge'ye; tez konusundaki değerli deneyimlerini paylaşan hocam Prof. Dr. Meral Kızıltan'a;

Hastaların genetik incelemelerinin yapıldığı İstanbul Üniversitesi DETAE Genetik ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Uğur Özbek'e, Feyza Tuncer'e, Özkan Özdemir'e ve İlker Karacan'a;

Tez hastalarının incelemesi sırasında yardımları için EMG ve EEG teknisyenlerimize, çalışmaya katılan sevgili hastalarımıza;

Yüksek Lisans eğitimim sırasındaki destek ve sabırları için Eşim Nadir Öre ve Kızım Zeynep Dila Öre'ye;

Maddi destekleri için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 5081

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Unverricht-Lundborg hastaliği (ULH) 5
2.1.1. Epidemiyoloji 5
2.1.2. Klinik Bulgular 5
2.1.3. Elektrofizyolojik Çalışmalar 6
2.1.4. Patoloji 7
2.1.5. Görüntüleme 7
2.1.6. Genetik Bulgular 7
2.1.7. Tanı 8
2.1.8. Tedavi 8
2.2. Lafora Hastalığı (LH) 8
2.2.1. Klinik Bulgular 9
2.2.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar 9
2.2.3. Patoloji 10
2.2.4. Genetik 11
2.2.5. Moleküler Genetik Patogenez 12
2.2.6. Tanı 13
2.2.7. Tedavi 13

2.3. Mitokondrial Ensefalopati ve Çatlak Kırmızı Lifler "Ragged Red Fibres"(MERRF)....13
2.3.1. Klinik Bulgular....13
2.3.2. EEG Özellikleri....14
2.3.3. Görüntüleme....14
2.3.4. Genetik Bulgular....14
2.3.5. Tedavi....15
2.4. Nöronal Seroid Lipofusinoz (NSL)....15
2.4.1. İnfantil NSL, Hattia-Santavuori Hastalığı (NSL1)....16
2.4.2. Geç infantil NSL, Jansky-Bielschowsky Hastalığı ve Varyantları (CLN2, CLN5, CLN6 and CLN7)....17
2.4.3. Geç İnfantil Fin Varyant NSL....18
2.4.4. Geç İnfantil Varyant NSL....18
2.4.5. Juvenil Başlangıçlı NSL....18
2.4.6. Erişkin Tip Nöronal Seroid Lipofusinoz....18
2.5. Sialidozlar....19
2.6. Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrofi....19
2.7. PME'nin diğer nadir nedenleri....20
2.8. Miyoklonusta Elektrofizyolojik İncelemeler....21
2.8.1. Miyoklonusun Sınıflandırılması....21
2.8.2. Miyoklonusun EMG Korelasyonu....23
2.8.3. Miyoklonusun EEG Korelasyonu....24
2.8.4. Miyokloni Kilitli Geri Averajlama....25
2.8.5. Uyandırılmış Potansiyel Yanıtları....25
2.8.6. Uzun Latanslı Refleksler....26
3. GEREÇ VE YÖNTEM....27
3.1. Hasta Seçimi....27
3.2. Genetik Yöntem....27
3.2.1. DNA izolasyonu:....27
3.2.2. DNA Kalite Tayini....27
3.2.3. *EPM2A* ve *NHLRC1* Geninde Mutasyon Taraması....28
3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)....28
3.2.5. Agaroz jel elektroforezi....29

3.2.6. Dizi analizi 30
3.2.7. Dizileme Sonuçlarının Değerlendirilmesi 30
3.3. Klinik Değerlendirme 30
3.4. Elektrofizyolojik Yöntemler 31
3.4.1. EEG İncelemesi 31
3.4.2. Sinir İleti İncelemeleri 31
3.4.3. Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyel ve C Refleksi İncelemesi 32
3.4.4. Göz Kırpma Refleksi İncelemesi 32
3.5. İstatistiksel Yöntem 33
4. BULGULAR 34
4.1. Progresif Miyoklonik Epilepsili Hastaların Genel Klinik Özellikleri 34
4.1.1. Birinci Aile: 37
4.1.2. İkinci Aile. 41
4.1.3. Üçüncü Aile. 44
4.1.4. Sporadik olguların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri. 49
4.2. Hastaların Genetik Sonuçları 53
4.3. Hastaların EEG Özellikleri 56
4.4. Hastaların Sinir İleti Çalışmaları ve İğne EMG'si Bulguları 57
4.5. SEP ve C refleks Bulguları ve Bu Bulguların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması 57
4.6. Göz Kırpma Refleksi. Progresif Miyoklonik Epilepsi, Sağlıklı Kontrol ve Hasta Kontrol Gruplarından Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması ..60
5. TARTIŞMA 67
KAYNAKLAR 74
FORMLAR 82
ETİK KURUL KARARI 94
ÖZGEÇMİŞ 95

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: En sık PME nedeni olan hastalıkların klinik, laboratuar ve genetik özellikleri 4

Tablo 2-2: **Lafora Hastalığında bilinen genler ve kullanılan moleküler genetik testler** 12

Tablo 2-3: Miyoklonus, nöbetler, ataksi ve demansla giden klinik sendromların ilişkisi ve kesişmesi 15

Tablo2-4: Nöronal Seroid Lipofusinoz alt tipleri ve özellikleri 16

Tablo 2-5: Miyoklonusun sınıflandırılması 22

Tablo 2-6: Miyoklonusun elektrofizyolojik çalışmaları 23

Tablo 3-1: Primer dizileri ve çalışılan genlere ait bilgiler 28

Tablo 3-2: Hastaların klinik sorgulaması 31

Tablo 4-1:Ailesel ve Sporadik Progresif Miyoklonik Epilepsili hastaların genel klinik özellikleri. 35

Tablo 4-2: Ailesel ve Sporadik Progresif Miyoklonik Epilepsili hastaların elektrofizyolojik özellikleri 36

Tablo 4-3: Hastaların kullandığı ilaçların listesi 52

Tablo 4-4: Olgu 1'in tek yönlü dizileme sonuçları 53

Tablo 4-5: Olgu 10'un tek yönlü dizileme sonuçlarıVVVv 54

Tablo 4-6: Olgu 11'in tek yönlü dizileme sonuçları 54

Tablo 4-7: Hastaların son EEG'lerinin özellikleri 56

Tablo 4-8: Median SEP için normal değerler 57

Tablo 4-9: Hastaların median SEP verileri 58

Tablo 4-10: Kontrol grubunun median SEP verileri 59

Tablo 4-11:Hasta ve kontrol grubunun median SEP parametreleri açısından karşılaştırılması 59

Tablo 4-12: Hastalarda C refleksi verileri 60

Tablo 4-13: Göz Kırpma Refleksinin normal değerleri 61

Tablo 4-14: Progresif Miyoklonik Epilepsi grubunun göz kırpma refleksi verileri 62

Tablo 4-15: Hasta kontrol grubunun göz kırpma refleksi verileri 63

Tablo 4-16: Progresif Miyoklonik Epilepsi hasta grubu ile sağlıklı kontrollerin ve hasta kontrol grubunun GKR parametrelerinin karşılaştırılması 64
Tablo 4-17: Progresif Miyoklonik Epilepsi Hastaları ile çoklu ilaç kullanan epilepsi kontrol ve sağlıklı kontrol grubunun GKR parametrelerinin karşılaştırılması 65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Progresif Miyoklonik Epilepsilerde tanı aşamaları 21
Şekil 3.1: Sağlıklı gönüllüde median SEP ve C refleksi kayıt örneği. 33
Şekil 3.2: Sağlıklı gönüllüde Göz Kırpma Refleksi örneği. 33
Şekil 4.1: Birinci ailenin soy ağacı. 37
Şekil 4.2: Olgu 1'in 18 Hz ışık uyaranı sırasında göz kapamayı takiben 3 sn sonra düşük amplitüdlü çoklu diken dalga deşarjının görüldüğü A: 1998 yılına, B: 2010 yılına ait EEG örnekleri 38
Şekil 4.3: Olgu 2'nin 16 Hz ışık uyaranı sırasında göz kapamayı takiben ortaya çıkan düşük amplitüdlü çoklu diken dalga deşarjının görüldüğü EEG örneği 39
Şekil 4.4: Olgu 2'nin median SEP incelemesi. Dev SEP ve C Refleksi izlenmektedir. 40
Şekil 4.5: İkinci ailenin soy ağacı 41
Şekil 4.6: Olgu 4'ün hiperventilasyon sırasında hemisfer arka yarılarında belirgin 3 Hz diken dalga paroksizmi izlenen A: 2000, B: 2011 yılına ait EEG örneği 42
Şekil 4.7: Olgu 4'ün dev SEP ve C reflex örneği. 43
Şekil 4.8: Olgu 5'in dev SEP ve C reflex örneği. 44
Şekil 4.9: Üçüncü ailenin soyağacı. 45
Şekil 4.10: Olgu 6'nın A: jeneralize diken dalga deşarjlarının ve B:sağ hemisfer üzerinde frontal bölgede belirgin diken dalga aktivitesinin izlendiği EEG örnekleri. .. 46
Şekil 4.11: Olgu 7'nin yavaş bir temel aktivite zeminindejeneralize, kısa süreli diken dalga paroksizmlerinin izlendiği EEG örneği 47
Şekil 4.12: Olgu 8'in jeneralize, sık ve kısa süreli diken dalga paroksizmlerinin izlendiği EEG örneği 48
Şekil 4.13: Olgu 9'un frontal keskin dalga aktivitesi ile jeneralize diken-çoklu diken dalga paroksizmlerinin izlendiği EEG örneği 49
Şekil 4.14: Olgu 11'in dev SEP ve yüksek amplitüdlü C refleksi örneği. 50
Şekil 4.15: Bir Progresif Miyoklonik Epilepsi hastasının (olgu 5) Göz Kırpma Refleksi örneği. 66
Şekil 4.16: İlaç kullanan kontrol grubundaki bir hastanın (kontrol 3) Göz Kırpma Refleksi örneği. 66

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BT : Bilgisayarlı tomografi

COX : Cytocrom C Oxidase

CSTB : Sistatin B

CJH : Creutzfeldt-Jakob Hastalığı

GKR : Göz kırpma refleksi

IJE : İdiopatik jeneralize epilepsi

JK : Jeneralize konvulziyon

JME : Juvenil miyoklonik epilepsi

JTK : Jeneralize tonik klonik

KLZ : Klonazepam

LH : Lafora Hastalığı

LLR : Long loop reflex

MELAS : "Mitochondrial encephalopathy with lactic asidozis and seizure"

MERRF : Mitochondrial encephalopathy and 'ragged red fibres'

MR : Magnetic resonance

NSL : Nöronal seroid lipofusinozis

OD : Otozomal dominant

OR : Otozomal resesif

PME : Progresif miyoklonik epilepsi

PPT : Palmitoil protein tioesteraz

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

SEP : Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel

TPP1 : Tripeptidil peptidaz 1

ULH : Unverricht-Lundborg hastalığı

ÖZET

Esen Öre, Ö. (2011). Progresif Miyoklonik Epilepsi'lerin Klinik, Genetik ve Elektrofizyolojik Özellikleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Progresif miyoklonus epilepsileri (PME) nadir hastalıklardan oluşan, benzer klinik bulguları olan heterojen bir sendrom grubudur. Birçoğunun spesifik genetik etiyolojisi vardır ve bu nedenle genetik incelemeler tanıda önem taşır. Bu çalışmada ülkemizdeki PME'lerin klinik ve genetik mutasyon özellikleri, elektrofizyolojik bulguları araştırılmıştır. Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Epilepsi Bölümü'nde takip edilen PME'li 3 aileden 9 hasta birey ve 7'si sporadik toplam 16 hasta (yaş ortalaması 37±12) alınmış ve median somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP) N20 latans, N20-P25 ve P25-N35 amplitüdleri, C refleks varlığı, göz kırpma refleksi (GKR) parametreleri; 15 sağlıklı kontrol (8 erkek, 7 kadın) ve 7 çoklu ilaç kullanan PME dışı epilepsi hastası (4 erkek, 3 kadın) ile karşılaştırılmıştır. Hastaların ortalama takip süresi 11±6 (2-21) yıldı. Hastaların üçte ikisinin takip süresince yavaş progresyon gösterdiği, başlangıçta saptanan EEG anormalliklerinin devam ettiği, temel aktivitede belirgin bozulmanın izlenmediği dikkati çekti. Yapılan genetik analizlerde birer olguda EPM2A geninin 3. ekzonu ve NHLRC1 geninin 1. ekzonunu kodlayan bölgesinde daha önce bildirilmemiş varyantlar saptandı. Ayrıca daha önceden tanımlanan ve aminoasit değişimine sebep olmayan polimorfizmler dışında bilinen bir mutasyon saptanmamıştır. PME'li hastaların iki yanlı median SEP N20 latansları uzun, N20-P25 ve P25-N35 amplitüdleri yüksek bulundu. PME hastaları-sağlıklı kontroller arasında R1 ve R2 latans, R2 süreleri; PME-çoklu ilaç kullanımı olan hastalar arasında ise R2 süre ve alanları arasındaki fark anlamlı bulundu.

Bu çalışmada ailesel ve sporadik olguların seyirlerinin genel olarak beklenenden daha selim seyredebildiği, elektrofizyolojik bulguların kortikal hipereksitabiliteyi desteklediği, PME patogenezinde kortikal etkilenmenin yanı sıra beyin sapı tutulumunun da eşlik edebildiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Miyokloni, elektrofizyoloji, progresif miyoklonik epilepsi, genetik, göz kırpma refleksi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 5081

ABSTRACT

Esen Ore, O. (2011). Genetic, Clinic, and Electrophysiologic Features in Progresive Myoclonic Epilepsy. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience Master's thesis. Istanbul.

PME is a rare heterogeneous syndrome with similar clinical findings. Most PME patients have a genetic etiology and genetic studies carry an important role in the diagnosis. In this research, the genetic properties of the PME patients, and the electrophysiological characteristics of the disease, were investigated. Sixteen PME patients and 15 healthy (8 male, 7 female) control cases, and 7 (4 male, 3 female) epilepsy patients without PME were included in this study. Nine of the PME patients were from the same 3 families, and 7 of the patients were sporadic cases. We compared the median somatosensory evoked potentials (SEP), N20 latency, N20-P25 and P25-N35 amplitudes, C reflex presence and blink reflex in these 3 groups. We noticed a slow clinical progression of 2/3 the patients, and detected that similar baseline EEG abnormalities were continuing on follow ups. Genetic analysis showed code variants in 3rd exon of EPM2A gene in 2 subjects and in 1st exon of NHLRC1 gene in 1 subject, which were not reported previously. None of the known mutations were detected except known polimorphisms which do not cause aminoacid changes. Two sided median SEP N20 latencies of the PME patients were longer than controls. R1 and R2 latencies and R2 duration difference between the control group and PME patients were significant ($p< 0.05$).

In this study, the familial and sporadic cases have better prognosis than reported in the literature. Electropsyiological findings supported the cortical hyperexcitability. Moreover, brainstem involvement was shown at the PME pathogenesis.

Key Words: Myoclonus, electrophysiology, progressive myoclonic epilepsy, genetic, blink reflex

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 5081

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Progresif miyoklonus epilepsileri (PME) nadir hastalıklardan oluşan heterojen bir sendron grubudur. Çocukluk ve ergenlik dönemi epilepsilerinin yaklaşık % 1'ini oluşturur. Miyokloni, epilepsi ve özellikle demans ve ataksi gibi progresif nörolojik bulgularla seyreder. Miyoklonus çok belirgindir, genellikle postür, aksiyon veya dış uyarılar (ışık, ses ve dokunma) ile tetiklenir, ekstremite dışında yüz ve bulber kasları da içerebilir, bilateral senkron veya mültifokal ve asenkron olabilir. Jeneralize tonik-klonik (JTK) ve diğer nöbetler, demansa yol açan mental yıkım, serebellar tutulum şeklinde nörolojik bulgular görülür (1,2).

Çok sayıda hastalık PME nedenidir. Bunlar içinde Unverricht-Lundborg hastalığı (ULH), Lafora hastalığı (LH), Mitokondrial ensefalopati ile 'ragged red fibres' (MERRF), Nöronal Seroid Lipofusinozis (NSL), Sialidozis özgün ve nispeten sık görülen sendromlardır. Birçoğunun spesifik genetik etiyolojisi vardır ve bu nedenle genetik incelemeler tanıda önem taşır.

İlk kez 1938'de Grinker ve ark. familyal miyoklonik epilepsili 2 hastada miyokloniler ile ilişkili EEG dikenlerini bildirmişlerdir. O zamandan beri EEG ya da katot osiloskop ile poligrafik kayıtlar ilgi çekmektedir. 1975'de miyoklonik EMG deşarjlarına zaman kilitli EEG geri averajlama (miyokloni kilitli geri averajlama) bulunmuş ve miyoklonusla EEG aktivitesi arasındaki zamansal ve mekansal ilişki araştırılmıştır.

PME'lerin seyrinde erken dönemden itibaren EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama, jeneralize diken-çoklu diken paroksizmleri ve düşük frekanslarda (1-6 Hz) fotosensitivite görülmektedir (3).

SEP genellikle yüksek amplitüdlüdür (dev kortikal SEP). Görsel, somatosensoriyel ve beyin sapı uyandırılmış potansiyellerde hafif gecikme olabilir (4,5).

Bazı ULH hastalarında MR spektroskopi ile N-asetil aspartat/kreatin ve kolin/kreatin oranları ponsta düşük saptanırken, dentat nukleusta normal izlenmiştir. Bu bulgular EPM1 (ULH) patofizyolojisinde beyin sapı tutulumunun varlığını düşündürmüştür (6).

Çalışmamızda ülkemizdeki PME hastalarının,

1- Klinik özellikerinin ve hastalığın seyrinin belirlenmesi,
2- PME alt grupları için ülkemizdeki mutasyonları tanıma ve erken teşhis için uygun laboratuar testlerinin geliştirilmesi,
3- Hastalığın erken dönemde teşhisi için elektrofizyolojik özelliklerinin tanınması,
4- PME'lerde bilinen kortikal tutulum dışında ayrıca beyin sapı tutulumunun olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Ayrıca yakın gelecekte olmasa da PME'ye yol açan hastalıkların genetik temeli ve fizyopatolojisinin anlaşılması hastalığa özgün tedavilerin geliştirilmesine ışık tutacaktır. Toplumlar arası hastalık genlerindeki farklılıklar göz önüne alındığında toplumumuzda genetik profili saptamak, klinik ve elektrofizyolojik bulgularla korele etmek daha da önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Progresif Miyoklonik Epilepsiler (PME), nadir görülen genetik kökenli bir semptomatik jeneralize bir epilepsi grubudur. Tüm epilepsilerin %1'inden azını oluştururular. Tedaviye dirençli, giderek şiddeti artan miyoklonilere, serebellar bulgulara ve mental açıdan yıkıma yol açan bu sendroma genellikle herediter nörodejeneratif süreçler sebep olmaktadır (7,8). Son yıllarda moleküler genetikteki gelişmeler PME'ye neden olan gen ve mutasyonların saptanmasını ve böylece tanının daha kolay konmasını sağlamaktadır. Ancak altta yatan fizyopatoloji henüz netleştirilememiş ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri geliştirilememiştir..

Hastalık bulgularının başlangıç yaşı genelikle çocukluk veya adolesan dönemdedir. Fakat erken çocukluktan erişkin yaşa kadar çeşitli dönemlerde hastalık semptomları ortaya çıkabilmektedir. Tipik olarak miyoklonus parsiyel ya da segmental, aritmik, asenkron olabilir, asimetrik miyoklonus ve masif miyoklonilerin kombinasyonu görülebilir. PME'de miyokloniler tipik olarak multifokaldir ve sıklıkla postür, hareket veya ışık, ses, dokunma gibi dış uyaranlarla tetiklenmektedir. Miyokloniler özellikle yüz ve distal ekstremite kaslarında belirgin olmakla beraber ekstremitelerin proksimalindedir ve şiddetli miyokloniye bağlı düşmeler de görülebilir. Birçok hastada negatif miyokloniler de tabloya eklenmektedir. Miyokloniler hastanın yardıma muhtaç olmasına ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açan başlıca semptom olarak dikkat çekmektedir. Diğer epilepsi nöbetleri eşlik edebilir, jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerin yanı sıra absans, tonik, miyoklonik, kompleks parsiyel ya da basit parsiyel nöbetler görülebilir. Progresif demans, serebellar ataksi, nöropati ve miyopatilerle birlikte olabilir. Semptomların gidişi, ağırlığı ve dağılımı etiolojiye göre değişmektedir.

PME'lerin tanınması özellikle hastalığın erken dönemlerinde güç olabilir. Genetik geçiş şekli kendine özgü mitokondriyal kalıtımın görüldüğü mitokondriyal hastalıklar dışında birçok durumda otozomal resesiftir (OR). Tanıda etnik ve coğrafi dağılım önem taşır, örneğin Unverricht-Lundborg Hastalığı (ULH) İskandinav ülkelerinde sık iken, Lafora Hastalığı'na (LH) bu ülkelerde pek rastlanmaz. İtalya ve Fransa gibi Akdeniz ülkelerinde ise hem ULH hem de LH görülür. Kanada'da NSL ile MERRF daha sık PME nedenidir. Ülkemizde PME'ye neden olan hastalıkların sıklıkları konusunda henüz sağlıklı bir bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte erişkin hasta

grubunda LH'nın daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Tablo 2-1'de sık görülen PME tiplerinin genel özellikleri görülmektedir.

Tablo 2-1: En sık PME nedeni olan hastalıkların klinik, laboratuar ve genetik özellikleri

Hastalık	Baş. Yaşı	Klinik	Laboratuar	Genetik	Tanı
ULH	8-13	Ağır miyoklonus, demans hafif veya yok	-	OR 21q23	Genetik
MERRF	Her yaş	İşitme kaybı, nöropati, miyopati, optik atrofi, lipoma	Kan ve BOS laktatı Anormal MR spektroskopi	Maternal kalıtım, mitokondrial DNA'da tRNA mutasyonu	İskelet kasında "ragged red fibres"veya kan/kasta tRNA mutasyonu (bazen negatif olabilir)
LH	10-18	Oksipital nöbetler, ağır demans	-	OR 6q23 OR 6p22	Deri, karaciğer ve beyin biyopsisinde Lafora cisimcikleri
NSL **Geç infantil** **Juvenil** **Yetişkin**	2,5-4 4-10 11-50	Nöbetler, hızlı gerileme, fundus değişiklikleri, görme kaybı	Dolikol düzeyleri artar, **EEG:** Belirgin fotik duyarlılık(geç infantil, erişkin)**ERG**: B dalgası kaybı (geç infantil, juvenil) **VEP:** Geniş(geç infantil), azalmış (juvenil)	İnfantil: OR 11p15 Juvenil: OR ch16 Erişkin OR veya OD	Deri, beyin veya rektal biyopside elektron mikroskopide kurvilineer profiller (geç infantil), parmak izi profiller (juvenil ve erişkin), osmofilik granüler depositler
Sialidozis **Tip I** **Tip II**	8-20 10-30	Ağır miyokloniler, "cherry red spot", dismorfizm	Lenfosit ve diğer hc. Artmış depo materyalleri, artmış üriner sialiloligosakkaridler, EEG: Verteks pozitif dikenler	OR, 6p21 OR, 20q13	Lökositlerde nöroaminidaz eks.(tip I-II), parsiyel b-galaktosidoz eksikliği (tipIII)

2.1. Unverricht-Lundborg hastaliği (ULH)

2.1.1. Epidemiyoloji

PME'nin Unverricht-Lundborg tipi OR geçişlidir ve tüm dünyada görülmektedir. Baltık denizi çevresindeki ülkelerde daha sıktır. Örn. Finlandiya'da 1: 20000 oranında hastalığın görüldüğü bildirilmiştir. Akdeniz ülkelerinde de sık olduğu düşünülmektedir, fakat insidansı bilinmemektedir.

Eskiden iki farklı tablo olduğu düşünülen Baltık miyoklonisi ve Akdeniz miyoklonisinin aslında genetik olarak aynı hastalık olduğu genetik çalışmalar sonucunda anlaşılmıştır (9). Fenotip olarak ve bazen de genetik olarak benzer hastalık; güney Avrupa ve kuzey Afrika gibi Akdeniz bölgesi dışında Kanada'da, ABD'de de görülmektedir ve tüm dünyada sporadik olarak rastlanmaktadır (10). OR bir geçiş şekli olduğu için kız ve erkek çocuklarda görülme sıklığı eşittir.

ULH veya progresif miyoklonus epilepsisi tip 1 ya da genetik kodlamada adlandırıldığı şekli ile EPM1 1891'de Estonya'da Unverricht ve 1903'de İsveç'de Lundborg tarafından tanımlanmıştır (11,12). PME'ler içerisinde sık görülen ve görece iyi seyirli bir hastalık olarak kabul edilir.

PME tabloları içinde genetik nedenin ilk olarak gösterildiği ve ilk olarak sorumlu geni izole edilen, bu hastalıktır. Türkiye'de bu hastalığın klinik olarak tanısı konmuş aileler olmakla birlikte spesifik genetik tanısının doğrulandığı 3 olgu yakın zamanda bildirilmiştir (13).

2.1.2. Klinik Bulgular

ULH genelikle 6-18 yaşları arasında, çok şiddetli, uyaranlara başlıca da sese ve ışığa duyarlı çok şiddetli miyokloniler ve tonik-klonik nöbetlerle başlamaktadır (14). Uyarana duyarlı miyoklonik atmalar hastalığın tanısı için şarttır ve hastaların yarısından çoğunda ilk semptomdur. Miyoklonik atmalar sıklıkla sabahları veya yorgunken görülürler. En çok işitsel, ışık uyaranı ile ve tendona vurulması, pasif eklem hareketleri gibi proprioseptif uyaranlarla tetiklenirler. Ayrıca konuşma gibi istemli hareketler de atakları tetikleyebilir, buna karşın atmalar dinlenme ve uykuda nadiren görülür. Juvenil miyoklonik epilepsinin tersine miyokloniler sıklıkla düzensiz ve asenkrondur, ayrıca kollara ve omuzlara sınırlı değildir. Miyokloniler yürüme, konuşma, çiğneme gibi faaliyetleri etkileyerek eğer tedavi edilmezse yaklaşık 5 yıl içerisinde hastayı günlük aktivitelerini yapamaz hale getirebilmektedir (15).

JTK nöbetler bir çok hastada görülebilir, çok sık değildir, genellikle tedaviye yanıtlıdır. Ancak az sayıda hastada hiç gelişmeyebilir (16). Ayrıca absans veya kompleks parsiyel nöbetler izlenebilmektedir. Nörolojik muayene başlangıçta normalken zamanla tüm hastalarda ataksi, koordinasyon bozukluğu, intansiyonel tremor ve dizartri gelişmektedir. Entellektüel bozulma yavaş seyreder veya dikkati çekmeyebilir. Psikotik semptomlar nadirdir fakat hastalarda sıklıkla duygusal labilite olabilir. Atakside artış ve hafif demansiyel bulgular tipik olarak geç dönemde görülür. Ancak hastalığın genetik temeline bağlı olarak progresyonda atipik gelişmeler olabilir hatta bu aynı aile içinde bile görülebilmektedir. Bir kardeş oldukça iyi seyrederken diğerinde ciddi mental yıkım olabilmektedir. Yine de ULH oldukça uniform klinik seyre sahip bir hastalık olarak kabul edilir ve bu sınırların dışında bulgulara rastlandığında başka etyolojik nedenlerin aranması veya genetik tanı ile tanının doğrulanması gereklidir. Antiepileptik ilaçlarda kaydedilen gelişmeler ve tedavide kullanımlarındaki ilerlemeler sayesinde hastalığın prognozunda belirgin düzelme görülmektedir, öyle ki günümüzde 5-6. dekatlara kadar yaşamlarını sürdürebilmektedirler (15). Bu durum hastalığın erken tanınması ve doğru tedavi edilmesinin önemini kanıtlamaktadır.

2.1.3. Elektrofizyolojik Çalışmalar

EEG hastalığın başlangıcından beri normal olabilir ya da hafif yavaş temel aktivite ile jeneralize çoklu diken, 3-5 Hz diken veya çoklu diken dalga paroksizmleri ile nadiren miyoklonilere eşlik eden deşarjlar izlenebilir (17,18). Uykunun normal fizyolojik paternleri geç dönemlere kadar korunur. Jeneralize epileptiform anomaliler hastalığın başlangıcında aşikardır, zamanla bu anomaliler azalma eğilimindedir. Miyokloni dışındaki nöbetlerin sıklığı da zaman içinde genellikle azalır.

Fotosensitivite ULH için çok tipiktir ve fotik stimulasyon ile hastaların %90'ında hem EEG'de epileptiform anomaliler ortaya çıkar hem de klinik olarak miyokloni görülür (16,18,19).

Rutin poligrafik kayıtlarla tanınamayan miyoklonilerin geri averajlama tekniği ile EEG korelasyonu yapılabilir (20). SEP genellikle yüksek amplitüdlüdür (dev kortikal SEP). Görsel, somatosensoriyel ve beyin sapı uyandırılmış potansiyellerde hafif gecikme olabilir (4,5).

2.1.4. Patoloji

Histopatolojik olarak özellikle serebellum, medial talamus ve spinal kordu etkileyen yaygın dejeneratif değişiklikler görülmektedir (21). Beyinde depolanan herhangi bir madde görülmemiştir.

2.1.5. Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile beyin normal görülebilir veya bazis pontis, medulla, serebellar hemisferlerin hacminde azalma ve çok nadiren de serebral atrofi izlenebilir. MR spektroskopi ile N-asetil aspartat/kreatin ve kolin/kreatin oranları ponsta düşük saptanırken, dentat nukleusta normal izlenmiştir. Bu bulgular EPM1 patofizyolojisinde beyin sapı tutulumunu düşündürmüştür (6). Serebellar atrofinin genelde uzun süre fenitoin kullanan hastalarda görüldüğü dikkati çekmektedir.

2.1.6. Genetik Bulgular

ULH'de 21. kromozomun uzun kolunda q22.3 bandında, sistatin B'yi kodlayan gen'de (CSTB) mutasyon vardır (22, 23). CSTB geni yaklaşık 2,5 kb uzunluğundadır ve 3 küçük ekzon içerir.

CSTB genindeki en sık mutasyon (%86); bilindiği kadarıyla hastaların değişik etnik orjinlerine göre değişmeksizin 5' translasyon olmayan promoter bölgesinde (CCCCGCCCCGCG) şeklindeki bir dodekamerin yani on ikili dizinin değişken olarak uzamasıdır. Bu anlamda ULH nörolojideki bazı bilinen üçlü nükleotid tekrar hastalıklarına benzeyen ancak tekrarlayan bölüm on ikili diziden oluşan bir tekrar hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Normal allellerin dizisi 2 veya 3 kopya iken hastalık fenotipi ile ilişkilendirilmiş uzamış alleller en az 30 kopya içerirler. ULH'da genetik lokus heterojenitesi henüz bildirilmemiştir, yani tüm EPM1 hastaları CSTB geninde mutasyonlar gösterirler.

On ikili tekrar dışında CSTB geninde nokta mutasyonları da görülebilmektedir. CSTB genindeki 1 veya 2 nükleotidi etkilemiş, diğer 5 mutasyon az sayıda hastada aynı hastalığa yol açmıştır (25). Etkilenmiş kişilerde her iki alleldeki dodekamerin uzaması, birinde uzama diğerinde nokta mutasyonları veya nadiren her iki allelde nokta mutasyonu görülebilir.

CSTB; 98 aminoasitli küçük bir proteindir ve tüm dokularda bulunur. Apoptozun başında görev yapan sistein proteazların papain ailesini inhibe etmektedir. Hastalığın

tam patofizyolojisi halen bilinmemektedir. Muhtemelen, CSTB'de mutasyonlar sonucu sistein proteazların inibisyonlarının kaybı ile apoptoz anormal olarak ilerler, sonuçta erken nörodejenerasyon gelişir. Yapılan araştırmalarda CSTB ile karşılıklı etkileşen bir multiprotein kompleksi keşfedilmiştir. İmmünfloresan mikroskopi ile aynı protein, gelişmekte olan serebellumun granül hücrelerinde ve erişkin sıçan serebellumunun purkinje hücrelerinde izlenmiştir. Bundan dolayı CSTB multiprotein kompleksinin spesifik serebellar bir fonksiyonu olduğu olasılığı düşünülmektedir (26).

2.1.7. Tanı

Tanıda öncelikle klinik şüphe ve diğer olası hastalıkların dışlanması önemlidir. OR bir tablo olduğu için anne baba akraba evliliği olması kuşkuyu artırmaktadır. CSTB geninde mutasyon saptanması ile kesin tanı konulur.

2.1.8. Tedavi

ULH için spesifik bir tedavi yoktur. Palyatif ve semptomatik yaklaşım ile hastalar tedavi edilmeye çaışılmaktadır. Nöbet ve miyokloni kontrolü için, özellikle hastalığın seyrinde erken dönemde bu nöbetler ortaya çıkmışsa, sıklıkla valproik asit kullanılmaktadır. Klonazepam (KLZ) mevcut antiepileptik tedaviye ek olarak kullanılabilir (27). Yüksek doz pirasetamın da bir çok hastada nöbet kontrolüne yardımcı olduğu bildirilmiştir (28).

Fenitoinin miyoklonileri belirgin olarak kötüleştirmesi, akne, hirsutizm ve gingiva hipertrofisi gibi yan etkileri, serebellar bulguları ve serebral atrofi gelişmesini çabuklaştırıcı etkisi nedeniyle kaçınılması gerekir.

2.2. Lafora Hastalığı (LH)

Lafora ve Glueck tarafından 1911'de tanımlanmıştır. Epilepsi, miyokloni, demans ve çeşitli dokularda Lafora cisimcikleri ile karakterizedir. Lafora cisimcikleri nöronlarda, kalp ve iskelet kasında, karaciğerde, ter bezlerinde bulunan; periyodik asit-schiff (PAS) ile boyanan hücre içi, poliglukazan inklüzyon cisimcikleridir (29).

LH tüm dünyada görülebilmekle birlikte en sık Akdeniz ülkelerinde ve Kanada'da rastlanmaktadır. OR özelliği nedeni ile akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde görece sık rastlanan bir hastalıktır.

2.2.1. Klinik Bulgular

Başlangıç genellikle 14-16 yaşları arasında, geç çocukluk ve ergenlik dönemindedir (30). Hastaların çoğunda erken çocukluk döneminde febril ve febril olmayan konvülziyonlar görülmektedir (31).

LH'da; miyokloni, geçici körlük ve görsel varsanılarla seyreden oksipital nöbetler, atipik absanslar, atonik ve kompleks parsiyel nöbetler görülebilmektedir (3, 32). Karakteristik olarak görsel nöbetler ilk olarak ortaya çıkan semptomlardır. JTK nöbetler, absanslar ve düşme atakları bunları izler. Nöbetlerin başlangıcından hemen sonra küçük kas kontraksiyonları görülür. Başlangıçta miyokloniler seyrek, düzensiz, asimetrik ve düşük amplitüdlüdür. Genellikle bir ekstremiteyi oynatmak için yetersizdirler. Hastalık ilerledikçe miyokloni asimetrik ve segmental kalır ancak devamlı hale gelir ve miyoklonik atmalar şeklinde görülür. Ayrıca nöbetler daha dirençli hal almaktadır ve herhangi bir nöbet tipiyle status epileptikus gelişebilmektedir.

Kognitif bozulma, dizartri ve ataksi erken ortaya çıkar; demans zamanla gelişir. Hastalığın ileri dönemlerinde görme kaybı, apraksi, hızlı ilerleyen demans, konuşma güçlüğü, ataksi ve devamlı miyokloniler yüzünden hasta günlük aktivitelerini yapamaz hale gelmektedir (33).

ULH'na göre çok daha hızlı ve kötü seyirlidir. İlk yıl içinde henüz kognitif bozulma gelişmemişken klinik olarak idiyopatik jeneralize epilepsilerden özellikle jüvenil miyoklonik epilepsiden ayırmak güç olabilmektedir. On yılı aşkın süreden fazla yaşayan ve yaşam kalitesi sadece orta derecede etkilenen olgulara rastlanabilmektedir (34).

Gomez-Abad ve arkadaşları aralarında 2 Türk ailenin de yer aldığı bir çalışma sonucunda EPM2B mutasyonlarının daha yavaş seyrettiğini bildirmiştir. Test edilenlerin %70,1'i EPM2A, %27,3'ü EPM2B geninde mutasyon göstermektedir ve çok düşük bir oranında (%2,6) bu genlerde mutasyon gösterilememiştir (35).

Lafora hastalığının Çölyak hastalığı ile tam açıklığa kavuşmamış bir ilişkisi bulunmaktadır (36).

2.2.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar

LH'nın başlangıç dönemlerinden itibaren EEG'de genellikle yavaşlamış zemin aktivitesine eklenen jeneralize, yüksek amplitüdlü, diken dalga ve çoklu diken dalga

deşarjları izlenir. Düşük frekanslarda (1-6 Hz) ve diğer frekanslarda fotosensitivite saptanır (3).

EEG'de karşılığı izlenmeyen miyokloniler de olabilmektedir. Ayrıca negatif miyokloniler de LH'da sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diken ve dalga deşarjları uyku sırasında genellikle görülmemektedir. Kısa süre içerisinde zemin aktivitesi bozulmaktadır ve uykunun normal özellikleri kaybolmaktadır. Ayrıca Lafora hastalarının kardeşlerinde EEG bozukluğu hastalık olmadan da görülebilmektedir. Multifokal epileptiform anomaliler daha çok oksipital bölgelerde belirgindirler (8).

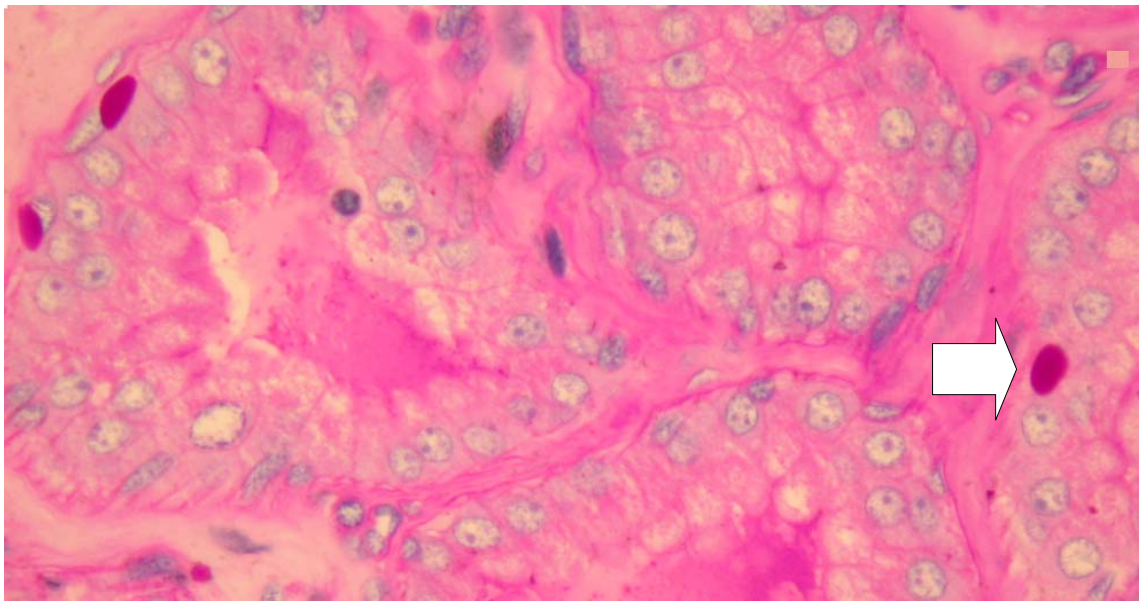
Yapılan EEG çalışmalarında diken ve dalga paterni hastalığın erken devrelerinde 3 Hz frekansında iken, ilerleyen dönemlerde 6-12 Hz gibi hızlı frekanslarda izlenmektedir. Hastalığın son dönemlerinde EEG iyice bozulmaktadır ve epileptiform deşarjlar neredeyse devamlı olmaktadır (37).

SEP normal ya da uzamış olabilir. Görsel uyandırılmış potansiyellerde uzama veya yanıt kaybı görülebilir (18). Başlangıçtaki benzer özelliklerinden dolayı juvenil miyoklonik epilepsiler (JME) ile karışabilir. Yavaş zemin aktivitesinin varlığı ve ilaçlara dirençli nöbetler ile JME'lerden ayrılabilir. Şüpheli durumlarda daha ayrıntılı incelemeler yapmak gerekebilir.

2.2.3. Patoloji

Lafora cisimleri anormal dallanmış polisakkaridleri (poliglukozanlar) içerirler ve başlıca nöronlarda bulunmaktadır. Fakat deri, karaciğer, iskelet ve kalp kası, retina, medulla spinalis gibi diğer bir çok dokuda da mevcuttur. Ayrıca lafora cisimcikleri apokrin ter bezlerinde, miyoepitelyal hücrelerde, ekrin ve apokrin ter kanalı hücrelerinde görülebilir. Dolayısıyla aksiler deri biyopsisi materyeli ile rahatça tanı konabilmektedir. Lafora cisimlerinin boyut ve bazofilik boyanma derecesi değişkendir. Korteks, substantia nigra, talamus ve serebellar kortekse dağılmış olarak bulunurlar (38, 39, 40).

Resim 2'de Olgu 8'den alınan deri biyopsisinde Lafora cisimcikleri görülmektedir.



Resim 2: Lafora Hastalığı tanısı ile izlenen ailenin bir üyesinden (olgu 8) alınan biyopsi materyelinde izlenen Lafora cisimcikleri(İTF Patoloji ABD Prof. Dr. N. Büyükbabani'nin arşivinden)

2.2.4. Genetik

LH' da EPM2A ve NHRLC1 (EPM2B) olarak iki gen bilinmektedir. Olguların çoğunda 6q kromozumunda 24. Lokusta EPM2A geninde mutasyon mevcuttur. OR kalıtım özelliği gösterir. EPM2A geni 6q23-25 bölgesine lokalizedir ve tirozin fosfataz (Laforin proteini) genini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar hastaların % 80'inde bulunur.

Laforin geninin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir fakat translasyonun düzenlenmesinde ve protein katlanmasında rolleri olduğu ve bu fonksiyonlarda sorunların hastalığın moleküler temelini oluşturduğu düşünülmektedir (41). Ayrıca laforin defekti muhtemelen glikojen sentetaz hiperfonksiyonuna yol açarak endoplazmik retikulum ile ilişkili poliglukozan birikimlerinin oluşmasına sebep olmaktadır (33).

NHLRC1 (ya da diğer adıyla EPM2B) 6p22 kromozumunda 2.2 Mbp bölgesine haritalanmış ve ardından malin adı verilen 2. gen bulunmuştur (42). Bu ikinci gen Japonya'da sık bulunmaktadır. LH' da bu iki gende de mutasyon bulunmayan aileler bulunduğundan 3. bir lokusun olduğunun üstünde durulmaktadır (43).

Laforin ve malinin her ikisinin de endoplazmik retikuluma yakın olmaları bunların poliglukozan birikimine ve epilepsiye karşı koruyucu benzer bir yolda

çalıştıklarını düşündürmektedir ama LH patogenezindeki kesin rolleri henüz belli değildir.

Gen analizi için yapılan klinik testler:

Sekans analizi: LH'da yüksek allelik heterojenite izlenir. EPM2A da dizi analizi ve NHLRC1 kombine mutasyon tespit frekans çalışmaları bu iki genin mutasyonlarının % 88 ile % 97 arasında ve tek başına dizi analizi ile tespit edilebilir olduğunu ortaya koymaktadır.

Delesyon analizi: EPM2A ve NHLRC1'de mutasyonlar sekans analizi ile saptanamaz.

Delesyonlar, genlerinden birinde tek heterozigot mutasyon olan etkilenen bireylerde ve genlerinden birinde açıkça homozigot mutasyon olan hastalarda şüpheli olmaktadır.

Tablo 2-2: **Lafora Hastalığında bilinen genler ve kullanılan moleküler genetik testler**

Gen Sembolü	Gendeki mutasyon oranı	Test Metodu	Test metodu ile mutasyon saptanma oranı
EPM2A	%22-%70	Sekans analizi	%88-%97
		Delesyon analizi	Bilinmiyor
NHRLC1 (EPM2B)	%27-%73	Delesyon analizi	Bilinmiyor

(Pagon RA, BBird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993)

2.2.5. Moleküler Genetik Patogenez

LH ya EPM2A ya da NHLRC1 (EPM2B) mutasyonları sonucunda oluşur. Laforin ve malin proteinlerindeki defekt nöronal fonksiyonlarda bozulmaya yol açar.

Laforin eksikliği yapılan knock-out farelerde yaygın nöronal dejenerasyon görülmüş ve insanlardaki LH' na benzer bir tablo oluşmuştur. Bu çalışmalarda laforinin hastalığın bazı semptomlarını başlatmada ve nöronal ölümde rol oynadığı görülmüştür (40).

Laforin spesifik olarak poliglukozanları bağlar. Laforin yokluğunda poliglukozanlar birikir ve lafora cisimcikleri oluşur. Bu çalışmalarda gösterilmiştir ki glikojen sentezi sırasında poliglukozanların bağlanmasında laforin önemli rol oynar (47).

2.2.6. Tanı

Görsel nöbetler, miyokloniler ve jeneralize nöbetler ile hızlı ilerleyici kognitif bozulma ve dengesizlik olan olgularda LH'dan şüphelenilmelidir. Tanı deri biyopsisinde Lafora cisimcikleri ile konulabilir. Fakat kesin tanı genetik inceleme ile desteklenmelidir.

2.2.7. Tedavi

Ne yazık ki tedavi palyatiftir. LH tedavisinde hem generalize hem de miyoklonik nöbetlere karşı etkili olduğundan valproik asit ilk seçenektir. Yan etki görülen ya da tek başına yetersiz kaldığı olgularda levatiracetam ve topiramat tedavileri etkili olabilir (44). Miyoklonilerin kontrolünde klonazepam oldukça etkilidir. Nöbetlerde zonisomid de etkili olabilir. Piracetam ve levatiracetam miyoklonilerin tedavisinde ilave tedavi olarak kullanılan ve iyi tolere edilen ilaçlardır (45). Fenitoin, karbamezepin ve okskarbazepin nöbetleri arttırabilir.

2.3. Mitokondrial Ensefalopati ve Çatlak Kırmızı Lifler "Ragged Red Fibres"(MERRF)

PME tablosunun sık görülen nedenlerinden biridir. Sporadik veya ailesel olabilir. Mitokondrilerin anne ovum kaynaklı olması nedeni ile MERRF hastalığı anneden kalıtılmaktadır. Eskiden Ramsay-Hunt sendromu ya da dissinerjiya serebellaris miyoklonika olarak adlandırılan tablonun bugün büyük ölçüde MERRF olgularından oluştuğu düşünülmektedir (Tablo 2-3).

2.3.1. Klinik Bulgular

MERRF sendromunda tipik bir PME sendromuna ait bulgular yani miyokloni, jeneralize nöbetler, ataksi, mental tutulum ve kas biyopsisinde çatlak kırmızı lifler saptanır. Başlangıç yaşı ve klinik spektrum değişkendir, başlangıç çocukluktan erişkin yaşa kadar her dönemde olabilir. Hastalığın seyri yavaş progresif veya hızlı kötüleşme şeklinde olabilir. Aksiyon ve intansiyon miyoklonusu görülebilir.

Serebellar ataksi ve myoklonus hastalığın en belirgin klinik özellikleridir. Ayrıca generalize tonik klonik nöbetler, demans, dizarti, kısa boy, lipomlar, sağırlık, optik atrofi, miyopati, nöropati, distoni, spastisite, laktik asidoz ve alt motor nöron tutulumu görülebilir (49, 50).

2.3.2. EEG Özellikleri

İnteriktal dönemde EEG'de anormal 5-7 Hz yavaş dalgalardan oluşan temel aktivite izlenir. Hastaların %85'inde sık, intermittant 2-3 Hz ritmik delta aktivitesi eklenmektedir. Ayrıca yavaş zemin aktivitesine eklenen 2-5 Hz jeneralize, senkron, diken-dalga, çoklu diken dalga veya keskin dalga deşarjları görülebilir. Fokal epileptiform anomaliler olabilir ve sıklıkla oksipital negatif diken ya da keskin dalga şeklindedir. Fotik stimulasyon 6-16 Hz frekans aralığında arka yarılarda belirgin epileptiform deşarjları veya fotomiyoklonik yanıtı tetikleyebilmektedir. Uykuya diffüz neredeyse devamlı hal alan 8-14 Hz aktivite hakimdir. Verteks keskinleri azalmıştır ve uyku iğcikleri görülmez (51).

2.3.3. Görüntüleme

MR'da beyin atrofisi ve bazal ganglia kalsifikasyonu görülebilir, ancak sık değildir (52). Bazen T2 ağırlıklı görüntülemede derin serebral çekirdeklerde, serebral kortekste gri madde sinyal değişikliği izlenebilir. Sinyal değişikliği ak maddede de görülebilir ve en erken periferik ak madde etkilenir. MERRF-MELAS birlikteliği olan bazı nadir olgularda geçici olabilen inmeyi taklit eden bulgular saptanabilir (53).

2.3.4. Genetik Bulgular

Klinik heterojenite mitokondriyal DNA mutasyonlarının karakteristik özelliğidir. En sık görülen moleküler defekt; mitokondrial DNA'da, 8344 nükleotid çiftinde adenozin-guanin geçiş mutasyonudur. MERRF hastalarının %90'ında görülür (54). Tanımlanan diğer moleküler nedenler aynı gende tirozin-sitozin ve guanin-adenozin geçiş mutasyonudur.

Kas biyopsisinde mitokondride ragged-red fibers diye adlandırılan subsarkolemmal agregatlar görülür (49, 50). Kasın histokimyasal çalışmalarında çok sayıda sitokrom c oksidaz (COX) negatif lifler ve immunohistokimyasal olarak mitokondrinin normal COX aktivitesi olan ve azalmış COX aktivitesi olan iki tipi gösterilmiştir. Bu bulgular heteroplazmik mitokondrial mutasyonların varlığında oluşur ve derecesini fenotipin çeşitli ekspresyon durumları belirler.

2.3.5. Tedavi

Diğer PME'ler gibi ne yazık ki spesifik bir tedavi yoktur. Diğer mitokondrial hastalıklarda olduğu gibi hastalarda antioksidan vitaminler, koenzim Q ve L-Karnitin gibi kofaktörler kullanılmaktadır.

Valproik asit karnitin alımının inhibisyonuna yol açabildiğinden dikkatli kullanılmalıdır. Diğer seçenek ilaçlar denenebilir. Genellikle miyokloniler çok şiddetli değildir ve yaşamı kısıtlamaz.

Tablo 2-3: Miyoklonus, nöbetler, ataksi ve demansla giden klinik sendromların ilişkisi ve kesişmesi

	Nöbetlerle giden progresif ensefalopatiler	**Progresif miyoklonik epilepsiler**	**Progresif miyoklonik ataksiler**
Erken klinik bulgular	Demans	Miyoklonik nöbetler tonik-klonik nöbetler	Ataksi miyoklonus
Eklenen klinik bulgular	Nöbetler veya miyoklonus (görece seyrek ve hafif)	Ataksi veya demans, progresyon	Demans, tonik-klonik nöbetler hafif veya yok
Başlangıç yaşı	Genelde erken çocukluk	Geç çocukluk veya ergenlik dönemi	Tipik olarak erişkin
Ana nedenler	Bir çok kalıtımsal metabolik hastalık	Unverricht-Lundborg MERRF Lafora Hastalığı Nöronal Seroid Lipofuksinozlar Sialidozlar	MERRF Spinoserebellar dejenerasyon Çölyak hastalığı

*İTF Nöroloji Kitabından alınmıştır

2.4. Nöronal Seroid Lipofusinoz (NSL)

NSL; psikomotor yıkım, görme bozukluğu, epilepsi, lizozomlarda anormal miktarlarda otofloresan lipopigment birikmesi ile karakterizedir. NSL, başlangıç yaşı, klinik özellikleri ve depolanmış maddelerin özelliğine göre farklı alt tiplere ayrılmıştır (Tablo 2-4).

Tablo2-4: Nöronal Seroid Lipofusinoz alt tipleri ve özellikleri

NSL Tip	Kromozom loküs	Gen ürünü ve Mutasyon tipi	Karakteristik Özelliği
CLN1 infantil	1q32	Palmitoil-protein tiyoesteraz nokta mutasyonu	
CLN2 klasik geç infantil	11p15	TPP, Lizozomal proteaz,nokta mutasyonu	Kavisli-doğrusal cisimler
CLN3 Juvenil-Batten Hastalığı	16p12	Membran protein, delesyon, nokta mutasyonu	Parmak izi profilleri
CLN4 Adult Kufs hastalığı	?	?	Omiyofilik birikimler, parmak izi profilleri
CLN5 Geç infantil Fin'li varyantı	13q22	Membran protein, nokta mutasyonları	
CLN6 Geç infantil varyant	15q21-23	?	Kavisli-doğrusal cisimler, parmak izi profilleri
CLN7 Geç infantil Türk varyantı	?	?	
CLN8 Mental retardasyon ve progresif epilepsi	8p23	Membran proteini, nokta mutasyonu	

*Epilepsi kitabı (2008) Progresif Miyoklonik Epilepsiler bölümünden alınmıştır

İnfantil, geç infantil ve juvenil formlar çocukluk çağı NSL grubunu oluştururlar ve çocukluk çağında görülen nörodegeneratif hastalıklar içinde en sık görülenlerdir. Erişkin form çok nadir görülür. Çocukluk çağı formları OR; erişkin formu ise OR, az oranda da OD kalıtımlıdır.

Türkiye'de infantil, geç infantil, juvenil ve Türk varyantları bildirilmiştir. Türk varyantının ilk semptomları geç infantil tipe benzemektedir, ancak nöbetler daha ağır seyretmektedir. Başlangıç yaşı ve görsel semptomları da juvenil tipe benzer özelliktedir.

2.4.1. İnfantil NSL, Hattia-Santavuori Hastalığı (NSL1)

Santavuori ve ark. tarafından 1974'de tanımlanmıştır (55). 8-20 aylar arasında başlar. Erken körlük ve hızlı nörolojik kötüleşme ile 8-11 yaşlarında ölüm görülür. Hipotoni, ataksi, psikomotor kötüleşme, mikrosefali ve ciddi miyokloniler tipik özellikleridir. Tanı deri, periferik sinir veya rektal biyopsi ile konabilir. Karakteristik depo cisimcikleri (granüler osmofilik depositler ya da GRODs) beyin ve diğer dokularda bulunur ve başlıca depo materyali saposinlerdir (56). Hastalık lokusu kromozomun 1p32 bölgesinde saptanmıştır (57). Sorumlu gen CLN1 geni olarak bilinir ve palmitoil protein tioesterazı (PPT) kodlar. PPT yaklaşık 37 kilodalton ağırlığında bir glikoproteindir ve proteinlerin şeklini değiştiren lipidlerin katabolizmasında rol oynar.

PPT bir lizozomal enzimdir. PPT enzimindeki defektin neokorteks nöronlarında nasıl degenerasyona neden olduğu bilinmemektedir.

2.4.2. Geç infantil NSL, Jansky-Bielschowsky Hastalığı ve Varyantları (CLN2, CLN5, CLN6 and CLN7)

Geç infantil dönemde başlar. Klasik geç infantil NSL (Jansky-Bielschowsky hastalığı-NCL2); Fin varyantı geç infantil NSL (NCL5), varyant geç infantil NCL (erken juvenil, CLN6) ve Türk varyant geç infantil NSL (CLN7) olarak 3 alt tipi kapsar. Tanı genellikle karakteristik inklüzyonların gösterilmesi ile konur. Deri biyopsisi ile kolayca tanınabilir. Bazı olgularda rektal biyopsi ile otonomik ganglion hücrelerinin incelenmesi gerekebilir.

Klasik geç infantil NSL sıklıkla 2,5-4 yaşları arasında miyoklonik, tonik klonik, atonik ve atipik absans nöbetleri ile ortaya çıkar. Miyokloni başlangıçta segmental, asimetrik ve spontandır. Birkaç ay sonra neredeyse devamlı ve herhangi bir uyarana duyarlı hal alır. Kısa sürede ataksi, psikomotor gerilik görülür. Görmede bozukluk genellikle 2-5 yaşları arasında gelişir. Optik fundus incelendiğinde retinal damarlarda incelme ve maküler degenerasyon saptanmaktadır. Epilepsi seyri genellikle dirençlidir. Entelektüel kayıp, spastisite ve ataksi dekortike duruma yol açar ve 6-10 yaşları arasında ölüm görülür.

Klasik geç infantil NSL'den sorumlu gen kromozomun 11p15 kolunda lokalizedir. CLN2 geni tripeptidil peptidaz 1'i (TPP1) kodlar (58). TPP1 lizozomlarda yıkıma giden proteinlerin N-terminallerinden tripeptidleri ayırmada rol oynar. Ancak TPP1'in hastalıktaki rolü tam olarak bilinmemektedir.

EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama ve generalize epileptiform deşarjlar izlenmektedir. Bu hastalıkta fotik stimülasyon ile düşük frekanslarda posterior dikenler ortaya çıkması spesifik bir EEG özelliğidir. Işık uyaranı ile dev görsel uyandırılmış potansiyellerin ortaya çıkması mümkündür (59).

Kinik bulgular özellikle göz bulguları tanıda önem taşımaktadır. Değişik hücre tiplerinde kavisli-doğrusal cisimlerin saptanması ve fibroblastlarda veya lökositlerde azalmış veya saptanamayan TPP1 enzim aktivitesi tanıyı desteklemektedir.

2.4.3. Geç İnfantil Fin Varyantı NSL

Geç infantil NSL'nin bu tipi Finlandiya 'da görülmektedir. Hastalık 5 yaşları civarı hipotoni ve beceriksizlik semptomları ile başlar. Bunu görme bozukluğu ve ataksi izler. Miyoklonik ve tonik klonik nöbetler görülür.

Hastalıkla ilişkili gen olan CLN5, 13q21-q32 kromozomundadır. Bu genin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Bir transmembran proteinini kodladığı düşünülmektedir (59).

2.4.4. Geç İnfantil Varyant NSL

Bu tip bazen erken juvenil NSL veya NCL6 olarak adlandırılmaktadır. Hastalık 5-7 yaşlarında başlar ve genellikle yirmili yaşlarda ölümle sonuçlanır. İlişkili gen CLN6 15q21-23 kromozomlarındadır.

2.4.5. Juvenil Başlangıçlı NSL

Batten Hastalığı olarak da bilinen Juvenil NSL en sık görülen NSL tipidir. Genellikle 5-10 yaşları arasında görme bozukluğu ile başlar takiben epilepsi ile dizartri, ataksi, ekstrapiramidal bulgular ve psikomotor gerileme görülür. Absans ve JTK nöbetler sıktır. Miyokloniler küçük amplitüdlü veya şiddetli olabilir, yüzü etkileyebilir. Pasif hareketlerle artar ve klonik nöbetlerle sonlanabilir.

EEG'de yavaş zemin aktivitesine eklenen generalize diken dalga deşarjları izlenir. Epileptiform anomaliler uyku sırasında belirginleşir ancak fotik stimülasyon etkili değildir.

Tanı dolaşımda vakuollü lenfositlerin ve deri biyopsi materyalinde veya lenfositlerde karakteristik parmak izi profillerinin saptanması ile konulabilir.

Hastalıkla ilişkili gen olan CLN3, 16. Kromozomun kısa koluna lokalize edilmektedir (60). CLN3 geni 438 aminoasit içeren, fonksiyonu bilinmeyen bir proteini kodlamaktadır. Hastalığa neden olan 25'ten fazla mutasyon tanımlanmıştır.

2.4.6. Erişkin Tip Nöronal Seroid Lipofusinoz

Kufs hastalığı veya NSL4 olarak bilinir. Genellikle hayatın 3, 4 ve 5.dekatında başlar. Demans, miyokloniler, ataksi, anormal hareketler ve nöbetler en sık semptomlardır. Kufs hastalığında körlük görülmez. Prognoz kötüdür ve birçok hastada başladığı dekatta ölüm görülür.

EEG'de sadece zemin aktivitesinde yavaşlama ve diken dalga deşarjları görülür. Fotosensitivite düşük frekanslarda pozitiftir. SEP yanıtı genişlemiş, VEP yanıtı ise normaldir (18).

Tanıda sıklıkla beyin biyopsisine ihtiyaç duyulur. Elektron mikroskopisinde granüler osmofilik birikimler ve/veya parmak izi profilleri saptanabilir.

2.5. Sialidozlar

Sialidozis OR geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır. İki tipi vardır:

Sialidoz tip 1 (cherry red spot-myoklonus sendromu) nöroaminidaz eksikliği sonucu ortaya çıkar. Çocukluk döneminde cherry-red maküler lekeler, progresif myokloniler, JTK nöbetler, görme kaybı ve hafif düzeyde demans vardır (61). Hiperaktif tendon refleksleri, ısı ile artan ekstremitelerin distalinde yanma, ağrı hissi gelişebilmektedir. Prognoz genelde kötüdür (62).

Sialidoz tip 2 hem N-asetil nöraminidaz, hem de beta galaktozidaz eksikliği sonucu ortaya çıkabilir. İskelet displazileri, dizostozis multipleks, mental retardasyon ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Neonatal dönemden ikinci dekada kadar herhangi bir dönemde başlayabilir.

EEG'de sıklıkla düşük voltajlı hızlı aktivite izlenmektedir. Demanslı hastalarda yavaşlama olabilir. Şiddetli miyokloniler yavaş dalga uyku sırasında sıklaşan, 10-20 Hz düşük voltajlı verteks pozitif dikenleri ile ilişkilidir. Non REM uykusu düzensizdir.

MR erken dönemlerde normal olabilir, ilerleyen dönemde serebellar, pontin ve serebral atrofi görülebilir (63).

Sialidozlar OR hastalıklardır. Sialidaz geni (NEU1) 6p21.3 kromozomu üzerindedir (64). Sialidaz geninde otuzdokuzdan fazla mutasyon tanımlanmıştır.

Klinik olarak sialidozdan şüphelenildiğinde fundusta kiraz kırmızısı nokta aranır. Tanı, idrarda siyalil-oligosakkaridlerin saptanması; lökosit veya fibroblast kültürlerinde lizozomal enzim defektinin gösterilmesi ile konur (65).

2.6. Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrofi

Nadir görülen OD nörodejeneratif bir hastalıktır. Serebellar atrofi, ataksi, koreatetoz, miyokloni, epilepsi, demans ve psikiyatrik semptomlarla seyreder. İlk kez Japonya 'da tanımlanmıştır (66).

Klinik heterojenitesi fazladır. Ataksik-koreatetoid form, yalancı Huntington form ve PME formu olarak üç ayrı klinik tablo görülür. Hastalık 20 yaşından önce

başlarsa sıklıkla PME formu şeklinde görülür. Ataksi, nöbetler, miyokloni ve progresif entelektüel bozulma semptomları ile seyreder.

EEG'de zemin aktivitesi genellikle normaldir. Atipik diken dalga deşarjları izlenebilir.

MR'da beyin sapının orta hat yapıları özellikle pontin tegmentumda ve serebellumda atrofi saptanmaktadır.

DRPLA 12p13.31 kromozomu üzerindeki bir gende cag üçlü tekrarının uzaması sonucu gelişmektedir (67).

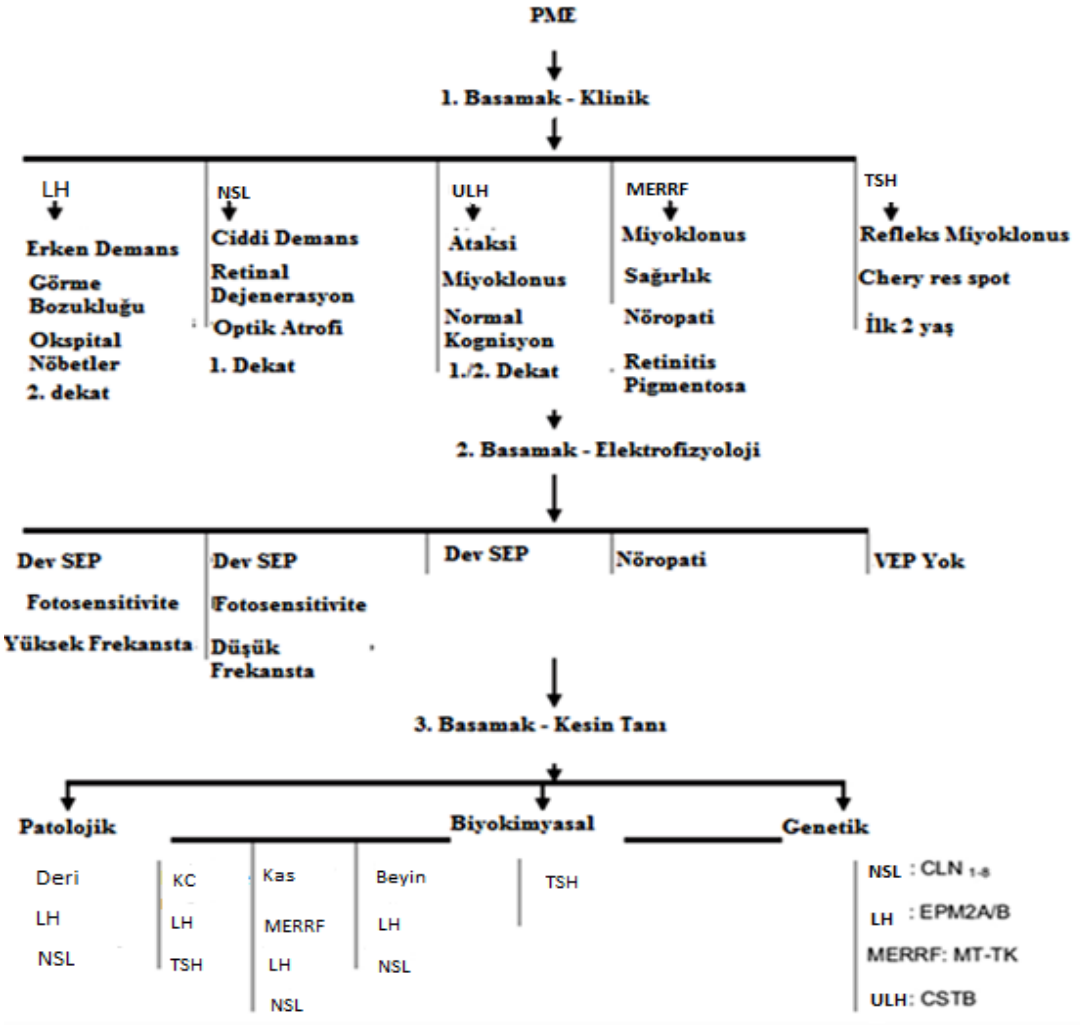
2.7. PME'nin diğer nadir nedenleri

Aksiyon miyoklonisi böbrek yetmezliği sendromu OR bir hastalıktır. Bu tablo Fransız kökenli Kanadalılarda tanımlanmıştır. Ciddi ileyleyici aksiyon miyoklonisi, dizartri, ataksi ve böbrek yetmezliği ile seyreder (68).

Huntington hastalığının jüvenil formu da PME'ye yol açabilir, OR'tir. PME etyolojisinde akla getirilmelidir (69).

Nöronopatik Gaucher hastalığı (70), atipik inklüzyon cisimciği hastalığı, nöroaksonal distrofi, çöliak hastalığı ile ilişkili PME, jüvenil GM2 gangliosidoz ve Hallorverden Spatz hastalığı nadir PME nedenlerindendir (32).

PME'lerdeki tanı aşamaları şekil 2.1'de görülmektedir.



KC: Karaciğer, LH: Lafora hastalığı, MERRF: Mitokondrial Ensefalopati ve "ragged red fibres", NSL: Nöronal Seroid Lipofusinozis, TSH: Tay Sach Hastalığı

Şekil 2.1: Progresif Miyoklonik Epilepsilerde tanı aşamaları

*Şekil Satischandra P. ve ark. Progressive Myoclonic Epilepsy, Neurol India 2010; 58 (4): 514-22'den alınmış ve düzenlenmiştir

2.8. Miyoklonusta Elektrofizyolojik İncelemeler

2.8.1. Miyoklonusun Sınıflandırılması

Miyoklonus öncelikle tutulan bölgeye, kaynağına ve etyolojisine göre 3 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2-5)

Miyoklonus kaynağına gore kortikal, subkortikal ve spinal olmak üzere üçe ayrılır. Kortikal miyoklonusun da üç alt tipi vardır: Spontan kortikal miyoklonus, kortikal refleks miyoklonus ve epilepsia partialis continua. Kortikal kaynaklı

miyoklonilerin çoğu stimulus duyarlıdır ve "refleks miyoklonus" olarak adlandırılır. Kortikal miyoklonusla gelen hastaların çoğunda pozitif ve negatif miyoklonus birliktedir. Spontan kortikal miyoklonus ve kortikal refleks miyoklonus hastalık spesifik değildir. Çoğunlukla PME, JME, postanoksik miyoklonus, Alzheimer Hastalığı, Creutzfeldt-Jakop Hastalığı (CJH), metabolik ensefalopati, Olivopontoserebellar atrofi, Kortikobazal dejenerasyon ve Rett Sendromu'nda görülürler.

Tablo 2-5: Miyoklonusun sınıflandırılması

I- Tutulan bölgeye göre	**II- Kaynağına göre**	**III- Etyolojiye göre**
Jeneralize		Epileptik
Segmental	Kortikal	Progressif myoklonik epilepsiler
Multifokal	Subkortikal	Primer jeneralize epilepsilerde görülen miyoklonik
Fokal	Beyinsapı	ataklar
	Spinal	Epilepsia partialis continua
		Non-epileptik
		Fizyolojik
		Esansiyel
		Kalıtımsal
		Sporadik
		Semptomatik

*İTF Nöroloji kitabından alınmıştır

Subkortikal miyoklonus esansiyel miyoklonus, periyodik miyoklonus, distonik miyoklonus, retiküler refleks miyoklonus, startle sendromu, palatal tremoru kapsar. Esansiyel miyoklonus herhangi bir nöbet ya da nörolojik probleme neden olmayan nonprogresif bir bozukluktur. Düzensizdir ve stimulus duyarlı değildir. Periyodik miyoklonus tipik olarak CJH'da görülür. EEG'de periyodik senkron deşarjlar vardır.

Spinal kord kaynaklı miyoklonus düzensizdir. Tekrarlayıcı ve hızlı olabilir. Yavaş tekrarlayıcı formu stimulus duyarlı olabilir. Bazıları aynı segmentten innerve olan kasları tutar (spinal segmental miyoklonus).

Miyoklonusun değerlendirilmesinde elektrofizyolojik çalışmalar faydalıdır. Sadece klinik tanıyı desteklemek değil altta yatan patofizyolojik mekanizmayı da anlamamızı sağlar. Myoklonilerin çoğunun bazı serebral yapılardaki nöron gruplarının

hipereksitabilitesi olduğuna inanıldığından beri myokloniler ile EEG aktivitesi arasındaki ilişki miyoklonus çalışmalarında primer öneme sahiptir.

İlk kez 1938'de Grinker ve ark. familyal miyoklonik epilepsili 2 hastada myoklonilerle ilişkili EEG dikenlerini bildirmişlerdir. O zamandan beri EEG ya da katot ossiloskop ile poligrafik kayıtlar ilgi çekmektedir. 1975'de miyoklonik EMG deşarjlarına zaman kilitli EEG geri averajlama (miyokloni kilitli geri averajlama) bulunmuş ve miyoklonusla EEG aktivitesi arasındaki uzaysal ve zamansal ilişki araştırılmıştır. Kortikal kaynaklı negatif miyoklonus da aynı prensiple araştırılmaktadır. Yani negatif miyoklonusun başlangıcı EMG deşarjında ani kesilme (sessiz periyod) olarak saptanabilir ya da eş zamanlı EEG kayıtlarında geri averajlama noktası olarak kullanılabilir. Miyoklonusta çalışılan teknikler Tablo 2-6'da özetlenmiştir.

Tablo 2-6: Miyoklonusun elektrofizyolojik çalışmaları

Teknik	Yararı
EMG korelasyonu	Tanı ve sınıflama
EEG-EMG poligraf	Kortikal aktivite ile ilişkisi
Miyokloni kilitli geri averajlama	Miyoklonusun kortikal aktivite ile ilişkisini saptama
Uyandırılmış potansiyeller	Çeşitli stimuluslara kortikal duyarlılık Refleks miyoklonus
Uzun Latanslı Refleksler	Kortikal yanıtın iyileşme fonksiyonu ve refleks miyoklonus
Çift stimulus uyandırılmış potansiyeller ve uzun latanslı refleksler	Spontan miyoklonusu takiben kortikal eksitabilite değişiklikleri
Miyokloni kilitli uyandırılmış potansiyeller	
Transkranial manyetik stimulasyon	Motor korteks eksitabilitesi

2.8.2. Miyoklonusun EMG Korelasyonu

Birçok miyokloni klinik gözlemle kolayca tanınabilir. Fakat bazılarını tremor, kore, distoni gibi diğer istemsiz hareketlerden ayırmak zor olabilir. Bu durumda yüzeyel elektrot kullanarak deşarjların kaydedilmesi tanıda yardımcı olabilir. Miyoklonusun en önemli özelliklerinden biri ani ve çok kısa kas kontraksiyonudur. Bunu göstermek için

kasın üzerine disk ya da cup elektrot yerleştirilir. Burada önemli olan klinik gözlemle en aktif kasları seçmektir. EMG kanallarının band pass filtresi 50-1500 Hz olarak ayarlanır.

Kortikal kaynaklı miyokloniler 50 msn'den daha kısa sürelidir. "Epilepsia partialis continua" dışındaki kortikal miyoklonus ya bağımsız ya da eş zamanlı olarak ve agonist antagonist kasları senkron olarak etkiler. Bazı olgularda ekstremitelerin çok kanallı kayıtları ile miyoklonilerin alfa motor nöronun iletim hızı ile orantılı olarak proksimalden distale doğru yayıldığı gösterilmişitir. Kortikal miyoklonus genellikle düzensizdir, fakat özellikle familyal kortikal ritmik tremorlu hastalarda (kortikal tremor, epilepsili familial kortikal tremor, benign adult familial miyoklonik epilepsi olarak da adlandırılır) ritmik olarak görülebilir. Miyoklonus ekstremite distallerindeki küçük kasları etkilediğinde "minipolimiyoklonus" olarak adlandırılır. Kortikal miyoklonus genellikle stimulus duyarlıdır, tendona vurma, postur, pasif ya da istemli hareket veya emosyonel uyarı bile etkili olabilir.

Negatif miyoklonus dikkatsiz bir gözden kaçabilir. Bu nedenle EMG kaydı önemlidir. Sadece istirahat sırasında değil, tutulan kasların izometrik kontraksiyonu sırasında da kaydedilmelidir. Aynı hastada pozitif ve negatif miyoklonus birlikte görülebilir.

2.8.3. Miyoklonusun EEG Korelasyonu

EEG kayıt elektrotları santral bölgelere ya bipolar ya da referans montaj ile yerleştirilir. Normalde EEG'de geçerli olan filtreler kullanılır. 10-20 sistemine göre en az 3 elektrot konur: C3,Cz,C4. Daha çok elektrotla kayıt yapmak daha iyi yerleşim bilgisi verir ve göz kapağı, EMG ve vücut hareketlerinden kaynaklanan artefaktları ayırmada yardımcı olur. Mutlaka kas kayıt elektrotu konmalıdır. Kayıt için uygun kası seçerken de miyoklonilerin en fazla izlendiği, en aktif olan kasa dikkat edilmelidir. Digital EEG kayıtları daha çok faydalıdır, çünkü veriler depolanıp daha sonra montaj, filtreler ve kağıt hızı gibi parametreler değiştirilerek tekrar değerlendirme yapılabilmektedir. Miyoklonilerin izlenmesi, pozitif ve negatif miyoklonilerin saptanması ve EEG ile ilişkisi açısından çekimler sırasında video EEG monitörizasyon da önem taşımaktadır.

Kortikal miyoklonusta EEG genellikle multifokal ya da jeneralize diken dalga veya çoklu diken dalga deşarjların miyoklonusla ilişkisini gösterebilir.

Kortikal kaynaklı negatif miyoklonus EEG diken veya diken dalga kompleksi ile ilişkili olabilir. Buna rağmen EMG sessiz periyodu ile EEG dikeni arasındaki zamansal ilişkiyi belirlemek zordur.

2.8.4. Miyokloni Kilitli Geri Averajlama

EEG-EMG poligrafı ile miyoklonusun eş zamanlı kaydedilmesi prensibine dayanır. Kayıt hastanın durumuna göre otururken, ayakta ya da yatarken yapılabilir. Yüzey EMG kayıtları EEG-EMG kayıtlarındaki gibidir. Filtre ayarı 50-1500 Hz kullanılır. Tetik bir potansiyel seçilerek EMG sinyali artırılır. Negatif miyoklonus olgularında hareket akselerometre ile görüntülenir ve sinyalin başlangıcı averaj noktası olarak kullanılır. Miyokloniler üst ekstremiteden kaydedildiğinde elektrotların en az biri her bir hemisferde el-motor bölgesine yerleştirilir. Somatosensoriyel el bölgesinin 2 cm önündeki nokta el motor bölgesidir, pratikte uluslararası 10-20 sistemine göre C3-C4 elektrotları kullanılır. Cz elektrotu alt ekstremite myoklonus kayıtlarında kullanılır. Miyoklonilerin lokalizasyonua göre ilave elektrotlar kullanılabilir. Elektrot impedansı 50 kOhm'un altında olmalıdır. Referans olarak kulak elektrotu kullanılır. Band pass filtre 0,5-1000 Hz olarak ayarlanır.

Analiz zamanı serbest belirlenir, fakat genellikle miyoklonusun öncesinde ve sonrasında 200 msn taranır. Sweep süresi değişkendir, ama 50 sweep genellikle myoklonusla ilişkili EEG aktivitesini göstermede yeterlidir. Her bir kas için en az iki kez tekrarlanması cevabın güvenirliliği açısından gereklidir.

Kortikal kaynaklı miyoklonusta miyokloni kilitli geri averajlama tekniği ile miyoklonusun kaydedildiği kaslara uygun gelen somatotopik alandaki santral elektrotlarda pozitif-negatif bifazik spike görülür. EEG spike'ının pozitif pikinden 20 msn önce el kaslarındaki miyoklonik EMG deşarjı görülür.

2.8.5. Uyandırılmış Potansiyel Yanıtları

SEP kayıtları için rutinde uygulanan metod kullanılır. Elektrik uyarısı median sinir için bilekten 0,2-0,5 msn kare dalga; 1-2 Hz frekansında verilir. Uyarı şiddeti motor eşiğin %10-15 fazlası olacak şekilde ayarlanır. Kortikal refleks miyoklonuslu bazı hastalarda motor eşiği belirlemek zor olabilir, çünkü düşük şiddetle bile M yanıt çıkabilir.

Kortikal refleks miyoklonuslu hastaların çoğunda periferik sinir stimulasyonu ile karakteristik dalga formu görülürken, başlıca özelliği erken kortikal komponentte aşırı

büyümenin olmasıdır. İlk komponent postsentral negatif pik N20 ve presentral pozitif pik P20'den oluşur. İkinci pik P25'tir. Üçüncü komponent presentral negatif pik N30 ve postsentral pozitif pik P30'dan oluşur. Dördüncü pik negatif pik N35 'tir. Kortikal miyoklonuslu hastalarda bu piklerin büyüklüğü normalin 10 katından fazla olabilir.

2.8.6. Uzun Latanslı Refleksler

Uzun latanslı (long loop) refleksler (LLR) aynı miyokloni kilitli geri averajlama gibi elektrotlar yerleştirilerek kaydedilebilir. En sık median sinir bilekten uyarılarak yapılır.

Kortikal refleks myoklonusta LLR belirgin olark artar. Median sinirin bilekte stimulasyonundan 45 msn sonra tenar kaslardan kaydedilir. Mayer ve Sutton bu refleksi C refleksi olarak adlandırmışlardır. Kortikal refleks miyoklonuslu hastaların çoğunda dev SEP ve artmış C refleksi görülür.

Bazı hastalarda artmış C refleksi stimüle edilen ekstremitenin daha proksimal kaslarından kısa latanslı olarak, hatta stimüle edilmeyen karşı elde bile elde edilebilir. İki ekstremite arasındaki C refleksi latans farkı 10-15 msn'dir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği'nden takip edilen, klinik ve genetik bulguları ile PME tanısı alan 28 hasta değerlendirildi ve elektrofizyolojik çalışmaları tamamlanabilen 16 hasta (4 LH, 1 ULH, 1 NSL) çalışmaya alındı (PME grubu).

Hastalarla benzer yaş ve cins dağılımı gösteren 10 sağlıklı gönüllü SEP ve C refleksi için, 15 sağlıklı gönüllü göz kırpma refleksi (GKR) için "sağlıklı kontrol grubu" olarak alındı.

GKR incelemesi için ayrıca, PME hastalarındakine benzer şekilde çoklu ilaç kullanan, non-lezyonel dirençli epilepsisi (primer / kriptojenik) olan 7 hasta, "hasta kontrol grubu" olarak dahil edildi.

İncelemeler sırasında hastaların ilaçları kesilmedi. Elektromiyografi incelemesi yapılmasına engel bir durumu olan hastalar (ör. kalp pili kullanımı) çalışmaya alınmadı. Hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildikten ve yazılı onamları alındıktan sonra incelemeleri yapıldı.

3.2. Genetik Yöntem

3.2.1. DNA izolasyonu:

Moleküler çalışmalar için hastalara ait 10 ml venöz kan örneği vakumlu steril EDTA'lı tüplere toplanıp, DNA izolasyonu için İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstütüsü Genetik Anabilim Dalı' na ulaştırıldı. DNA izolasyonu için QIAamp DNA Blood Maxi kit (QIAGEN Science, USA) kullanıldı. DNA izolasyonu protokolu Tablo 1'de gösterilmektedir.

3.2.2. DNA Kalite Tayini

DNA konsantrasyonu ve kalitesinin tayini için spektrofotometre (nd-1000, NanoDrop Technologies, Inc., Wilmington, USA) kullanıldı. Ölçüm için 2 µl DNA' nın 260, 230 ve 280 nm dalgaboylarında spektrofotometrik incelemesi yapıldı. Sonuçlar 260 nm' deki absorbans konsantrasyonu, 260/280 ve 260/230 oranları ise saflığı verecek şekilde yorumlandı. 260nm/280nm oranının kabul aralığı 1.6-2.0,

260nm/230nm oranının kabul aralığı ise 1.8-2.2 olarak belirlendi. Bu aralıklar dahilinde kalan DNA'lar saflık açısından çalışılmaya uygun bulundu.

3.2.3. *EPM2A* ve *NHLRC1* Geninde Mutasyon Taraması

Primerler

Gen sekansları NCBI ve Ensembl veri tabanlarından alındı. PZR için kullanılacak primerler, Primer3v.0.4.0 programı kullanılarak her 3' ve 5' UTR bölgeleri dahil tüm ekzonları kapsayacak şekilde dizayn edildi (Tablo 3-2). Dizayn edilen bu primerler kullanılarak eksonlar amplifiye edildi. İlgili genlerin amplikonları için PZR optimizasyonu yapıldı.

Tablo 3-1: Primer dizileri ve çalışılan genlere ait bilgiler

Gen	NCBI Ref. No.	Primer adı	Primer F (5'→3')	Primer R (5'→3')	Amplikon boyu
NHLRC1	NM_198586.2	NHLCR1-Fr1	ACTGTGACCGTGACCGAGA	CTCCCCCTGAGTCAAAAATC	545
NHLRC1	NM_198586.2	NHLCR1-Fr2	ACCTGCCACCACACCTTC	GGGATTGCACAGATGAGCTT	450
NHLRC1	NM_198586.2	NHLCR1-Fr3	AGGGTCCCTGCACCTCCT	TGCCAGATGGTTTTAATTATC	600
EPM2A	NM_005670.3	EPM2A-Ex1	CAAAGAAGGCGCAGAACAG	AGAGCAGGGTCAGCCCAG	614
EPM2A	NM_005670.3	EPM2A-Ex2	TTTGTATCAGCTGCTTTGAGGA	GCCTATAGACCCCTCCCAAG	368
EPM2A	NM_005670.3	EPM2A-Ex3	TGCAGCTCCTTAAACCTCAAA	CAGACAGCAAGGGTTTCTCTG	365
EPM2A	NM_005670.3	EPM2A-Ex4	GCAAACTCTCGTATCCCTGC	GGCTCCTTAGGGAAATCAGG	448
EPM2A	NM_005670.3	EPM2A-Ex5	GCACCTTCCTTTCTTCCACA	TTTTTAGCAAGGGAGCTGGA	256

3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

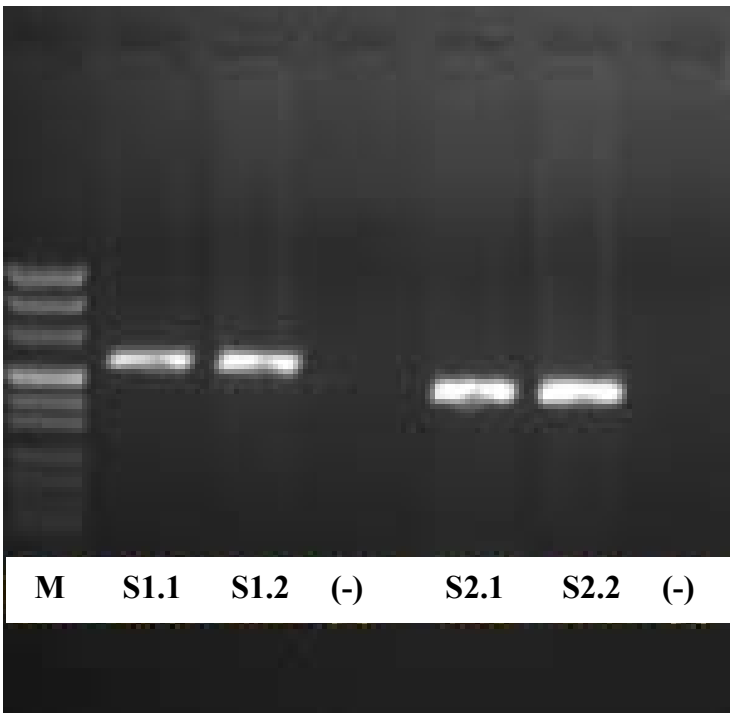
Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), dizisi bilinen bir DNA bölgesinin amplifikasyonunu sağlayan, amplifiye olan DNA' nın jel elektroforezi gibi yöntemlerle görüntülenebilmesini sağlayan bir in vitro klonlama tekniğidir. PZR' de yüksek sıcaklığa dayanıklı bir DNA polimeraz enzimi olan Taq-polimeraz kullanılarak in-vitro koşullarda DNA' nın semikonservatif replikasyonu gerçekleştirilmektedir.

EPM2A geninin 2, 3, 4, *NHLRC1* geninin 1, 2, 3 numaralı amplikonları; *EPM2A* geninin 5. veya 4. ekzonun 2. Amplikonu, *EPM2A* geninin 1. ekzonunda farklı PZR

materyalleri ve oranları kullanılmış ve böylece farklı primerler ve eksonlar için en uygun koşullar sağlanarak optimizasyon yapılmıştır.

3.2.5. Agaroz jel elektroforezi

Agaroz jeller poröz yapıları sayesinde yüklenen aynı elektronegativite değerindeki maddelerin farklı bileşenlerini, elektrik akımı yardımı ile kütle gradiyentine göre ayırma özelliğindedir. Bu tezde kullanılan %2 konsantrasyonda agaroz jel için 1g agaroz tartılarak 50 ml 1X TAE solüsyonu içinde bir beherde çözüldü. Karışım mikrodalga fırında homojenize olana kadar kaynatıldı, bunu takiben içerisine 10mg/ml stok olarak hazırlanmış etidyum bromür solüsyonundan 1µl çeker ocak altında eklendi, elde edilen karışım elektroforez tepsisine döküldü ve taraklar tepsi üzerine yerleştirilerek oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Tepsi 1X TAE solüsyonu içeren yatay elektroforez tankına yerleştirildi. Toplam 25µl volümde gerçekleştirilen PZR ürününden çoğaltılmış bölgenin kontrolü amacı ile 5 µl örnek alınarak 6X agaroz yükleme tamponu ile karıştırıldı. %2'lik agaroz jele pUC Mix marker 8 (Fermentas Life Sciences) ile yüklenen PZR ürünleri, 90 miliamper akımda yaklaşık 30' yürütüldü. UV ışık altında CCD kamera ile görütüler bilgisayara aktarıldı.



Resim 2: EPM2A geni 1 ve 2. ekzonunun amplifikasyonunun agaroz jel elektroforezi fotoğrafı.

*M; marker, (-); negatif kontrol, S1.1; 1. hastada 1. ekzon örneği

3.2.6. Dizi analizi

PZR' leri yapılan örnekler için dizileme hizmeti ticari firmadan satın alındı. Hastalardan alınan ilgili gen ürününü içeren örnekler bir varyasyon saptanması durumunda çift yönlü olacak şekilde tek yönlü dizilendi. Sonuçlar online olarak bilgisayara indirilerek CLC Combined Workbench 3.6.1 programı kullanılarak analiz edildi.

3.2.7. Dizileme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dizilemeden elde edilen sonuçlar hastaların klinik ve radyolojik bulgularıyla değerlendirildi

3.3. Klinik Değerlendirme

Hastalar hastalıklarının başlangıcı, eşlik eden bulguları, hastalığın seyri, nöbet tipleri ve nöbet sıklığı, status olup olmadığı, ailesel özellikleri, anne-baba akrabalığı, kullanılan ilaçlar ayrıntılı olarak sorgulandı (tablo 3-2), nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastalığın seyri günlük işlevleri yerine getirebilme, hastalık süresine göre bağımsız kalabilme özelliklerine göre çok yavaş progresif, yavaş progresif ve progresif olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Ayrıca hastalar nöbet sıklıkları açısından artmış, azalmış ve değişmemiş olarak gruplandırıldı (34). Her hasta için hasta değerlendirme formu doldurulduu (Ek 1).

Tablo 3-2: Hastaların klinik sorgulaması.

Klinik sorgulama
I. Demografik bilgiler ✓ Değerlendirme sırasındaki yaş ✓ Cins ✓ Eğitim süresi ✓ Doğum öyküsü ✓ Anne baba akrabalığı ✓ Ailede epilepsi öyküsü
II. Klinik belirtiler ✓ Nöbet tipi ve sıklığı ✓ Nöbeti etkileyen faktörler ✓ Günlük işlevler ✓ Kognitif tutulum
III. Hastalığın seyri ✓ Hastalık başlangıç yaşı ✓ Takip süresi ✓ Eşlik eden hastalıklar

3.4. Elektrofizyolojik Yöntemler

3.4.1. EEG İncelemesi

Hastaların EEG incelemeleri İstanbul Üniversitesi Nöroloji ABD Epilepsi Bölümü EEG Laboratuvarı'nda ve 21 kanallı dijital kayıtlama ile yapıldı (Medelec® Software). Elektrotlar uluslararası 10-20 sistemine uygun olarak yerleştirildi, Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, Oz, O1, O2 elektrotları kullanıldı. Unipolar ve bipolar montaj kullanıldı. Hasta sakin oturur ya da yatar pozisyonda kayıt yapıldı. Aktivasyon yöntemleri olarak 3-5 dakikalık hiperventilasyon ve 2-30 Hz arasında fotik stimülasyon uygulandı. EEG incelemeleri frekans filtreleri 0,5-70 Hz, notch filtre 50 Hz ve 10-15 μV duyarlılık ile değerlendirildi. EEG kaydı ortalama 30 dakika süre ile yapıldı. On altı hastanın yeni EEG kaydı yapıldı ve arşivdeki eski EEG incelemeleri ile karşılaştırıldı.

3.4.2. Sinir İleti İncelemeleri

İnceleme için 5 kanallı EMG/EP cihazı (Medelec Synergy®) kullanıldı. Yüzeyel elektrodla uyarım ve yüzeyel bar elektrodla kayıt yapıldı. İncelemeler, hasta sırtüstü

rahat bir şekilde yatar pozisyondayken, normal oda ısısında yapıldı, bu sırada hastanın deri ısısının 32-33 ºC olmasına dikkat edildi. Tek taraflı üst ve alt ekstremitede rutin yöntemlerle ortodromik median ve ulnar, antidromik olarak superfisial peroneal ve sural duysal ileti incelemeleri; median, ulnar, peroneal ve tibial motor ileti incelemeleri yapıldı.

3.4.3. Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyel ve C Refleksi İncelemesi

İnceleme için, 5 kanallı EMG/EP cihazı (Medelec Synergy®) kullanıldı, yüzeyel elektrodlarla uyarım ve kayıt yapıldı. İncelemeler, hasta sırtüstü rahat bir halde sedyeye uzanmış şekilde yapıldı. Median SEP kaydı için "cup" elektrodlar, C refleksi kaydı için bar elektrod kullanıldı.

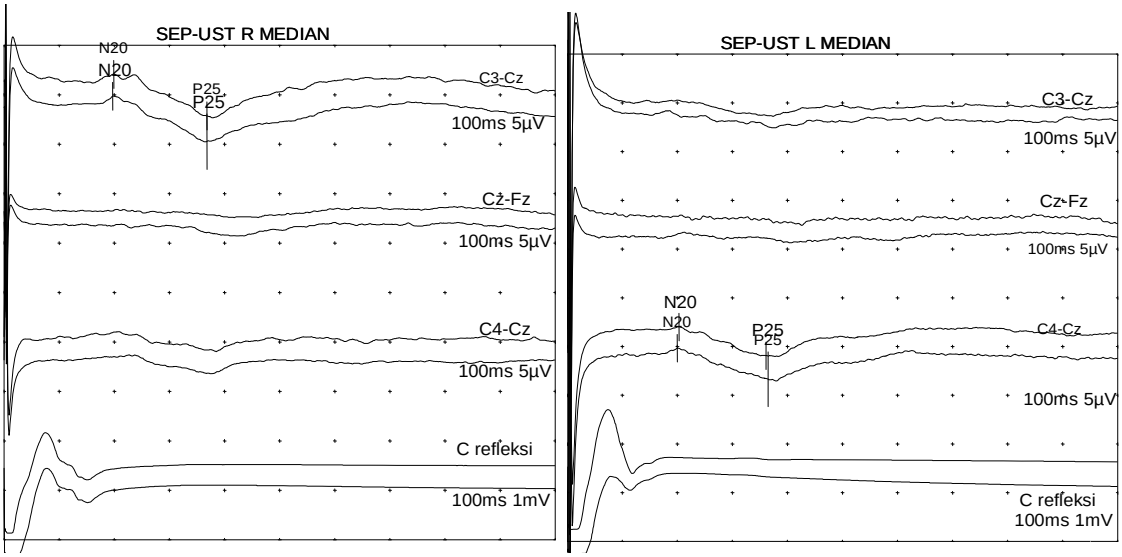
Median sinir bilek düzeyinde yüzeyel elektrot aracılığıyla submaksimal şiddette elektrikle uyarıldı, 4 kanaldan (sırayla C3-Cz, Cz-Fz, C4-Fz kanallarından kortikal potansiyel ve abduktör pollisis brevis kasından C refleksi) kayıt yapıldı. Tarama süresi 100 ms; duyarlılık kortikal kayıtlar için 5 μV, kas kaydı için 1mV; filtre aralığı kortikal kanallar için 1-100 Hz, kas kaydı için 10 Hz-10 kHz alındı. Yanıtlar en az 250'şer kez averajlandı ve en az 2 seri olarak kaydedildi. Sırayla sağ ve sol median sinir uyarıldı (Şekil 3.1). Bu sırada baş parmağın istirahat halinde olmasına dikkat edildi. N20, P25 dalgalarının latans değerleri (ms), N20-P25 ve P25-N35 tepeden tepeye amplitüd değerleri (μV), C refleksi varlığı ve varsa latansı (ms) değerlendirildi (71).

3.4.4. Göz Kırpma Refleksi İncelemesi

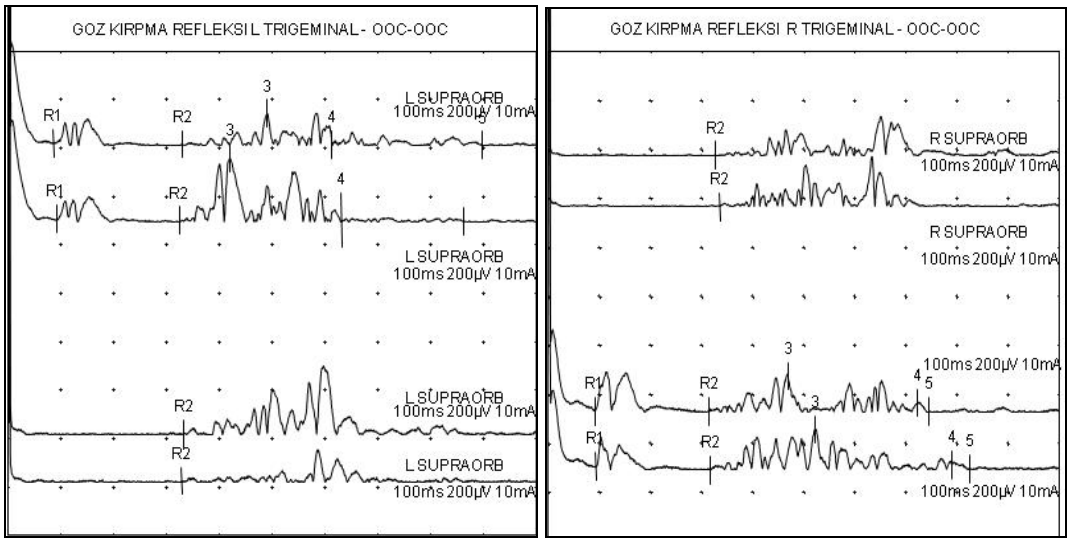
İnceleme, hasta sedyede rahat pozisyonda sırtüstü yatarken, gözleri açık sakin durumda iken yapıldı. Rutin olarak kullanılan yöntemle supraorbital sinir yüzeyel elektrodla uyarıldı, iki yanlı orbikülaris oküli kasından eş zamanlı kayıt yapıldı. Kayıt elektrodu olarak "cup" elektrodlar kullanıldı. Alt göz kapağı orta kısmına aktif, gözün dış kenarının 1 cm kadar lateraline referans elektrot yerleştirildi. Uyarı şiddeti, duyu eşiğinin en az 3 katı olacak şekilde önce sol, sonra sağ supraorbital sinir uyarıldı. Uyarı şiddeti açık bir ipsilateral R2 yanıtı elde edilene kadar arttırıldı. En az 3 sn aralıklı ve rastgele uyarı verildi, herbir taraf için, yanıtların en iyi elde edildiği 2 kayıt değerlendirmeye alındı (şekil 3.2). Kayıtlar rektifiye edilerek incelenmiş, R1 ve R2 latans (ms) ve amplitüdleri (μV), R2 süresi (ms) ve alanı (mVms) değerlendirildi. Karşı R2 yanıtları analiz edilmedi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Demografik veriler için 'tanımlayıcı testler' kullanıldı. PME hastaları ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu arasında SEP verilerinin karşılaştırması için, denek sayısı az olduğundan, nonparametrik "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Göz kırpma refleksi verilerinin karşılaştırmasında, PME hastaları, sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grupları önce çoklu grup karşılaştırması için nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi, daha sonra 2'li grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.



Şekil 3.1: Sağlıklı gönüllüde median SEP ve C refleksi kayıt örneği.



Şekil 3.2: Sağlıklı gönüllüde Göz Kırpma Refleksi örneği.

4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Nöroloji ABD Epilepsi Polikliniği'nde PME tanısı ile takip edilen 28 hastadan kontrole gelen ve elektrofizyolojik tetkikleri tamamlanan 16 hasta değerlendirmeye alındı. Diğer 12 hastanın takip dosyalarından edinilen bilgiye göre 4'ü son 1 yıl içinde ölmüştü. Diğer 8 hastanın 6'sı ataksi ve miyokloniler nedeni ile yürüyemiyordu. Hastaneye gelemedikleri için son durumları telefon ile öğrenildi. Diğer 2 hasta günlük işlerini yapabiliyordu. İstanbul dışında yaşadıklarından takipleri başka bir merkezde devam ediyordu. Bir hastada ilaç aksatmayı takiben status epileptikus tablosu gelişmiş ve 2 aydan uzun süredir yoğun bakımda izlenmeye devam edilmekteydi. On iki hastanın 7'sinde klinik olarak LH tanısı vardı. Hastalık başlangıç yaşları 12-17 arasında idi. On'unda yaklaşık 10 yıl içinde belirgin mental yıkım, dengesizlik ve artmış dizabilite ile tablo ağırlaşmıştı.

Kontrolleri yapılan ve tetkikleri tamamlanan 3 aileden 9 hasta birey (1.aileden 3, 2.aileden 2, 3.aileden 4 hasta) ve 7'si sporadik toplam 16 hasta (11'i erkek, 5'i kadın) ile 15 sağlıklı kontrol (8 erkek, 7 kadın) ve 7 çoklu ilaç kullanan PME dışı epilepsi hastası (4 erkek, 3 kadın) alındı. Elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklar altında sunulmuştur:

1. Progresif miyoklonik epilepsili hastaların genel klinik özellikleri
2. Hastaların genetik sonuçları
3. Hastaların EEG özellikeri
4. Hastaların sinir ileti çalışmaları
5. Hastaların SEP ve C refleks sonuçları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması
6. Hastaların GKR sonuçları, sağlıklı ve hasta kontrol grubu ile karşılaştırılması

4.1. Progresif Miyoklonik Epilepsili Hastaların Genel Klinik Özellikleri

Hastaların inceleme sırasındaki yaş ortalamaları 37±12 (19-64) idi. Hastalık başlangıç yaşı 15±5 (3-21) yıl idi. Genetik ve histopatolojik olarak 4 bireyli bir ailede LH, 1 hastada NSL, 1 hastada ULH tanısı kondu. Genetik ve histopatolojik olarak kesin tanısı konmamış, klinik bulgularla ULH olduğu düşünülen 1 aileden 2 kardeş ve 1

kuzen hasta, diğer aileden LH düşünülen 2 kardeş hasta vardı. Hastaların ortalama takip süresi 11±6 (2-21) yıldı (Tablo 4.1). Tüm hastaların EEG'leri kaydedildi, iki yanlı median SEP incelemeleri, C refleksi ve GKR'leri incelendi (Tablo 4.2).

Tablo 4-1:Ailesel ve sporadik Progresif Miyoklonik Epilepsili hastaların genel klinik özellikleri.

Hasta No	Aile/ cins	Klinik Ön Tanı	Hst Baş Yaşı	Lafora Body	İzlem Süresi	Nöbet Tipleri	Kognitif Tutulum	Klinik Seyir
1	F1/♂	ULH	11	-	20	JK,M	Hafif	YP
2	F1/♀	ULH	16	-	18	M	Hafif	YP
3	F1/♂	ULH	13	-	21	JK,M	Orta	P
4	F2/♀	LH	15	-	15	JK,M	Orta	YP
5	F2/♂	LH	11	-	15	JK,M	Hafif	YP
6	F3/♂	LH*	16	+	8	JK,M	Hafif	YP
7	F3/♂	LH*	21	+	8	JK,M	Hafif	YP
8	F3/♂	LH*	21	+	8	JK,M	Hafif	YP
9	F3/♂	LH*	18	+	8	JK,M	Orta	YP
10	S/♀	LH	15	-	17	JK,M	Orta	YP
11	S/♀	LH	20		1	JK,M	Hafif	YP
12	S/♂	MERRF	13	-	5	JK,M	Orta	YP
13	S/♀	ULH*	10	-	5	JK,M	Hafif	YP
14	S/♂	NSL*	11	-	3	JK,M	Orta	YP
15	S/♂	LH	21	-	15	JK,M	Hafif	ÇYP
16	S/♂	LH	3	-	2	JK,M	Ağır	P

♂: Erkek, ♀: Kadın, *: Genetik ve histopatolojik kesin tanı, ÇYP: Çok Yavaş Progresif F1: Aile 1, F2: Aile 2, F3: Aile 3, JK: Jeneralize Konvülziyon, LH: Lafora Hastalığı, M: Miyokloni, MERRF: Mitokondrial Ensefalopati Ragged Red Fibres, NSL: Nöronal Seroid Lipofusinoz, P: Progresif, S: Sporadik, ULH: Unverricht-Lundborg Hastalığı, YP: Yavaş Progresif.

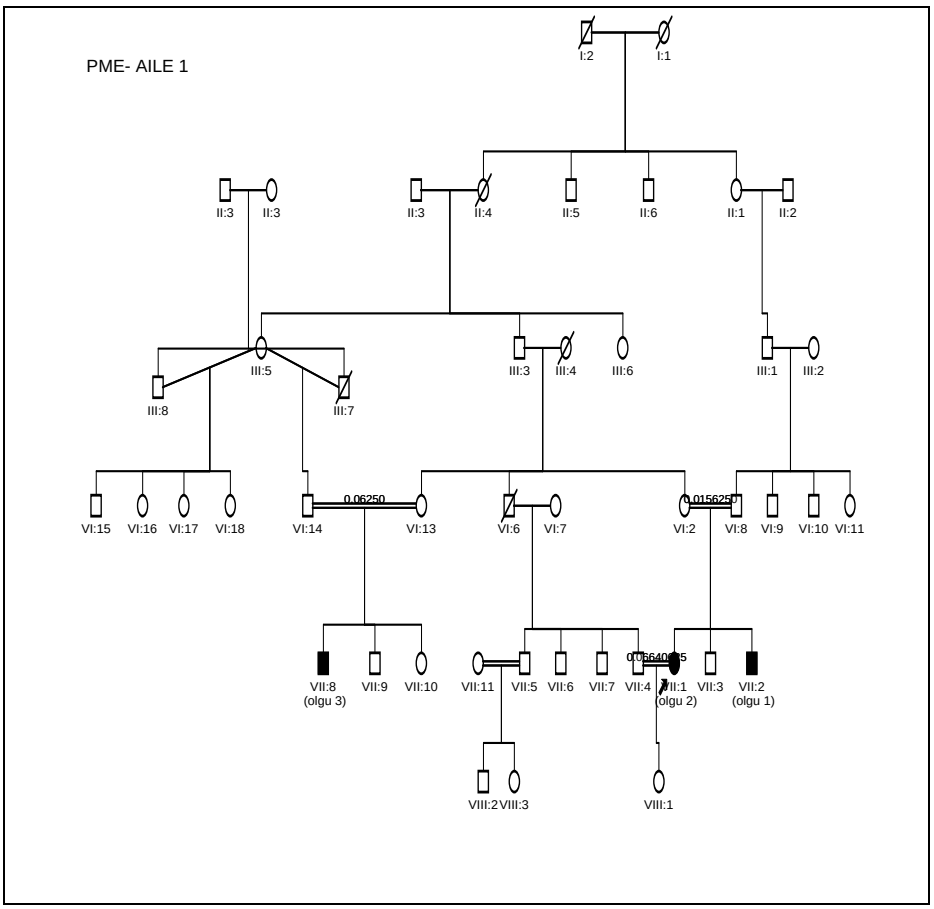
Tablo 4-2: Ailesel ve sporadik Progresif Miyoklonik Epilepsili hastaların elektrofizyolojik özellikleri

Hasta No	Aile/cins	Klinik Ön Tanı	SonEEG EA var/yok	Nöbet sıklığı	Median SEP	C refleksi	GKR
1	F1/♂	ULH	Yok	↓	Amp↑	Yok	Sol R2 Lat.↑
2	F1/♀	ULH	Var	↔	Amp↑	Var	Yanıt yok
3	F1/♂	ULH	Var	↑	Lat.↑	Var	Sağ ve sol R2Lat.↑
4	F2/♀	LH	Var	↓	Amp↑	Var	Sağ R2 Lat.↑
5	F2/♂	LH	Var	↓	Lat↑,Amp↑	Var	Normal
6	F3/♂	LH*	Var	↑	Lat.↑	Yok	Normal
7	F3/♂	LH*	Var	↔	Lat.↑	Yok	Normal
8	F3/♂	LH*	Var	↔	Lat.↑	Yok	Normal
9	F3/♂	LH*	Var	↑	Lat.↑	Var	Sağ ve sol R2 Lat.↑
10	S/♀	LH	Yok	↑	Lat.↑	Var	Yanıt yok
11	S/♀	LH	Var	↑	Lat↑,Amp↑	Var	Normal
12	S/♂	MERRF	Var	↑	N	Yok	Normal
13	S/♀	ULH*	Var	↓	N	Var	Sol R2 Lat.↑
14	S/♂	NSL*	Yok	↔	N	Yok	Normal
15	S/♂	LH	Var	↔	Lat↑,Amp↑	Var	Sol R2 Lat.↑
16	S/♂	LH	Var	↑	Lat.↑	Yok	Yanıt yok

♂: Erkek, ♀: Kadın, *: Genetik ve histopatolojik kesin tanı, ↑: Artmış, ↓: Azalmış, ↔: Değişmemiş, Amp: Amplitüd, ÇYP: Çok Yavaş Progresif, F1: Aile 1, F2: Aile 2, F3: Aile 3, JK: Jeneralize Konvülziyon, LH: Lafora Hastalığı, Lat: Latans, M: Miyokloni, MERRF: Mitokondrial Ensefalopati Ragged Red Fibres, NSL: Nöronal Seroid Lipofusinoz, P: Progresif, S: Sporadik, ULH: Unverricht-Lundborg Hastalığı, YP: Yavaş Progresif.

4.1.1. Birinci Aile:

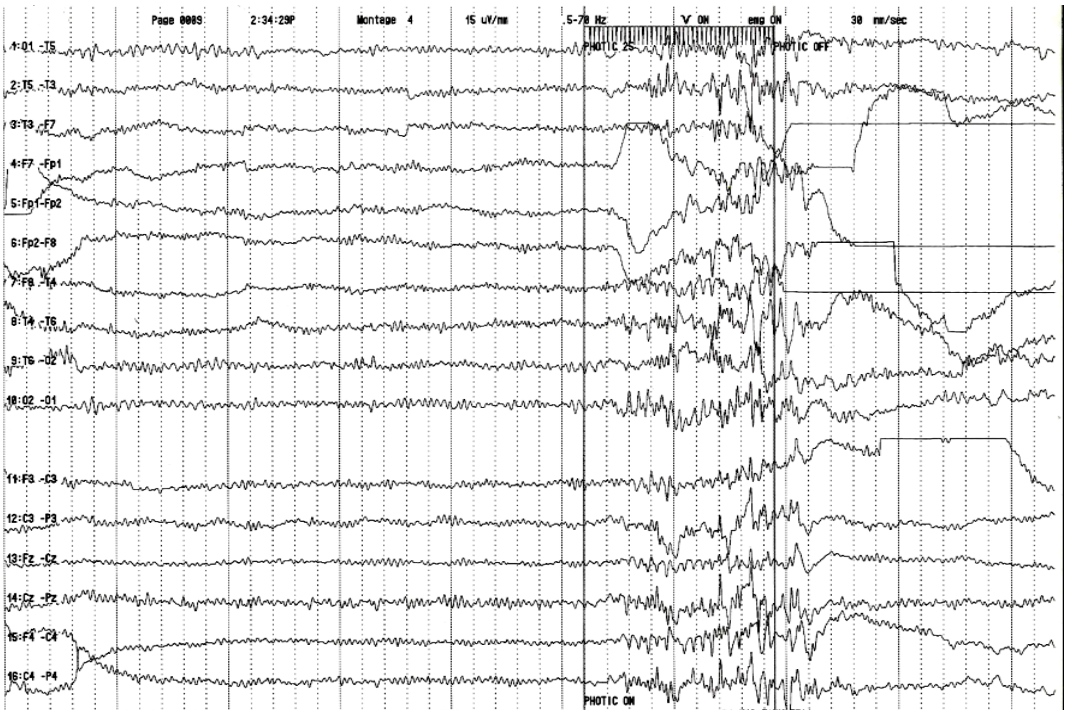
Ailede 3 hasta birey vardı. Olgu 1 ve 2 kardeş, olgu 3 teyze çocukları idi. Anne-baba 3. kuşaktan akrabaydı (Şekil 4.1). Üç hastanın klinik değerlendirme, EEG, median SEP, C refleksi ve GKR'i yapıldı.



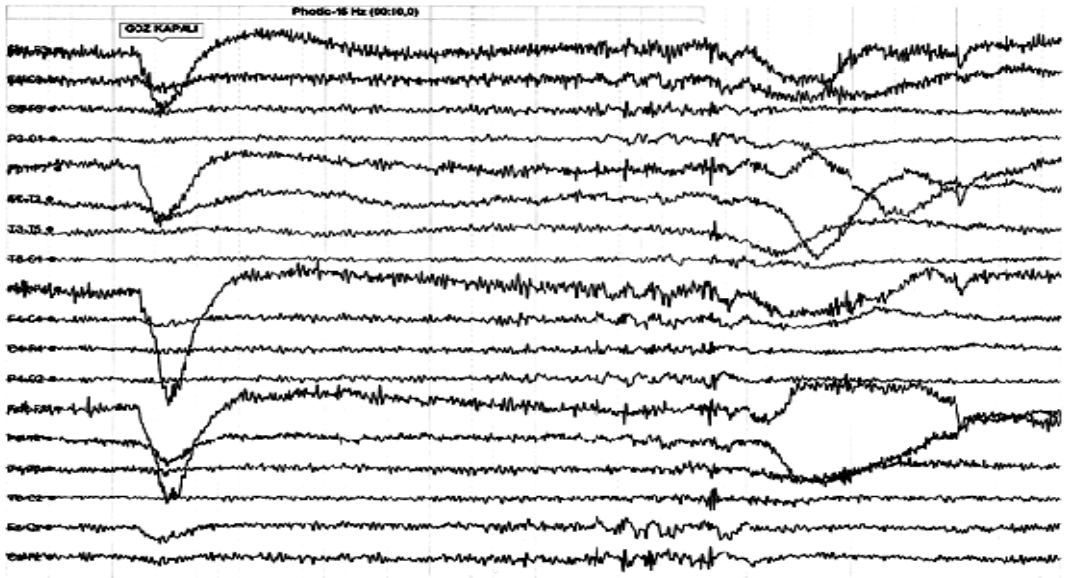
Şekil 4.1: Birinci ailenin soy ağacı.

Olgu 1: 38 yaşında erkek hasta. Nöbetler 11 yaşında iken jeneralize konvulziyon (JK) ile başlamıştı. Valproat ile nöbetler kontrol altına alındıktan sonra (nöbetsiz durumda iken) 14 yaşında ellerde sıçramalar başlamış, 15 yaşından sonra JK'lar tamamen kesilmişti. Daha sonra hafif dengesizlik başlamış ve miyokloniler devam etmişti. Nörolojik muayenesinde hafif ataksi, dizartri ve ellerde miyokloniler mevcuttu. Yazı yazmakta zorlandığından ortaokuldan ayrılmıştı. Kolay bir işte çalışıyor ve bağımsız olarak günlük işlevlerini yapabiliyordu. Özgeçmişinde başka bir özellik yoktu. Son değerlendirme sırasında valproat 600 mg, klonazepam 2 mg ile miyolonileri kısmen kontrol altındaydı. Hastanın 2008'de kaydedilen EEG'sinde alfa aktivitesi izlenmemiş, 20-22 Hz frekansında hızlı ritmler dikkati çekmişti. Ayrıca 14-25 Hz frekansında fotik

stimulasyon ile jeneralize diken-çoklu diken dalga deşarjları izlenmiştir. 2010'da kaydedilen EEG'de ise yine benzer özellikler vardı. Klonazepam kullanımına bağlı olduğu düşünülen hızlı ritmler devam etmekte idi. Fotik stimülasyon ile yine aynı frekanslarda (14-25 Hz) diken-çoklu diken dalga deşarjları izlendi. (Şekil 4.2). İki yanlı median SEP N20 latansları normaldi, amplitüd hafif artmıştı, istirahat halinde median C refleksi izlenmedi.



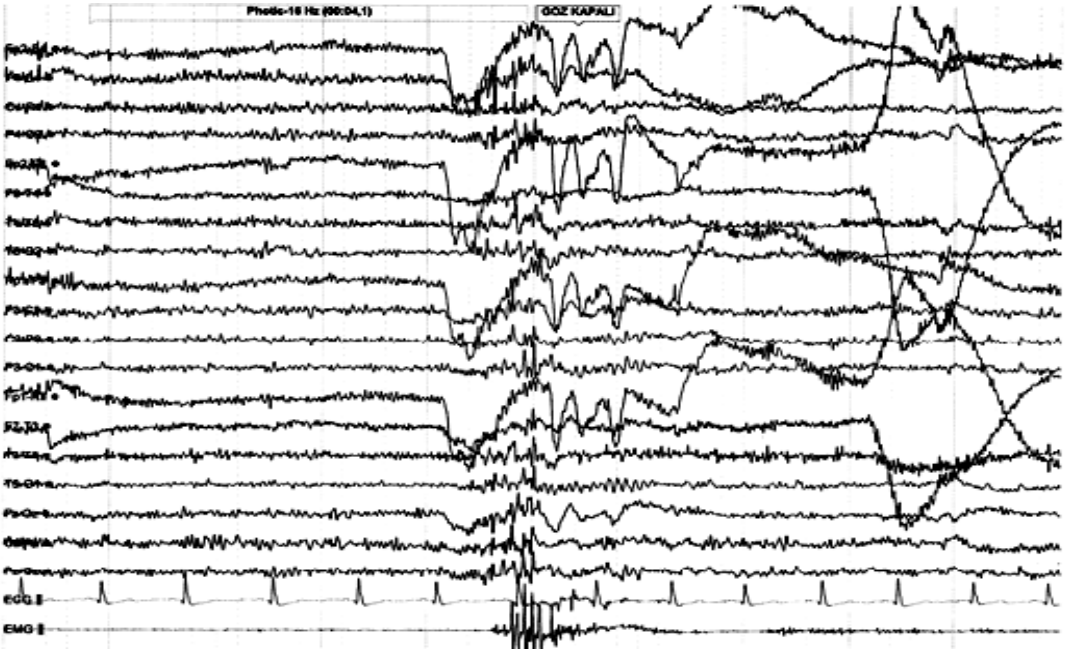
A



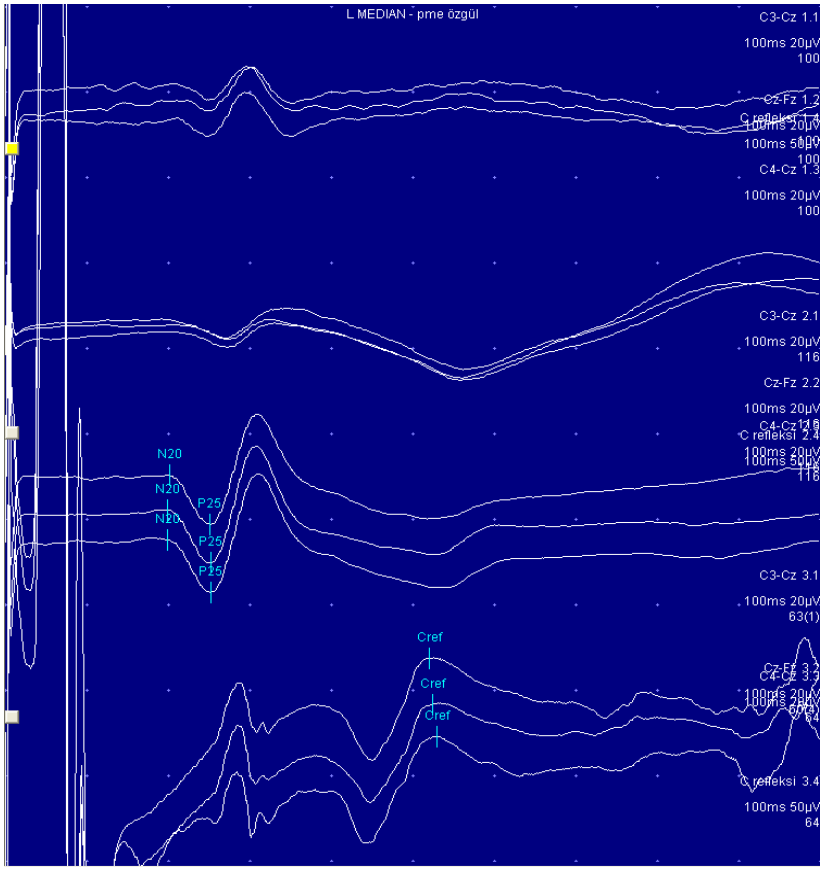
B

Şekil 4.2: Olgu 1'in 18 Hz ışık uyaranı sırasında göz kapamayı takiben 3 sn sonra düşük amplitüdlü çoklu diken dalga deşarjının görüldüğü A: 1998 yılına, B: 2010 yılına ait EEG örnekleri

Olgu 2: Otuz dokuz yaşında kadın hasta (olgu 1'nin ablası). İlk kez 16 yaşında iken ışık ile kollarda sıçrama başlamıştı. Fenitoin tedavisi ile sıçramalar arttığından ilaç kesilmiş, tedaviye valproat ve klonazepam eklenmiş ve sıçramalar kontrol altına alınmıştı. Bundan birkaç yıl sonra hastanın dengesizliği başlamıştı. Nörolojik muayenede hafif ataksi ve ellerde seyrek miyokloni mevcuttu. Yazı yazmakta zorlandığından liseden ayrılmıştı. On üç yaşında sağlıklı bir kızı vardı ve günlük işlevlerini kendisi yapabiliyordu. Valproat 800 mg, klonazepam 2 mg kullanmaktaydı. Hastanın eski EEG'lerinde (15 yıl önce) alfa aktivitesi ve 3-30 Hz frekansında fotik stimülasyon ile jeneralize diken-çoklu diken dalga paroksizmleri izlenmişti. 2010 tarihindeki EEG'de benzer özellikler izlendi. 10-11 Hz alfa aktivitesi ile 2-30 Hz frekansında fotik stimülasyon ile diken-çoklu diken dalga paroksizmleri devam etmekte idi (Şekil 4.3). Hafif bulgularla seyreden klinik durumu ile uyumlu olarak EEG incelemesinde temel aktivitede belirgin bir bozulma yoktu. Median SEP incelemesinde iki yanlı SEP N20 latansı normal olmakla birlikte N20-P25 dalgalarını yüksek amplitüdlü N35 dalgası izlemekteydi, hem N20-P25, hem de P25-N35 tepeden tepeye amplitüdü çok yüksekti (39,8μV), ve iki yanlı C refleksi kaydedildi (sırayla sağ latans 41,5ms; sol latans 52,9 ms) (Şekil 4.4).



Şekil 4.3: Olgu 2'nin 16 Hz ışık uyaranı sırasında göz kapamayı takiben ortaya çıkan düşük amplitüdlü çoklu diken dalga deşarjının görüldüğü EEG örneği

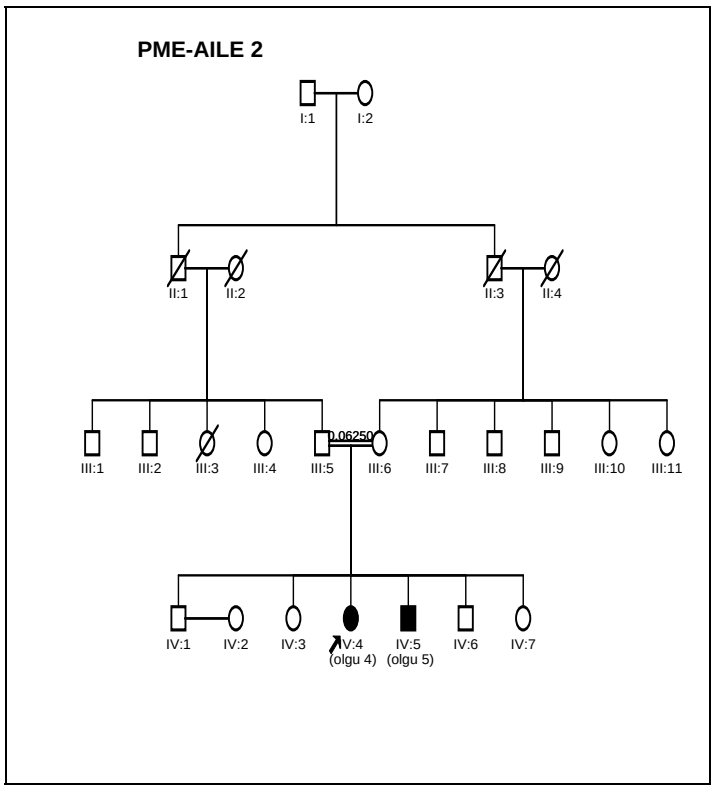


Şekil 4.4: Olgu 2'nin median SEP incelemesi. Dev SEP ve C Refleksi izlenmektedir

Olgu 3: Otuz dört yaşında erkek hasta. Olgu 1 ve 2 ile teyze çocukları. İlk kez 13 yaşında iken JK geçirmiş. Birkaç yıl sonra dengesizlik ve kollarda sıçramalar başlamış. Miyokloniler nedeni ile ayakta durmakta zorlanıyormuş. Nörolojik muayenesinde belirgin ataksi, dizartri ve ellerde miyoklonileri vardı. Desteksiz oturmakta zorlanıyordu. Hastalığın seyrinde serebellar bulgular daha ön planda idi. Valproat 2000 mg ve klonazepam 4 mg kullanıyordu. Hastanın eski EEG'lerine başka bir merkezde yapılmış olması nedeni ile ulaşılamadı. Son çekilen EEG'de ise alfa aktivitesi yoktu. Hemisfer ön yarılarında belirgin 20-22 Hz hızlı ritmler izlenmekte idi. Seyrek olarak hemisfer ön yarılarında ve sağ frontalde belirgin keskin-sivri dalga aktivitesi vardı. Fotik stimülasyon ile paroksismal yanıt izlenmedi. Hastanın anne, baba ve kızkardeşinin EEG'leri normaldi. İki yanlı median SEP N20 latansları hafif uzun bulundu, dev SEP izlenmedi, solda C refleksi vardı (latans 51,0 ms).

4.1.2. İkinci Aile.

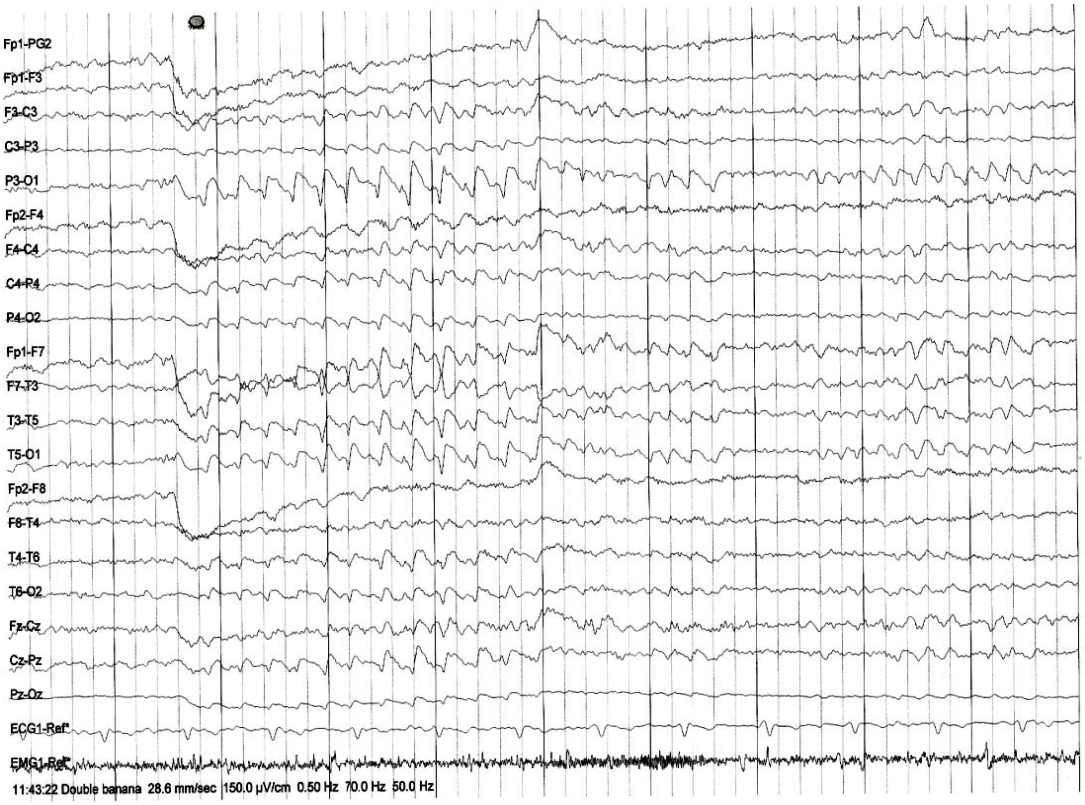
ULH ön tanısı ile izlenen şu ana kadar yapılan incelemelerde genetik tanısı kesin olarak konulamayan 2.ailede 3 kız 3 erkek çocuktan 1 kız 1 erkek hastaydı. Ailenin soy ağacı şekil 4.5'de görülmektedir.



Şekil 4.5: İkinci ailenin soy ağacı

Olgu 4: Kırk beş yaşında kadın hasta. On beş yaşında başlayan JK'ların ardından 1 yıl sonra ellerde sıçrama ve dengesizlik eklenmiş. Bu dönemde kullanılan valproattan fayda görmüş, nöbet sıklığı azalmış. Nörolojik muayenede ataksi, dismetri ve dizartri vardı. Miyokloni gözlenmedi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Hafif yardımla günlük işlevlerini yapabiliyordu. Anne-baba amca çocuklarıydı. 1999'daki EEG'sinde temel aktivite 4-6 Hz teta dalgalarından oluşuyordu. 15-35 Hz arasında fotik stimulasyon ile jeneralize diken-çoklu diken dalga deşarjları ortaya çıkıyordu. 2010'da çekilen EEG'de ise temel aktivitenin biraz yavaşlayarak 3-5 Hz delta ve teta dalgalarından oluştuğu görüldü. 18-22 Hz arasında fotik stimülasyon ile aynı jeneralize paroksizmler izlenmekte idi (Şekil 4.6). İki yanlı median SEP N20 latansı normaldi, dev SEP vardı (sağ N20-P25 amplitüdü 20,1μV, P25-N35 amplitüdü 25,5 μV; sol N20-P25 amplitüdü 18,4 μV, P25-N35 amplitüdü 22,5μV) ve iki yanlı C refleksi kaydedildi (sağ

C refleksi latansı 41,9 ms, solda 43,9 ms). Olgunun median SEP ve C refleksi örneği şekil 4.7'da görülmektedir.

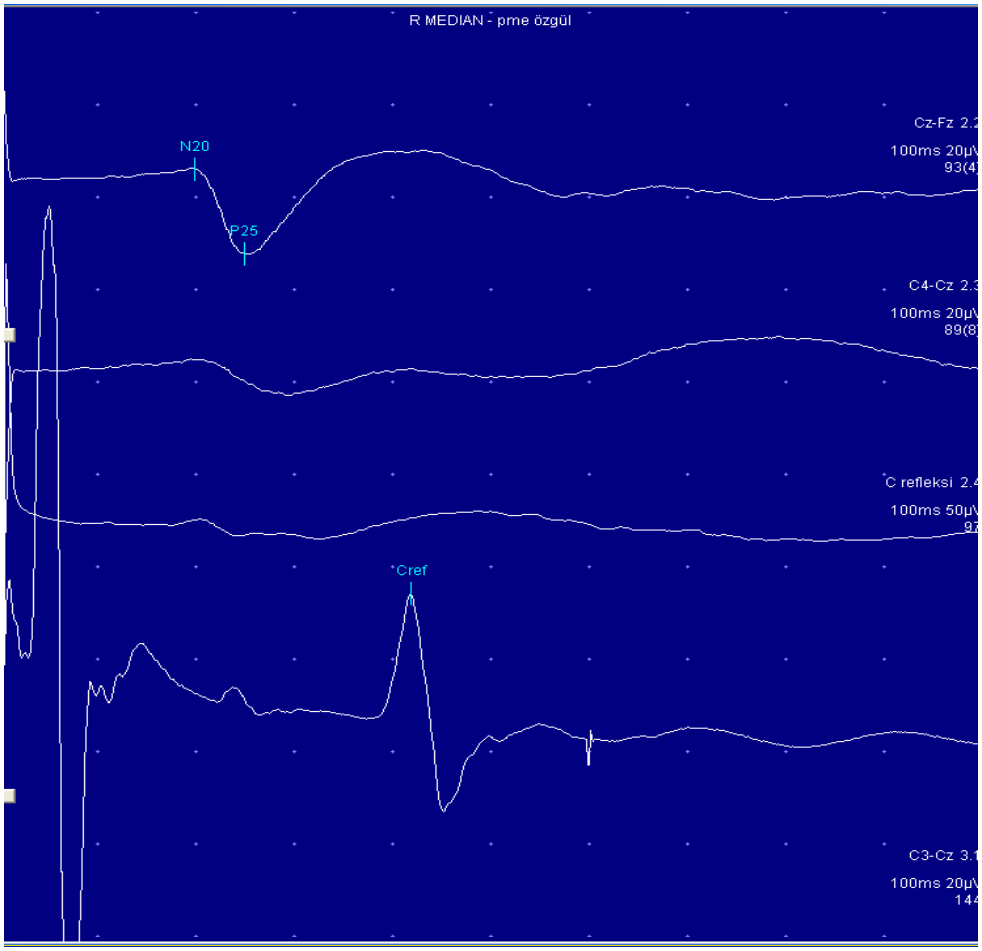


A



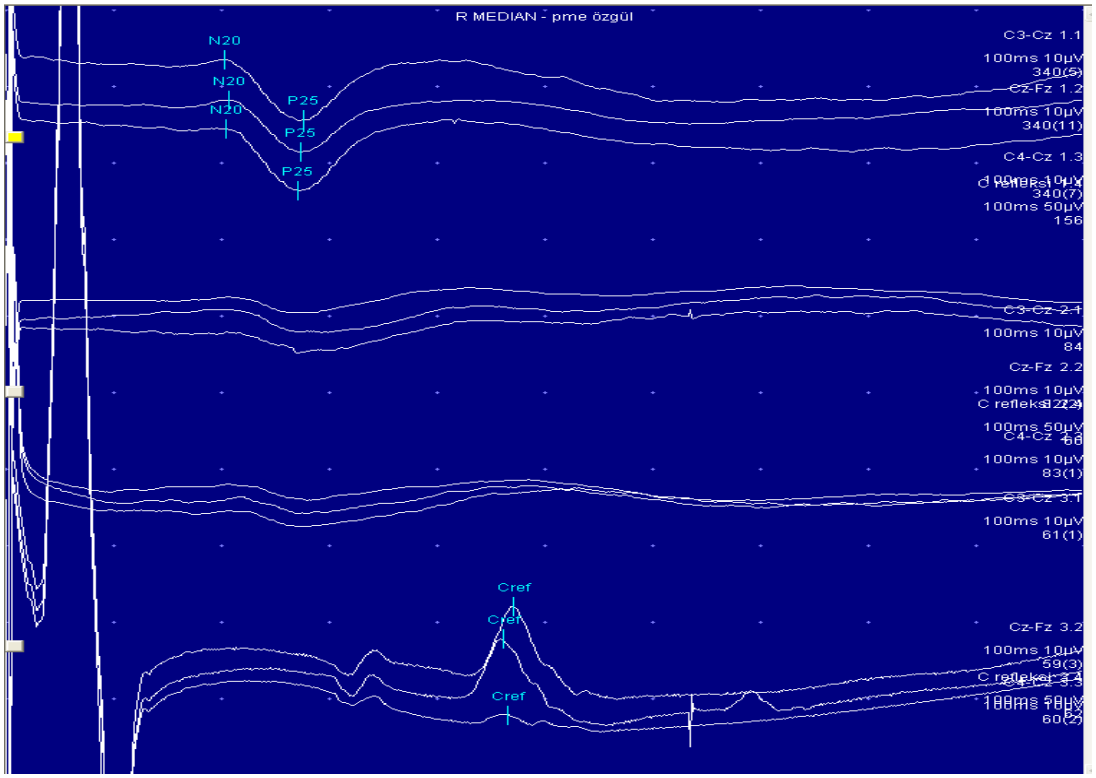
B

Şekil 4.6: Olgu 4'ün hiperventilasyon sırasında hemisfer arka yarılarında belirgin 3 Hz diken dalga paroksizmi izlenen A: 2000, B: 2011 yılına ait EEG örneği



Şekil 4.7: Olgu 4'ün dev SEP ve C reflex örneği.

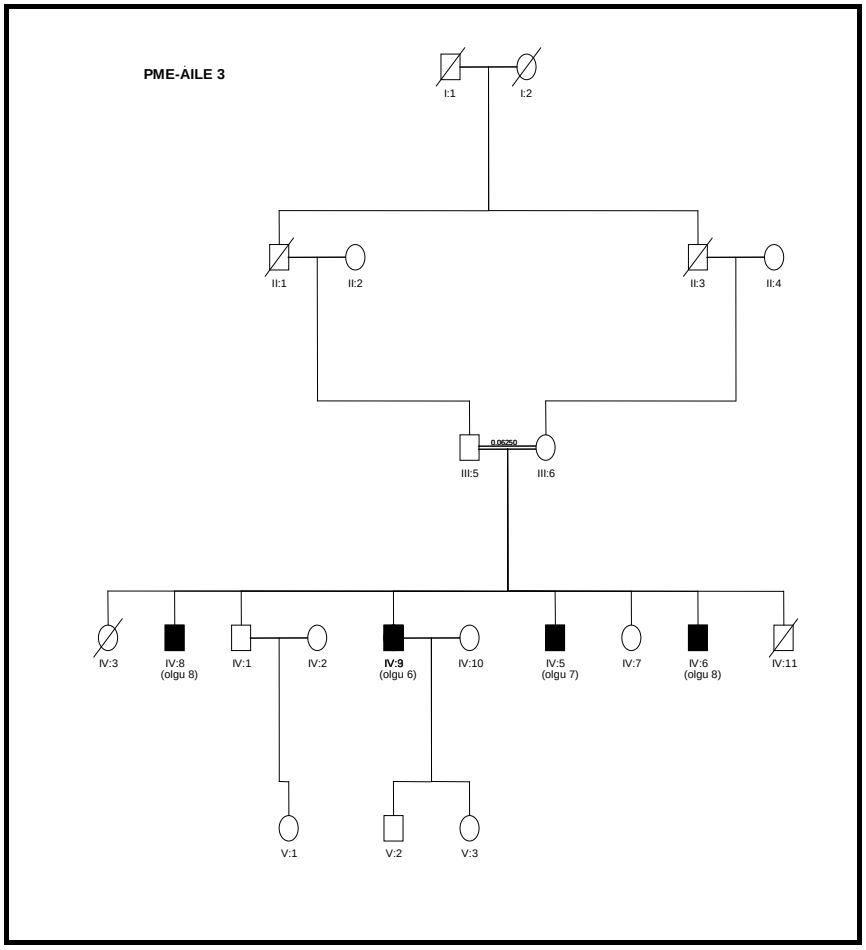
Olgu 5: Otuz altı yaşında erkek hasta. On bir yaşında iken JK geçirmiş, ilk yıl sık nöbetleri olmuştu. Bir yıl sonra ellerde sıçrama eklenmişti. Nörolojik muayenede dizartri ve hafif dismetri dışında patolojik bulgu yoktu. Tedavide karbamezepin 800 mg alıyordu ve miyoklonileri kontrol altındaydı.1998'deki EEG'sinde 5-6 Hz teta frekansında yavaş dalgalar ile seyrek jeneralize diken dalga deşarjları vardı. 2010'daki EEG'de ise temel aktivitede belirgin bir değişiklik görülmedi. Jeneralize epileptiform anomali izlenmedi. Solda median SEP N20 latansı hafif uzun bulundu (20,7 ms); iki yanlı dev SEP vardı (sağ N20-P25 amplitüdü 27,4 µV, P25-N35 amplitüdü 38,0 µV; sol N20-P25 amplitüdü 27,4 µV, P25-N35 amplitüdü 41,2 µV) ve iki yanlı C refleksi kaydedildi (sağ C refleksi latansı 47,0 ms, solda 51,0 ms). Olgunun median SEP ve C refleksi örneği şekil 4.8'de görülmektedir.



Şekil 4.8: Olgu 5'in dev SEP ve C reflex örneği.

4.1.3. Üçüncü Aile.

Üçüncü ailede anne-baba kardeş çocuklarıydı. Annenin 8 çocuğundan 2'si erken yaşta enfeksiyon nedeni ile ölmüştü. Sağ kalan 6 çocuktan 4 tanesi LH tanısı ile izleniyordu. Ailenin soyağacı şekil 4.9'da görülmektedir. Daha önce yapılan genetik incelemede EPM2B'de c.436G>A homozigot mutasyon saptanmıştır.

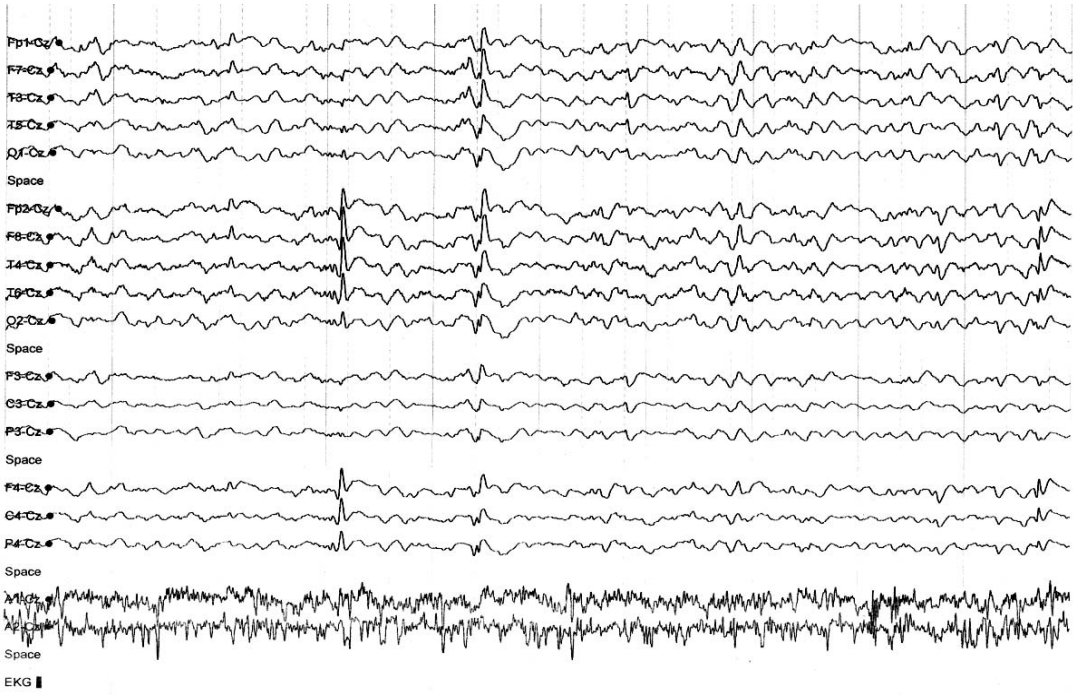


Şekil 4.9: Üçüncü ailenin soyağacı.

Olgu 6: Otuz beş yaşında erkek hasta. İlk kez 17 yaşında lise döneminde iken ellerde sıçrama ve kasılmalar başlamıştı. Valproat ile tedaviye başlandıktan sonra miyoklonileri azalmış, seyrek olarak (yılda bir kez) JK geçirmişti. Nörolojik muayene normaldi. Seyrek olarak ellerde miyokloni izlendi. Iki yıllık üniversite mezunu, çalışıyordu. Son olarak valproat 1000 mg ve lamotrijin 200 mg kullanıyordu. 2003'te çekilen EEG'de 4-6 Hz teta frekansında yavaş dalgalar ile jeneralize, hemisfer ön yarılarında belirgin, kısa süreli diken-çoklu diken dalga deşarjları vardı. 2011'de çekilen EEG'de ise temel aktivitede değişiklik olmadığı, jeneralize deşarjların daha sıklaştığı ve sağ hemisfer üzerinde frontal bölgede belirgin diken dalga deşarjlarının varlığı izlendi (Şekil 4.10). Fotosensitivite yoktu. Bu sürede hasta ve ailesi tarafından herhangi bir kognitif kötüleşme belirtilmedi. Evli ve iki çocuğu vardı. İki yanlı median SEP N20 latansı uzun bulundu (sağ 23,4 ms, sol 21,6 ms); dev SEP yoktu ve C refleksi kaydedilemedi.



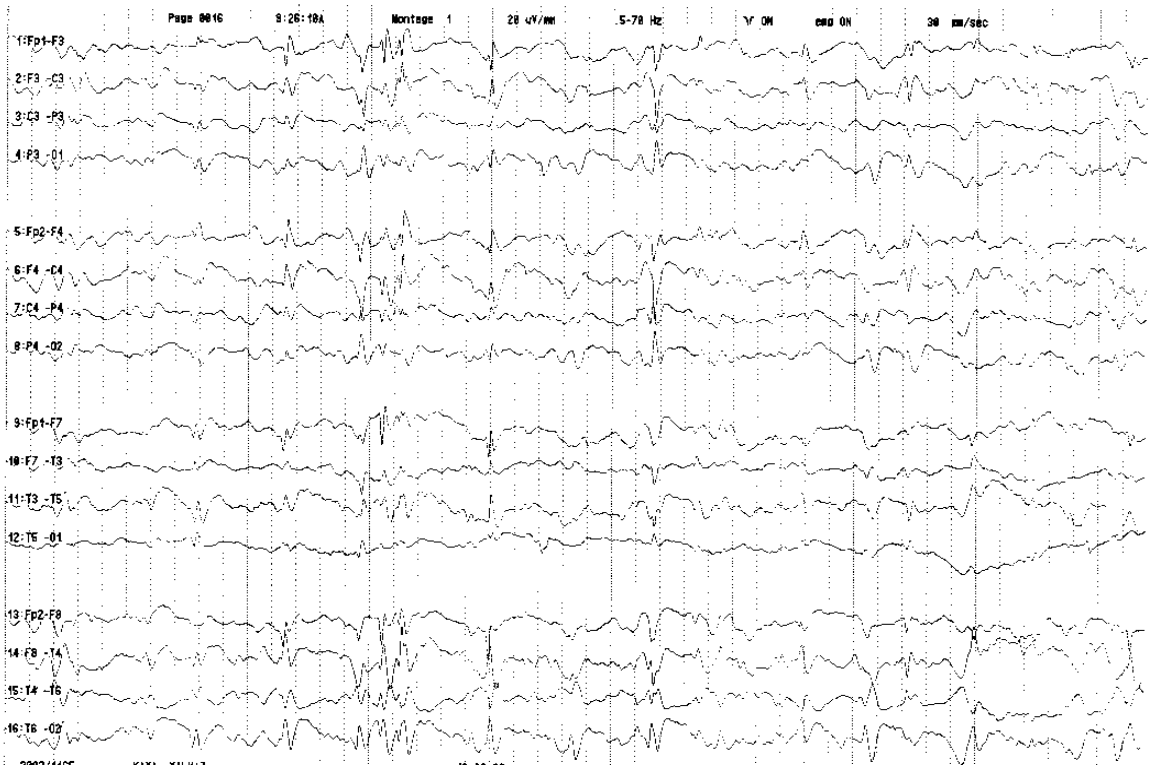
A



B

Şekil 4.10: Olgu 6'nın A: jeneralize diken dalga deşarjlarının ve B:sağ hemisfer üzerinde frontal bölgede belirgin diken dalga aktivitesinin izlendiği EEG örnekleri.

Olgu 7: Otuz altı yaşında erkek hasta. Yirmi bir yaşında askerde iken JK başlamış, bir yıl sonra ellerde miyokloniler eklenmişti. Nörolojik muayenede hafif ataksi ve ellerde seyrek miyoklonileri vardı. Ortaokul mezunu ve çalışıyordu. Valproat 750 mg ve lamotrijin 200 mg ile nöbetler kontrol altındaydı. 2003'de çekilen EEG'de 5-6 Hz teta frekansında yavaş dalgalar ile sık jeneralize diken-çoklu diken dalga paroksizmleri vardı. 2011'de çekilen EEG'de ise temel aktivitenin belirgin yavaşladığı,genellikle 2-3 Hz frekansında delta dalgalarından oluştuğu ve jeneralize deşarjların çok sıklaştığı izlendi. Fotosensitivite yoktu (Şekil 4.11). İki yanlı median SEP N20 latansı uzun bulundu (sağda 21,5 ms, solda 21,5 ms); dev SEP yoktu ve C refleksi kaydedilemedi.



Şekil 4.11: Olgu 7'nin yavaş bir temel aktivite zeminindejeneralize, kısa süreli diken dalga paroksizmlerinin izlendiği EEG örneği

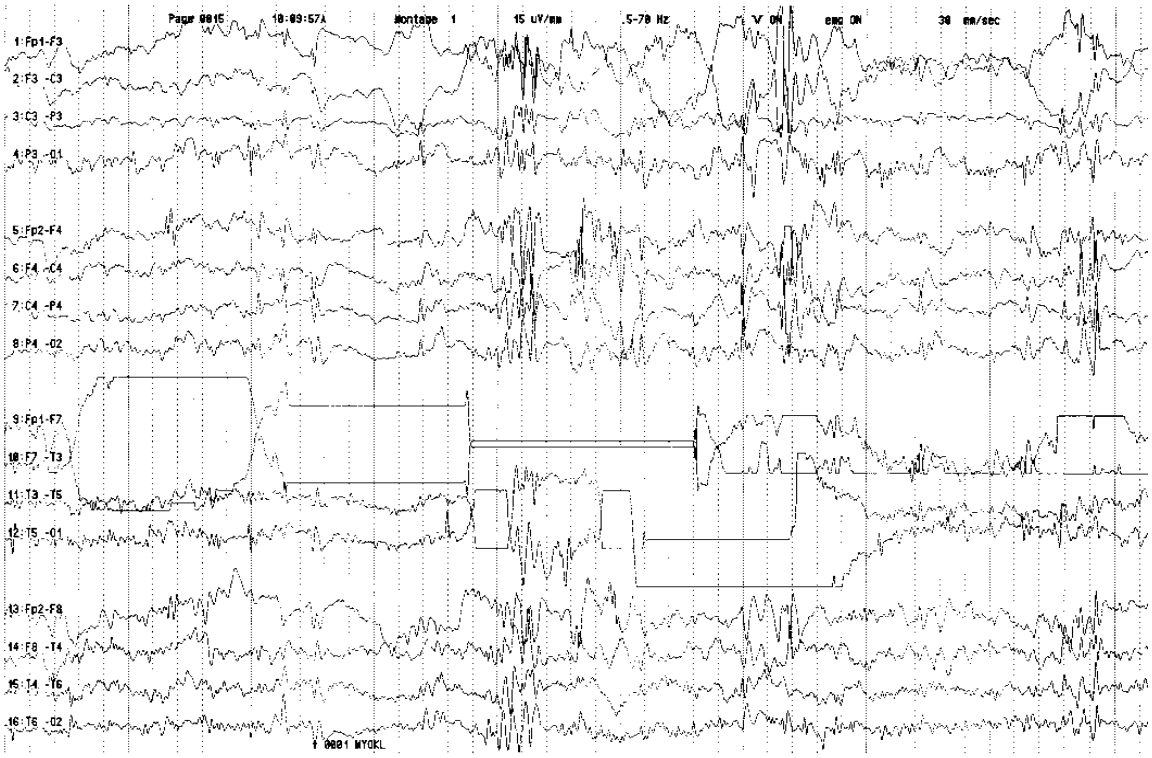
Olgu 8: Otuz iki yaşında erkek hasta. Askerde iken JK geçirmiş, askerden döndükten sonra miyokloniler eklenmişti. Nörolojik muayenede ellerde düşük amplitüdlü miyokloniler dışında patolojik bulgu yoktu. Valproat 1000 mg, lamotrijin 200 mg kullanmakta idi. 2003'de çekilen EEG'de 6-7 Hz teta frekansında yavaş dalgalar ve delta paroksizmler vardı. 2011'de çekilen EEG'de temel aktivitenin belirgin olarak bozulduğu, bol delta aktivitesinin ve 2,5-3 Hz frekansında jeneralize diken dalga paroksizmlerinin eklendiği görüldü (Şekil 4.12). İki yanlı median SEP N20 latansı hafif uzun bulundu (sağda 20,8 ms, solda 21,0 ms); dev SEP yoktu ve C refleksi kaydedilemedi.



Şekil 4.12: Olgu 8'in jeneralize, sık ve kısa süreli diken dalga paroksizmlerinin izlendiği EEG örneği

Olgu 9: Otuz dokuz yaşında erkek hasta. İlk kez 18 yaşında iken JK geçirmiş ve valproat tedavisine başlanmıştı. Sonra giderek zihinsel fonksiyonlarda kötüleşme olmuştu. Miyokloniler hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra tabloya eklenmişti. Özgeçmişinde febril konvülziyon öyküsü vardı. Nörolojik muayenede belirgin ataksi, dismetri ve dizartri ile ellerde miyokloniler mevcuttu. Tedavide valproat 1000 mg, lamotrigin 400 mg ve klonazepam 4 mg kullanılıyordu. 2003'de çekilen EEG'de temel

aktivitenin 6-7 Hz teta frekansında yavaş dalgalardan oluştuğu ayrıca jeneralize diken-çoklu diken dalga paroksizmlerinin eşlik ettiği izlendi. 2011'deki EEG'de ise temel aktivitenin biraz daha yavaşladığı, 5-6 Hz teta frekansında yavaş dalgalar ile hemisfer ön yarılarında az miktarda hızlı ritmler olduğu, jeneralize deşarjların arttığı ve her iki frontal bölgede bağımsız odakların eklendiği dikkati çekti (Şekil 4.13). İki yanlı median SEP N20 latansı belirgin uzun bulundu (sağda 24,3 ms, solda 24,2 ms); dev SEP yoktu ve sağda C refleksi vardı (latansı 39,0 ms).



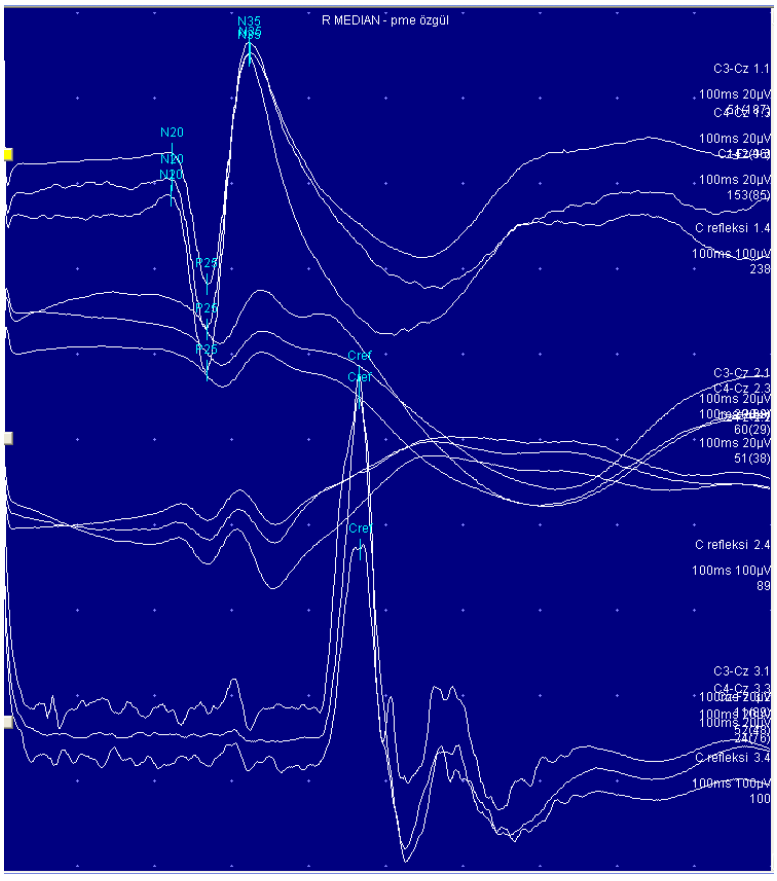
Şekil 4.13: Olgu 9'un frontal keskin dalga aktivitesi ile jeneralize diken-çoklu diken dalga paroksizmlerinin izlendiği EEG örneği

4.1.4. Sporadik Olguların Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikleri.

Olgu 10: Otuz dört yaşında kadın hasta. On beş yaşında iken ellerde kasılma ve düşme şikayeti başlamıştı. Miyokloniler giderek artmış ve yürüyemez hale gelmişti. Seyrek JK geçiriyordu. Hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra sandalyeye bağımlı hale gelmişti. Lise mezunu idi, tıp fakültesini kazandığı halde düşmeler ve miyokloniler nedeni ile devam edememişti. Yıllar içerisinde orta derecede mental kötüleşme izlendi. 2000'den 2011 yılına kadar çekilen EEG'lerin hiçbirinde jeneralize deşarj izlenmedi. Temel aktivitenin 5-6 Hz teta ve hızlı ritmlerden oluştuğu dikkati çekti. LH ön tanısı ile

genetik çalışmalar sürmektedir. İki yanlı median SEP latansı uzun bulundu (sağda 22,1 ms, solda 22,1 ms); dev SEP yoktu; C refleksi sağda kaydedildi (latansı 35,5 ms).

Olgu 11: Altmış bir yaşında kadın hasta. İlk kez 20 yaşında JK geçirmiş. İki yıl nöbetler devam etmiş ve sonra 15 yıl nöbet geçirmemişti. Bu arada miyoklonilerin olup olmadığı bilinmiyor, yeterli anamnez alınamadı. Kırk yaşından sonra JK'lar tekrar başlamış, miyokloniler artmış. Bu sırada kullanılan ilaçlar hakkında bilgi alınamadı. Nörolojik muayenede kollarda miyokloniler belirgin, dismetri ve ataksi mevcuttu. Levetirasetam 1500 mg kullanıyordu. EEG'de 5-7 Hz teta frekansında yavaş dalgalar ile 4-5,5 Hz frekansında jeneralize keskin-yavaş dalga paroksizmleri izlendi. 15-26 Hz frekansında fotik stimülasyon ile göz kapamadan hemen önce ortaya çıkan diken-çoklu diken dalga paroksizmleri dikkati çekti. İki yanlı median SEP N 20 latansı uzun bulundu (sağda 22,3 ms, solda 21,5 ms); dev SEP vardı (sağ N20-P25 amplitüdü 41,1µV, P25-N35 78,3 µV; sol N20-P25 amplitüdü 32,7µV, P25-N35 73,7 µV); iki yanlı yüksek amplitüdlü C refleksi kaydedildi (sağda latans 46,5 ms, solda 44,7 ms). Şekil 4.14'de dev SEP ve yüksek amplitüdlü C refleksi örneği görülmektedir.



Şekil 4.14: Olgu 11'in dev SEP ve yüksek amplitüdlü C refleksi örneği.

Olgu 12: Yirmi altı yaşında erkek hasta. On üç yaşında JK geçirmiş, 6 ay sonra nöbet tekrarlayınca valproat başlanmıştı. On beş yaşında iken ellerde sıçramalar eklenmişti. Öz geçmişinde zor doğum ve febril konvülziyon öyküsü vardı.Günlük işlerini yardımla yerine getiriyordu. Deri biyopsisinde lafora (-)'ti. Kas biyopsisinde kronik denervasyon bulguları izlendi. Sinir ileti çalışmaları normaldi. İğne EMG'de miyojen ve kronik nörojenik tutulum bulguları izlendi. EEG'de 5-5,5 Hz teta dalgaları ile hızlı ritmler dikkati çekti, jeneralize paroksizm yoktu. Iki yanlı median SEP latansı normaldi, dev SEP izlenmedi, C refleksi kaydedilemedi. MERRF ön tanısı ile tetkikleri devam etmektedir.

Olgu 13: Yirmi beş yaşında kadın hasta. Sekiz yaşında iken JK ve bundan 2 yıl sonra miyoklonileri başlamıştı. Beş-altı yıl içinde miyokloniler sıklaşmıştı. Son 2 yıldır miyoklonileri azalmıştı. Nörolojik muayenede dizartri dışında patoloji yoktu.EEG'de 8-8,5 Hz alfa dalgaları ile HÖY'da belirgin kısa süreli 3,5-4 Hz frekansında keskin kontürlü yavaş dalga paroksizmleri vardı. 5-33 Hz fotik stimülasyon ile HAY'da diken dalga aktivitesi izlendi. İki yanlı median SEP N20 latansları normaldi, dev SEP yoktu, sağda C refleksi kaydedildi (latansı 46,1 ms). CSTB geninde dodekamer ekspansiyonunda homozigot mutasyon saptandı ve ULH tanısı ile izlenmektedir.

Olgu 14: Yirmi altı yaşında erkek hasta. Ilk önce 8 yaşındayken görmede bozulma başlamış, bundan 3 yıl sonra JK geçirmiş ve tedavide karbamezepin verilmişti. Nöbetler sıklaşınca topiramat başlanmıştı. Ardından miyokloniler eklenmişti. Nörolojik muayenede dizartri, dismetri ve ataksi, ellerde miyokloniler mevcuttu. Abide benzer öykü vardı ve 19 yaşında ex olmuştu. Ter bezi biyopsisinde kurvilineer lezyonlar görüldü ve NSL teşhisi kondu. 2000 ve 2011'deki EEG'lerde 6-7 Hz teta frekansında yavaş dalgalar izlendi. Paroksismal aktivite yoktu. İki yanlı median SEP N20 latansları normaldi, dev SEP yoktu, C refleksi kaydedilemedi.

Olgu 15: Altmış dört yaşında erkek hasta. Yirmi bir yaşında başlayan JK öyküsü vardı. On beş yıl kadar JK'lar devam etmiş, ardından miyokloniler başlamıştı.1996'da 1 gün süren miyoklonik statusu olmuştu. 1999'da hastanede teşhis amaçlı yatarken klonazepam dozu azaltılmış ve hasta tekrar miyoklonik statusa girmişti. Nörolojik muayenede ellerde seyrek miyokloniler ve hafif dismetri dışında patolojik bulgu yoktu. EEG'de 5-6 Hz teta frekansında yavaş dalgalar ile HÖY'da hızlı ritmler izlendi. HÖY'da belirgin, kısa süreli, 2,5-3 Hz frekansında keskin yavaş dalga paroksizmlerinin

5-20 Hz frekansında fotik stimülasyon ile belirginleştiği dikkati çekti. İki yanlı median SEP N20 latansları uzun bulundu (sağda 23,6 ms, solda 22,9 ms); dev SEP vardı (sağ N20-P25 amplitüdü 9,6μV, P25-N35 8,3 μV; sol N20-P25 amplitüdü 13,7μV, P25-N35 15,3 μV); sağda C refleksi kaydedildi (latansı 53,6 ms).

Olgu 16: On dokuz yaşında erkek hasta. Üç yaşında iken özellikle sabahları ve uykusuz olduğunda belirgin olan ellerde sıçramalar başlamıştı. Valproat tedavisi başlanmış fakat nöbetler devam etmişti. Sekiz yaşında iken JK'lar eklenmişti. Tedaviye fenitoin eklenince JK'lar durmuş, fakat miyokloniler devam etmişti. Son 3 aydır JK ve miyokloniler artmıştı. Nörolojik muayenede ileri derecede mental retardasyon, dizartri, dismetri ve ataksi vardı. Lafora cismi (-) bulundu. EEG'sinde yaygın organizasyon bozukluğu ile bir kez JK izlendi. İki yanlı median SEP N20 latansları uzun bulundu (sağda 21,4 ms; solda 21,0 ms); dev SEP yoktu; C refleksi kaydedilemedi. PME etyolojisi için tetkikleri devam etmektedir.

Hastaların son kontrolde almış olduğu ilaçların listesi Tablo 4-3'de görülmektedir.

Tablo 4-3: Hastaların kullandığı ilaçların listesi

Hasta No	Kullandığı İlaçlar
Olgu 1	VPA 600 mg, KLZ 2 mg
Olgu 2	VPA 800 mg, KLZ 2 mg
Olgu 3	VPA 2000 mg, KLZ 4 mg
Olgu 4	İlaç kullanmıyor
Olgu 5	KBZ 800 mg
Olgu 6	VPA 1000 mg, LTJ 200 mg
Olgu 7	VPA 750 mg, LTJ 200 mg
Olgu 8	VPA 1000 mg, LTJ 200 mg
Olgu 9	VPA 1000 mg, LTJ 400 mg, KLZ 4 mg
Olgu 10	VPA 1500 mg, TPX 100 mg, KLZ 4 mg, BRX 200 mg, LEV 1000 mg
Olgu 11	LEV 1500 mg
Olgu 12	LEV 2000 mg, TPM 200 mg, KLZ 2 mg
Olgu 13	VPA 1000 mg, TPM 125 mg, KLZ 2 mg, ZNA 200 mg
Olgu 14	TPM 200 mg, KLZ 1,5 mg, BRX 100 mg
Olgu 15	VPA 250 mg, KLZ 2 mg
Olgu 16	VPA 1000 mg, TPX 200 mg

BRX: Barbeksaklon, KBZ: Karbamezepin, KLZ: Klonazepam, LEV: Levetirasetam, LTJ: Lamotrigin, TPM: Topiramat, VPA: Valproik asit, ZNA: Zonisamid,

4.2. Hastaların Genetik Sonuçları

Bu çalışmaya dahil edilen, genetik incelemeleri devam eden 9 hastanın 3'ünde *EPM2A* ve *NHLRC1* geni açısından tek yönlü olarak dizilendi. PZR ile çoğaltılan bölgeler jel elektroforezinin ardından "forward" primerler yönünde dizilendi ve sonuçlar NM_005670.3 ve NM_198586.2 kodlu diziler referans alınarak analiz edildi. Yapılan analizde birer olguda EPM2A geninin 3. ekzonu ve NHLRC1 geninin 1. ekzonunun kodlayan bölgesinde daha önce bildirilmemiş varyantlar saptandı (Resim 3 ve 4). Bunun yanında daha önceden tanımlanan ve aminoasit değişimine sebep olmayan polimorfizmler de yapılan analizler sonucu tespit edilmiştir. Tablo 4-4'de, 1.olguda, tablo 4-5'de 10.olguda ve tablo 4-6'da 11.olguda gerçekleştirilen tek yönlü dizilemeye ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Tablo 4-4: Olgu 1'in tek yönlü dizileme sonuçları

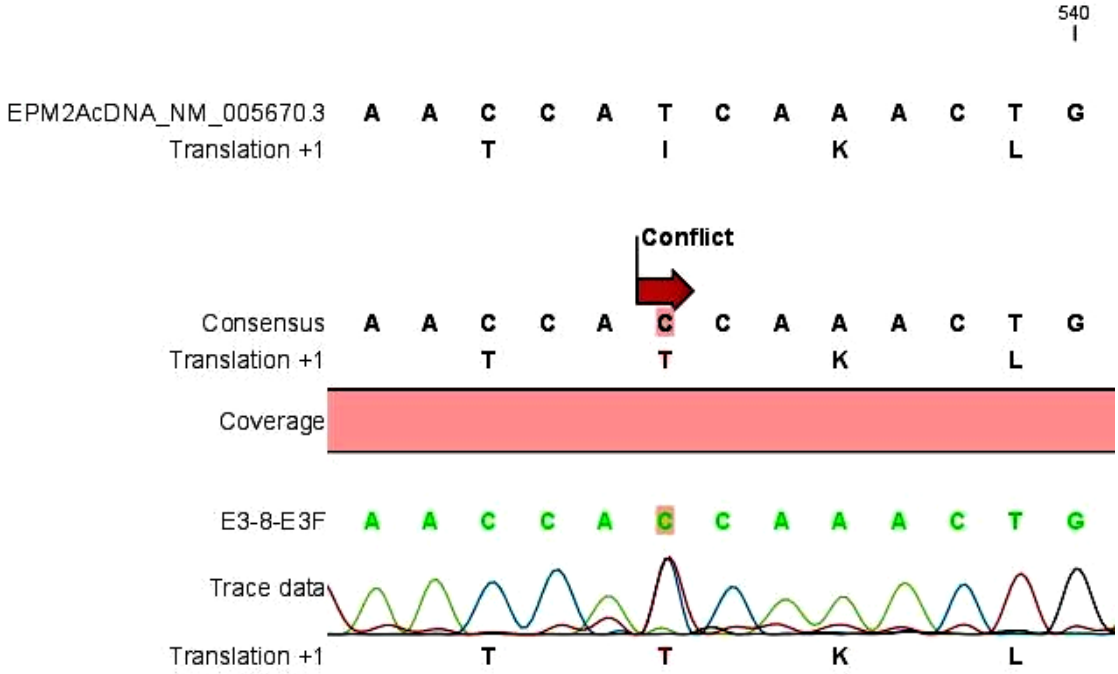
	Pozisyon	**Varyasyon Sınıfı**	**Varyasyon Tipi**	**Aminoasit Değişimi**	**Bildirim**
Olgu1/EPM2A	Ekzon 1	Polimorfizm/Sübtitüsyon	c.159 G>C	A53A	Var
	Ekzon 2	Yabanıl Tip	-	-	-
	Ekzon 3	Yabanıl Tip	-	-	-
	Ekzon 4	Yabanıl Tip	-	-	-
Olgu1/NHLRC1	Amplikon 1	Sübtitüsyon	c.332 C>T	P111L	Var
	Amplikon 2	Yabanıl Tip	-	-	-
	Amplikon 3	Yabanıl Tip	-	-	-

Tablo 4-5: Olgu 10'un tek yönlü dizileme sonuçları

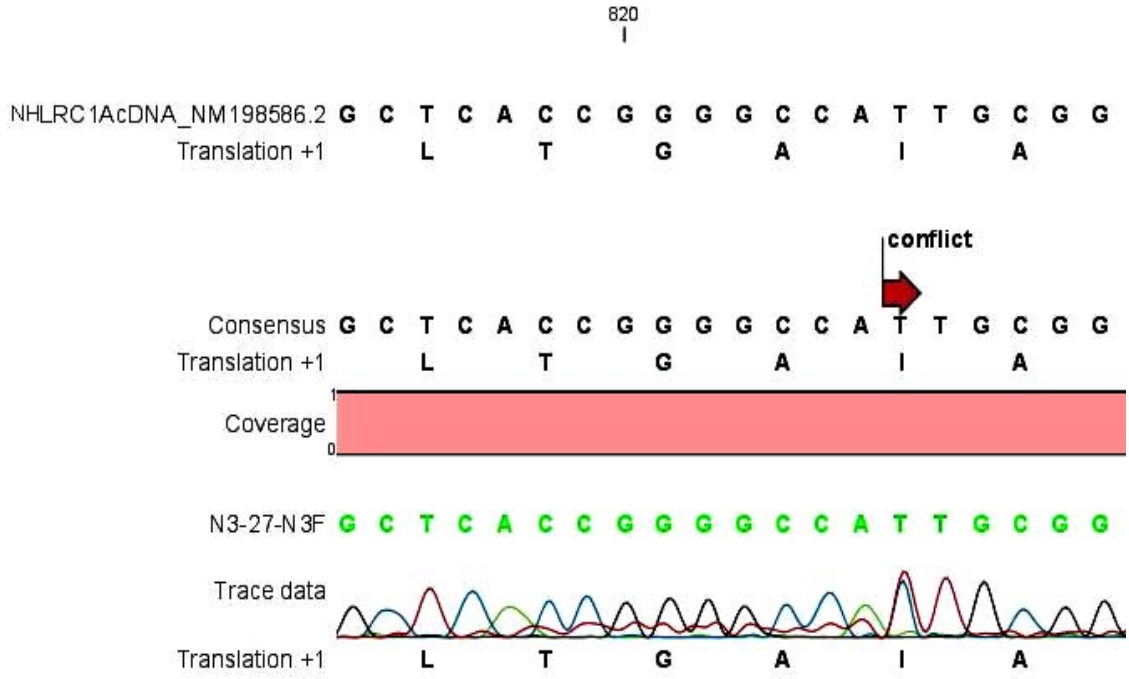
	Pozisyon	Varyasyon Sınıfı	Varyasyon Tipi	Aminoasit Değişimi	Bildirim
Olgu10/EPM2A	Ekzon 1	Yabanıl Tip	-	-	-
	Ekzon 2	Yabanıl Tip	-	-	-
	Ekzon 3	Sübtitüsyon	c.533 T>C	I178T	Yok
	Ekzon 4	Yabanıl Tip	-	-	-
Olgu10/NHLRC1	Amplikon 1	Yabanıl Tip	-	-	-
	Amplikon 2	Yabanıl Tip	-	-	-
	Amplikon 3	Yabanıl Tip	-	-	-

Tablo 4-6: Olgu 11'in tek yönlü dizileme sonuçları

	Pozisyon	Varyasyon Sınıfı	Varyasyon Tipi	Aminoasit Değişimi	Bildirim
Olgu11/EPM2A	Ekzon 1	Yabanıl Tip	-	-	-
	Ekzon 2	Yabanıl Tip	-	-	-
	Ekzon 3	Yabanıl Tip	-	-	-
	Ekzon 4	Yabanıl Tip	-	-	-
Olgu11/NHLRC1	Amplikon 1	Sübtitüsyon	c.332 C>T	P111L	Var
	Amplikon 2	Yabanıl Tip	-	-	-
	Amplikon 3	Sübtitüsyon	c.827 T>C	I276T	Yok



Resim 3: Olgu 10'da *EMP2A* geninde saptanan daha önce bildirilmemiş varyant



Resim 4: Olgu 11'de *NHLRC1* geninde saptanan daha once bildirilmemiş varyant

4.3. Hastaların EEG Özellikleri

Hastaların takip süresince daha önce çekilen ve son çekilen EEG'leri değerlendirilmeye alındı. Hastaların son EEG bulguları Tablo 4-7'de görülmektedir. Kardeş hastaların EEG'lerinde benzer özellikler dikkati çekti. Olgu 1 ve 2'de her ikisinde de hemisfer ön yarılarında belirgin 20-22 Hz hızlı ritmler ve fotosensitivite vardı (2-25 Hz ışık uyaranı ile diken-çoklu diken dalga paroksizmleri). Üç olguda paroksismal aktivite izlenmedi, sadece organizasyon bozukluğu mevcuttu (olgu 1, 10 ve 14). Yedi olguda fotoparoksismal yanıt vardı. Dört olguda düşük frekanslı (8 Hz'in altında) uyarı ile fotoparoksismal yanıt ortaya çıktı. Üç hastada HÖY'da belirgin hızlı ritmler izlendi. Bu hastaların 2'si klonazepam kullanmakta idi. Üç hastada jeneralize anomalinin yanısıra her iki frontal bölgede epileptojenik odaklar mevcuttu (olgu 3, 6 ve 9) .

Tablo 4-7: Hastaların son EEG'lerinin özellikleri

No	Aile/Cins	Yaş	TA	Epileptiform Anomali	HV	FS
Olgu 1	F1/♂	38	18-20 Hz	yok	değişiklik yok	14-25 hz D-ÇD
Olgu 2	F1/♀	39	10-11 Hz,20-22 Hz HÖY	jen. D-ÇD	artırdı	2-25 hz D-ÇD
Olgu 3	F1/♂	34	17-18 Hz	HÖY sağ F keskin sivri	değişiklik yok	Yok
Olgu 4	F2/♀	45	3- 5 Hz	3-3,5 Hz, keskin sivri	değişiklik yok	18-22 hz var
Olgu 5	F2/♂	36	5-7 Hz	delta paroksizmi	değişiklik yok	Yok
Olgu 6	F3/♂	35	2,5-5 Hz	jen, sık, 4-5 Hz diken dalga, F odak	artırdı	Artırdı
Olgu 7	F3/♂	36	4-6 Hz	jen, 4-5 Hz diken dalga	artırdı	Artırdı
Olgu 8	F3/♂	32	6-7 Hz	jen, 4-5 Hz diken dalga	artırdı	Artırdı
Olgu 9	F3/♂	39	5-6 Hz	jen, 6-7 Hz D-ÇD, F8 odak	artırdı	Yok
Olgu 10	S/♀	34	6-7 Hz	Yok	değişiklik yok	Yok
Olgu 11	S/♀	61	5-7 Hz	jen, 4-5,5 Hz D-ÇD	artırdı	15-26 hz D-ÇD
Olgu12	S/♂	26	30 Hz,/5-5,5	Jen 4-5 Hz diken dalga	değişiklik yok	Yok
Olgu 13	S/♀	25	8-8,5Hz alfa	HAY diken yavaş 5 Hz	değişiklik yok	5-33 Hz var
Olgu 14	S/♂	26	6-7 Hz	Yok	değişiklik yok	Yok
Olgu 15	S/♂	64	5-6 Hz,HÖY 16-18 Hz	jen, HÖY, 2,5-3 Hz keskin yavaş	artırdı	5-20 Hz keskin sivri
Olgu 16	S/♂	19	5-7 Hz	jen, HAY, 7-8 Hz diken dalga	değişiklik yok	8-30 Hz D-ÇD

F1: aile 1; F2: aile 2; F3: aile 3; jen: jeneralize, HÖY: hemisfer ön yarıları; HAY: hemisfer arka yarıları; F: frontal; D-ÇD: Diken-Çoklu Diken

4.4. Hastaların Sinir İleti Çalışmaları ve İğne EMG'si Bulguları

Hastaların tümünde duysal ve motor sinir ileti ve yanıtları normal bulundu. MERRF ön tanısı ile araştırılan olgu 12'nin iğne EMG'sinde özellikle proksimal kaslarda belirgin kısa süreli, küçük amplitüdlü (miyojen) motor ünite potansiyelleri ile distal kaslarda belirgin uzun süreli ve yüksek amplitüdlü (nörojen) motor ünite potansiyelleri izlendi.

4.5. SEP ve C refleks Bulguları ve Bu Bulguların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Latans ve amplitüt için normal değer aralığı, daha önce kaydedilmiş olan, yaşları 17 ile 49 arasında değişen (ortalama 30), boy ortalamaları 167 cm (157 – 180) olan 16 (8 erkek, 8 kadın) sağlıklı gönüllüden elde edilen verilerden elde edildi. Ortalama değerlerin 2 standart sapma dışında kalan değerler anormal olarak kabul edildi (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Median SEP için normal değerler

SEP Parametreleri	Min	Maks	Ort	Alt Sınır (Ort - 2,5 SS)	Üst Sınır (Ort + 2,5 SS)
Sağ N20 Latans (ms)	17,40	19,90	18,70	17,20	20,20
Sağ N20-P25 Amplitüd (µV)	0,95	7,80	3,26	-0,20	6,72
Sağ P25-N35 Amplitüd (µV)	0,10	3,80	1,02	-1,03	3,07
Sol N20 Latans (ms)	17,50	19,80	18,64	17,24	20,03
Sol N20-P25 Amplitüd (µV)	0,39	10,80	2,56	-1,86	6,98
Sol P25-N35 Amplitüd (µV)	0,00	7,10	1,11	-1,98	4,20

SEP: Somatosensoryal uyandırılmış potansiyeller, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

Sekiz hastada (hepsi bilateral) dev SEP saptandı. On beş hastada N35 dalgası vardı. On hastada N20 latansı (9'unda sağda, 10'unda sol, 9'unda bilateral) uzun bulundu. Tablo 4-9'da hastaların, Tablo 4-10'da sağlıklı gönüllülerin median SEP verileri görülmektedir. PME grubu ile sağlıklı gönüllü grubu arasında kortikal SEP'lerin gerek latans gerekse amplitüd değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4-11).

Tablo 4-9: **Hastaların median SEP verileri**

Aile No	Olgu No	Sağ			Sol		
		N20 Lat (ms)	N20-P25 Amp (µV)	P25-N35 Amp (µV)	N20 Lat (ms)	N20-P25 Amp (µV)	P25-N35 Amp (µV)
F1	1	19,8	6,1	**9,5**	19,6	**7,3**	**10,9**
F1	2	19,9	**17,6**	**39,8**	19,9	**12,4**	**27,8**
F1	3	**20,7**	3,2	**3,7**	**21,3**	2,8	2,3
F2	4	20,2	**20,1**	**25,5**	20,2	**18,4**	**22,5**
F2	5	20,4	**27,4**	**38,0**	**20,7**	**27,4**	**41,2**
F3	6	**23,4**	4,1	3,4	**21,6**	3,6	2,6
F3	7	**21,5**	5,1	3,4	**21,5**	5,3	4,2
F3	8	**20,8**	3,4	1,3	**21,0**	2,9	2,6
F3	9	**24,3**	2,9	1,7	**24,2**	1,9	2,6
S	10	**22,1**	3,9	**4,4**	**22,1**	3,8	4,1
S	11	**22,3**	**41,1**	**78,3**	**21,5**	**32,7**	**73,7**
S	12	18,3	**7,1**	**7,1**	18,3	3,8	**5,3**
S	13	18,3	6,0	**7,8**	17,5	**7,0**	**7,8**
S	14	19,9	4,3	yok	19,4	6,5	yok
S	15	**23,6**	**9,6**	**8,3**	**22,9**	**13,7**	**15,3**
S	16	**21,4**	1,3	0,5	**21,0**	2,3	0,3

SEP: Somatosensoryal uyandırılmış potansiyeller, Lat: Latans, Amp: Amplitüd. *Koyu siyah/ koyu kırmızı yazılmış değerler anormal değerlerdir.

Tablo 4-10: Kontrol grubunun median SEP verileri

No	Sağ			Sol		
	N20 Lat (ms)	N20-P25 Amp (µV)	P25-N35 Amp (µV)	N20 Lat (ms)	N20-P25 Amp (µV)	P25-N35 Amp (µV)
1	20,4	4,7	3,9	20,5	3,2	1,8
2	18,0	3,9	1,0	18,1	1,4	0,4
3	18,0	4,3	0,6	17,8	3,6	0,5
4	18,8	2,8	1,1	17,6	1,8	0,4
5	18,4	1,9	1,6	18,3	2,4	2,4
6	19,2	5,7	2,8	19,0	3,6	1,6
7	19,9	2,2	1,2	19,4	2,9	1,5
8	17,6	**7,8**	**6,8**	17,5	**10,8**	**5,8**
9	19,9	2,1	0,3	19,9	1,6	0,4
10	18,9	2,0	0,4	18,1	1,6	0,5

SEP: Somatosensoryal uyandırılmış potansiyeller, Lat: Latans, Amp: Amplitüd. *Koyu siyah yazılmış değerler anormal değerlerdir.

Tablo 4-11: Hasta ve kontrol grubunun median SEP parametreleri açısından karşılaştırılması

SEP parametreleri	PME grubu (16 kişi)	Sağlıklı Kontrol Grubu (10 kişi)	P Değeri*
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	
Sağ N20 Latans (ms)	21,1 ± 1,8	18,9 ± 0,9	**0,001**
Sağ N20-P25 Amplitüd (µV)	10,2 ± 11,0	3,7 ± 1,9	**0,047**
Sağ P25-N35 AmplitüD (µV)	15,5 ± 21,6	2,0 ± 2,0	**0,002**
Sol N20 Latans (ms)	20,8 ± 1,9	18,6 ± 1,0	**0,001**
Sol N20-P25 Amplitüd (µV)	9,5 ± 9,3	3,3 ± 2,8	**0,006**
Sol P25-N35 Amplitüd (µV)	14,9 ± 20,0	1,5 ± 1,7	**0,001**

SEP: Somatosensoryal uyandırılmış potansiyeller, PME: Progresif miyoklonik epilepsi, SS: standart sapma. * Analiz "Mann-Whitney U testi" ile yapılmıştır.

Hastaların 7'sinde sağda, 6'sında solda, 4'ünde bilateral olarak C refleksi kaydedildi. Latans ortalaması sağda 43,6 ± 6,0 msn; solda 48,3±3,8 msn bulundu (Tablo 4-12). Dev SEP'i olan 8 hastanın 4'ünde iki yanlı, 2'sinde tek taraflı C refleksi kaydedildi.

Tablo 4-12: Hastalarda C refleksi verileri

Aile No	Olgu No	C Refleksi	
		Sağ Latans (ms)	Sol Latans (ms)
F1	1	yok	yok
F1	2	**41,5**	**52,9**
F1	3	yok	**51,0**
F2	4	**41,9**	**43,9**
F2	5	**47,0**	**51,0**
F3	6	yok	yok
F3	7	yok	yok
F3	8	yok	yok
F3	9	**39,0**	yok
S	10	**35,5**	yok
S	11	**46,5**	**44**,7
S	12	yok	yok
S	13	yok	**46,1**
S	14	yok	yok
S	15	**53,6**	yok
S	16	yok	yok

*Mavi boyalılar dev SEP'i olan hastalar.

4.6. Göz Kırpma Refleksi. Progresif Miyoklonik Epilepsi, Sağlıklı Kontrol ve Hasta Kontrol Gruplarından Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

R1 ve R2 latans, R1 ve R2 amplitüd, R2 süre, R2 alan için normal değerler yaşları 17-54 arasında değişen (ortalama 33) 9 erkek 6 kadın sağlıklı gönüllüden elde edildi. Ortalama değerlerin 2 standart sapma dışında kalan değerler anormal olarak kabul edildi. GKR normal değerleri Tablo 4-13'da görülmektedir.

Tablo 4-13: Göz Kırpma Refleksinin normal değerleri

GKR parametreleri	Min	Max	Ort	SS	Alt sınır (Ort-2 SS)	Üst sınır (Ort+2SS)
Sağ R1 Lat (ms)	8.3	12,5	10,4	1,02	8,36	12,44
Sağ R1 Amp (µV)	13,3	400,0	122,5	92,75	-63,00	307,99
Sağ R2 Lat (ms)	28,6	39,6	34,3	2,72	28,86	39,73
Sağ R2 Amp (µV)	30,7	392,8	163,4	73,27	16,87	309,94
Sağ R2 Süre (ms)	22,9	64,3	45,1	9,69	25,72	64,46
Sağ R2 Alan (mVms)	0,4	3,9	1,7	0,92	-0,11	3,57
Sol R1 Lat (ms)	8,5	12,3	10,5	1,14	8,26	12,81
Sol R1 Amp (µV)	25,0	298,8	125,7	70,95	-16,25	267,56
Sol R2 Lat (ms)	28,6	38,6	32,9	2,37	28,13	37,59
Sol R2 Amp (µV)	45,0	332,5	184,9	74,22	36,44	333,32
Sol R2 Süre (ms)	31,1	68,9	49,2	10,95	27,30	71,09
Sol R2 Alan (mVms)	0,6	3,8	2,0	0,91	0,18	3,80

Amp: Amplitüd, GKR: Göz kırpma refleksi, Lat: Latans, Min: Minimum, Max: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma.

PME hasta grubunda stimulus şiddeti 20-42 mA, sağlıklı kontrollerde 10-18 mA, hasta kontrol grubunda 12-30 mA arasında değişmekteydi. Üç hastada yeterli stimulus şiddetine ulaşıldığı halde göz kırpma refleksi elde edilemedi. Bir hastada sağ R1 latansı uzun (olgu 14, latansı 13,4 ms); 5 hastada sağda R2 latansı uzun (olgu 1, 3,

4,8, 9'da latanslar sırasıyla 40,3 ms, 41,7 ms, 46,2 ms, 39,8 ms, 41,2 ms) idi. Altı hastada sol R2 latansı uzun (olgu 1, 3, 4, 9, 13, 15 latanslar sırasıyla 39,8 ms, 46,7 ms, 38,7 ms, 43,5 ms, 40,5 ms, 42,4 ms) bulundu.Üç hastada sol R2 alan artmış (olgu 4, 5, 12 alanlar sırasıyla 3,6 mVms, 4,8 mVms, 4,1 mVms) idi. Hastaların GKR verileri tablo 4-14'de görülmektedir.

Tablo 4-14: Progresif Miyoklonik Epilepsi grubunun göz kırpma refleksi verileri

Hasta No.	G K R (Sağ)						G K R (Sol)					
	R1 Lat(ms)	R1 Amp(µV)	R2 Lat(ms)	R2 Amp(µV)	R2 Süre(ms)	R2 Alan(msµV)	R1 Lat(ms)	R1 Amp(µV)	R2 Lat(ms)	R2 Amp(µV)	R2 Süre(ms)	R2 Alan(msµV)
Olgu 1	10,5	145,7	**40,3**	59,7	57,5	1	**13,4**	138,6	**39,8**	63,3	58,6	1,2
Olgu 2	yanıt yok						yanıt yok					
Olgu 3	12,6	31,3	**41,7**	194	48,1	1,7	**13**	56	**46,7**	121,1	49,9	0,8
Olgu 4	11	61,5	**46,2**	155,4	52,6	1,7	10,4	157,9	**38,7**	282,6	58,3	**3,6**
Olgu 5	11,5	22,3	31,2	178,9	68	2,8	12,4	35,5	31,7	259,7	67,9	**4,8**
Olgu 6	11,6	92,8	37	222,9	59,9	3,1	12,3	244,6	34,1	280,2	65,4	5,5
Olgu 7	9,7	145,8	33,3	173,5	**65,7**	2,4	10,8	128,2	31,2	167,5	66	2,1
Olgu 8	10,7	160,3	**39,8**	260,3	56,3	3,6	11,4	126,5	36,2	242,2	49	1,7
Olgu 9	12	36,2	**41,2**	131,4	50,7	1,2	11,2	30,1	**43,5**	80,1	55,6	0,7
Olgu 10	yanıt yok						yanıt yok					
Olgu 11	11,6	49,4	33,9	165	48,2	1,3	9,6	223	31,7	232,5	42	2,1
Olgu 12	10	216,9	34,9	180,8	56,5	1,9	11	43,8	31,1	315,2	68,6	**4,1**
Olgu 13	10,4	135	37,1	226,5	52,6	2,9	10,3	236,2	**40,5**	95,2	52,1	1,1
Olgu 14	**13,4**	70,5	27,8	42,2	40,4	0,5	10,4	61,5	37,4	124,1	38,5	1
Olgu 15	12,6	74,7	39,8	**349,4**	45,8	3,1	11,4	48,2	**42,4**	122,9	46,5	1,1
Olgu 16	yanıt yok						yanıt yok					

Amp: Amplitüd, Lat: Latans

Hasta kontrol grubunda ise 2'sinde sağ R1 latans uzun (16,4 ms, 13,2 ms); 1'inde sol R1 latans uzun (14,9 ms), 2'sinde sağ R2 latans uzun (49,6 ms, 42,9 ms), 3'ünde sol R2 latans uzun (37,7 ms, 40,6 ms, 43,2 ms), 1'inde sol R2 alan artmış (3,1

mVms) olarak bulundu. Hasta kontrol grubunun GKR verileri tablo 4-15'de görülmektedir.

Tablo 4-15: Hasta kontrol grubunun göz kırpma refleksi verileri

Hasta No.	G K R (Sağ)						G K R (Sol)					
	R1 Latans	R1 Ampl	R2 Latans	R2 Ampl	R2 Süre	R2 Alan	R1 Latans	R1 Ampl	R2 Latans	R2 Ampl	R2 Süre	R2 Alan
1	**16,4**	143,4	36,7	272,4	34,9	2,8	**14,9**	165,1	36,3	321,7	45,1	**3,1**
2	10,8	45,2	38,9	118,4	54,1	1,2	10,3	60,4	**37,7**	47	59,9	0,5
3	11,7	371,1	**49,6**	54,2	27,8	0,4	11,6	151,8	51	44,6	24,5	0,3
4	**13,2**	42,2	**42,9**	154,9	41,1	1,2	12,4	37,2	**40,6**	39,4	30,7	0,5
5	12,7	22,2	31,4	101,1	54,6	1,1	10,2	61,4	34,9	128,1	53,3	1,4
6	10,3	84,3	33,9	120,4	25,7	0,7	10,1	114,1	35,3	98,8	30,6	0,8
7		yanıt yok		yanıt yok			11,5	33,7	**43,2**	21,7	37,8	0,2

PME grubu ile sağlıklı kontrol grubu ve hasta kontrol grubunun GKR parametrelerinin karşılaştırmasında iki yanlı R1 latans, R2 latans ve R2 süreleri arasındaki fark anlamlıydı (tablo 4-16). Şekil 4.15'de bir PME hastasının GKR örneği görülmektedir.

PME grubu ile çoklu ilaç kullanımı olan epilepsi hastalarının GKR parametrelerinin karşılaştırmasında iki yanlı R2 süre ve R2 alanları arasındaki fark anlamlıydı (tablo 4-17). Şekil 4.16'da çoklu ilaç kullanımı olan epilepsi hastasının GKR örneği görülmektedir.

Tablo 4-16: Progresif Miyoklonik Epilepsi hasta grubu ile sağlıklı kontrollerin ve hasta kontrol grubunun GKR parametrelerinin karşılaştırılması

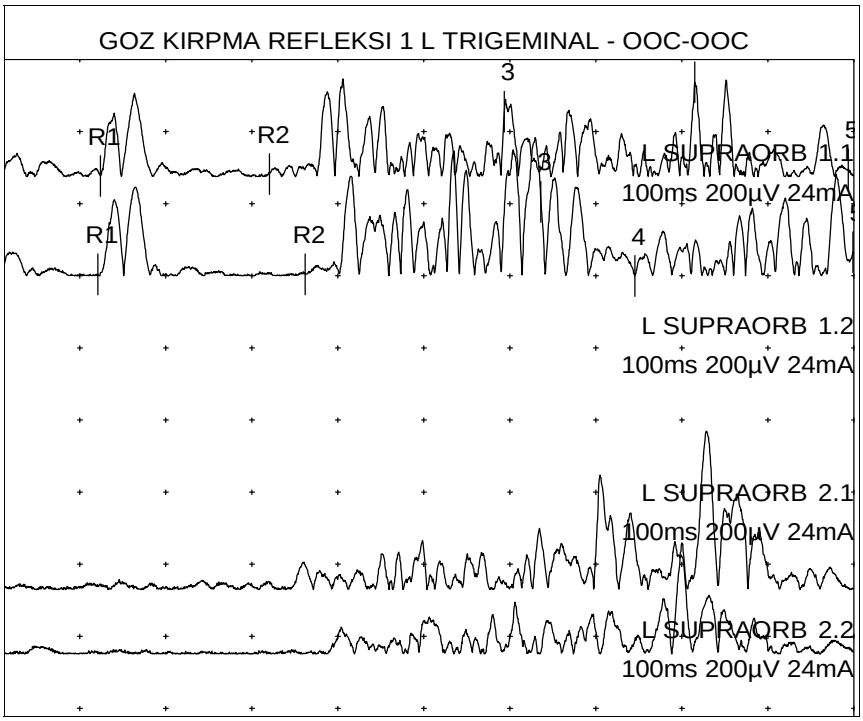
GKR Parametreleri	PME Grubu (16 kişi)	Hasta Kontrol Grubu (7 kişi)	Sağlıklı Kontrol Grubu (15 kişi)	p
	Ortalama±SS	Ortalama ±SS	Ortalama±SS	
Sağ R1 Lat(ms)	11,3±1,3	12,5±2,1	10,4±1,0	**0,001**
Sağ R1 Amp(µV)	95,5±61,7	109,0±124,2	122,5±91,2	0,429
Sağ R2 Lat(ms)	37,1±5,3	38,9±6,6	34,3±2,7	**0,013**
Sağ R2 Amp(µV)	180,0± 88,4	126,4±81,9	163,4±72,1	0,175
Sağ R2 Süre(ms)	54±9,3	39,7±12,8	45,1±9,5	**0,000**
Sağ R2 Alan(µVms)	2,1±1,0	1,2±0,8	1,7±0,9	**0,027**
Sol R1 Lat(ms)	11,0±1,3	11,5±1,7	10,5±1,1	**0,085**
Sol R1 Amp(µV)	109,9±80,1	89,4±64,9	125,7±69,8	0,147
Sol R2 Lat(ms)	37,3±5,3	39,7±5,5	32,9±2,3	**0,000**
Sol R2 Amp(µV)	183,6±90	100,2±103,1	184,9±73,0	**0,006**
Sol R2 Süre(ms)	55,3±9,9	40,6±13,7	49,2±10,8	**0,002**
Sol R2 Alan(µVms)	2,3±1,6	1,0±1,0	2,0±0,9	**0,002**

Amp: Amplitüd, Lat: Latans, GKR: Göz Kırpma Refleksi, SS: Standart Sapma, PME: Progresif miyoklonik epilepsi, * Analiz "Mann-Whitney U testi" ile yapılmıştır.

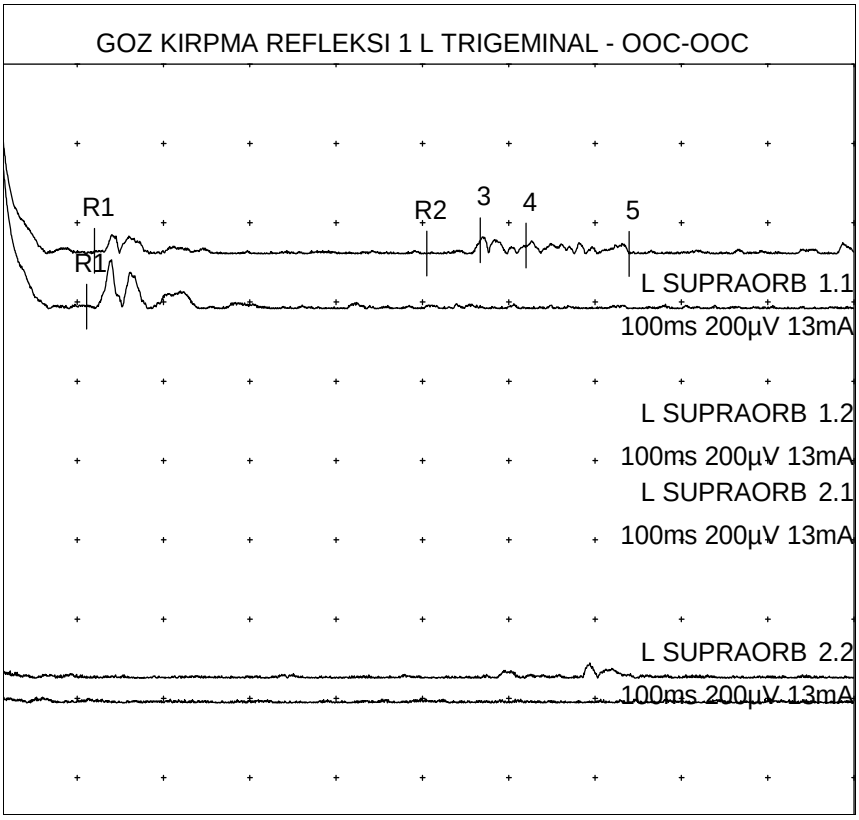
Tablo 4-17: Progresif Miyoklonik Epilepsi Hastaları ile çoklu ilaç kullanan epilepsi kontrol ve sağlıklı kontrol grubunun GKR parametrelerinin karşılaştırılması

GKR Parametreleri	PME-Sağlıklı Kontrol	PME-Hasta Kontrol	Sağlıklı Kontrol-Hasta Kontrol
	p	p	p
Sağ R1 Lat (ms)	**0,014**	0,106	**0,001**
Sağ R2 Lat (ms)	**0,008**	0,631	**0,037**
Sağ R2 Süre (ms)	**0,001**	**0,001**	0,157
Sağ R2 Alan (µVms)	0,129	**0,011**	0,091
Sol R1 Lat (ms)	**0,035**	0,856	**0,000**
Sol R2 Lat (ms)	**0,002**	0,279	**0,000**
Sol R2 Süre (ms)	**0,029**	**0,001**	**0,045**
Sol R2 Alan (µVms)	0,941	**0,001**	**0,001**

Amp: Amplitüd, Lat: Latans, GKR: Göz Kırpma Refleksi, PME: Progresif miyoklonik epilepsi, * Analiz "Mann-Whitney U testi" ile yapılmıştır.



Şekil 4.15: Bir Progresif Miyoklonik Epilepsi hastasının (olgu 5) Göz Kırpma Refleksi örneği.



Şekil 4.16: İlaç kullanan kontrol grubundaki bir hastanın (kontrol 3) Göz Kırpma Refleksi örneği.

5. TARTIŞMA

PME'lerde hem tanıyı koyabilmek, hem de erken dönemde İJE'lerden ayırabilmek için elektrofizyolojik çalışmalar üzerinde uzun süredir çalışılmaktadır. Bu çalışmada 16 PME hastasının genel klinik özellikleri, PME alt tiplerindeki elektrofizyolojik bulgular ve ayrıca bu hastalarda kortikal tutulum ile birlikte beyin sapı etkilenmesinin olup olmadığı araştırılmış ve bu sonuçlar çoklu ilaç kullanımı olan İJE'li hastalar ile karşılaştırılmıştır.

Birinci ailede 2 kardeş ve bir 2.dereceden akrabanın etkilendiği, akraba evliliği olduğu ve OR kalıtım özelliği gösterdiği fenotipik farklılıklar dikkati çekmektedir. İki kardeşten birinde miyokloniler dışında nöbet bulunmaz ve kognitif açıdan hafif progresyon gösterir, günlük işlevlerini yerine getirebilirken diğer akraba birey miyokloniler ve dengesizlik nedeniyle günlük işlevlerini yapamaz haldeydi. İki kardeşin anne ve babası 3.derece akrabaydı (babaanneler kardeş). Kuzenlerinin ebeveynleri ise kardeş çocuklarıydı. Olgu 2 yine bir akraba evliliği yapmış ve bu evlilikten bir kız çocuğu olmuştu. EEG bulguları 2 kardeşte benzer özellikler göstermekte idi ve progresyon izlenmiyordu. Kuzende epileptiform deşarjlarla karşılaşılmamıştı fakat klinik olarak daha progresif seyirliydi. Bu 3 olgunun ortalama takip süresi 20 yıldı. Klinik gidişlerinin yavaş progresif olması, miyoklonilerin azalma göstermesi, 1 olguda miyoklonilere sekonder denge bozukluğu olması nedeni ile ön tanı olarak ULH düşünülmüş ve bu ön tanı ile yapılan genetik testler negatif bulunmuştu. Çalışma sırasında LH açısından yapılan DNA analizinde EPM2A geni 1. ekzonda c.159G>C varyasyonu saptandı. Bu değişiklik daha önce bildirilen polimorfizmlerdir ve hastalikla ilişkisi bulunmamiştir.

İkinci ailedeki 2 kardeşte de benzer bir seyir vardı. Günlük işlevlerini bağımsız olarak yerine getirebiliyorlardı. Yaklaşık 13 yıllık takipte EEG'lerinde temel aktivitede değişiklik izlenmedi. Lafora cisimcikleri negatif bulundu. Bu hastaların genetik incelemesi devam etmektedir.

Üçüncü ailemizde klinik ve genetik olarak LH tanısı ile izlenen 4 hasta birey vardı. Olguların nöbet başlangıç yaşı 19,5 (17-21) idi. Miyokloni ve seyrek JK öyküsü vardı. Hastaların hiçbirinde görsel nöbet ve fotosensitivite yoktu. On yılı aşan takip süresinde hastaların günlük işlevlerinin korunduğu, bağımsız oldukları izlendi. Aile

içinde etkilenen bireylerde farklı mutasyonlar görülebilmekte iken bizim hastalarımızın tümünde EPM2B'de c.436G>A homozigot mutasyon saptandı. Genetik ile korele olarak hastaların bulgu ve klinik seyirleri de birbirine benzer özellikler göstermekteydi.

Sporadik olgularda ise olgu 10'da hastalık 15 yaşında iken miyokloniler ile başlamış, buna JK'lar eklenmiş ve 10 yıl içinde hasta miyokloniler nedeni ile ayakta duramaz hale gelmişti. Bununla beraber kognitif etkilenme ağır değildi. Hastanın EEG'sinde organizasyon bozukluğu dışında epileptiform anomali yoktu. Ter bezi biyopsisinde Lafora cisimcikleri negatifti. Daha önceki genetik incelemelerde mutasyon saptanmamıştı. Bizim çalışmamızda ise bu hastada EPM2A geninde 3.ekzonda c.533T>C sübstitüsyonu saptandı. Bu değişiklik daha önce bildirilmemişti. Bu değişikliğin hastalıkla ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi için Türk toplumunda sağlıklı bireylerde de taranması gerekmektedir..

Diğer bir hastamızda (olgu 11) 20 yaşında başlayan JK ve bundan yaklaşık 15 yıl sonra eklenen miyoklonileri vardı. Hasta şu anda 61 yaşındaydı ve günlük işlevlerini hafif yardımla sürdürebiliyordu. EEG'de temel aktivitede yavaşlama ile 4-4,5 Hz frekansında keskin yavaş dalga paroksizmleri ile 15-26 Hz frekansında fotik stimulasyon ile ortaya çıkan diken-çoklu diken dalga paroksizmleri izlendi. İki yanlı median SEP incelemesinde N20 latansı uzun, P25-N35 amplitüdü 78,3 μV bulundu ve çok yüksek amplitüdlü C refleksi kaydedildi. Yavaş progresif klinik seyir izlenen hastanın genetik incelemesinde NHRLC1 amplikon 1'de c.332C>T ve amplikon 3'de c.827T>C varyasyonları saptandı. Bunlardan biri daha önce bildirilmiş, diğeri bildirilmemişti.

Genellikle ULH hariç PME'lerin seyrinde emosyonel bozukluk ve kognitif problemler erken dönemde görülür (72). Bizim hastalarımızda ortalama takip süresi 11±6 (2-21) yıldı. Son klinik değerlendirmede 16 hastanın 10'u günlük işlevlerini bağımsız olarak yapabiliyordu, hatta basit işlerde çalışabiliyorlardı, ciddi kognitif problemleri yoktu. İki hasta miyokloniler nedeni ile yürüyemiyordu, 4 hastada ise günlük işlevler için minör yardıma ihtiyaç vardı. Halen coğrafi dağılım açısından genetik çeşitliliğin bağdaştırıldığı ve klinik seyir ile altta yatan genetik mutasyonlar açısından ayrıntılandırılmış bir çalışma olmamakla birlikte Akdeniz bölgesinde görülen mutasyonların daha ılımlı seyir gösterebileceğinin üstünde durulmaktadır.

LH'da semptomların başlangıç yaşı, progresyon ve ölüm yaşında oldukça değişkenlik görülmektedir. Fenotipik çeşitliliğin kaynağı çok az çalışmada araştırılmıştır. EPM2A exon 1 mutasyonları hastalarda erken kognitif etkilenme şeklinde atipik seyirle ilişkilendirilmiştir (39,73). Gomez Abad ve ark EPM2B mutasyonlarında EPM2A ile karşılaştırıldığında kliniğin daha hafif seyirli olduğunu bildirmişlerdir (35). Bizim LH tanısı ile izlediğimiz hastalarda da genetik çalışmada EPM2B'de c.436G>A'da homozigot mutasyon saptanmıştır (34). Hastalarda ciddi kognitif kötüleşme ve nöbet artışı izlenmemiştir, günlük yaşam aktivitelerini (10 yılın üzerinde takip süresi) halen bağımsız olarak sürdürebilmektedirler.

Lafora cisimcikleri nöronlarda, karaciğer, kas ve derideki ter bezlerinde bulunan, LH için tanı koydurucu patolojik bir bulgudur. Duyarlılığı düşük, ancak spesifitesi yüksektir (74). Bizim olgularımızın 6'sında klinik ve seyir LH'nı düşündürmekte iken bu hastalarda Lafora cisimcikleri (-) bulunmuştur. Lafora cisminin araştırılması deri biopsisi ile deneyimli patoloji uzmanı tarfından saptanabilmektedir. Ancak az sayıda cismin görülmesi tanıyı netleştirmek için yetersiz kabul edilmektedir. Basit olmakla birlikte invaziv bir işlem olması nedeniyle kolay ulaşılabildiği durumda genetik inceleme tanı için tercih edilen ilk seçenek olmalıdır. Bu nedenle son yıllarda yeni takibe başlanan hastalarda eski sıklıkla işlem yapılmamaya çalışılmaktadır.

LH ile ilişkili olduğu bilinen, bir protein fosfataz proteinini kodlayan EPM2A ve bir ubikütin ligaz proteinini kodlayan NHLRC1 genlerine ilişkin çalışmalarda şimdiye kadar 200' ün üzerinde ailede yaklaşık 100 kadar farklı mutasyon tespit edilmiştir (75). Bunların neredeyse yarısı missense mutasyon iken dörtte biri delesyon tipi mutasyonlardır. EPM2A genindeki nokta mutasyonlar daha çok genin kodladığı proteinin karbonhidrat bağlanma kısmına karşılık gelen CBD domaininde görülmesine karşılık genin "dual-specificity phosphatase domain' i" (DSPD) kodlayan kısmında da birçok mutasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte NHLRC1 geninde büyük delesyonlar EPM2A' daki kadar yaygın değildir. Bu çalışmada tespit edilen EPM2A geninin DSPD kısmında yer alan varyant, izolösin aminoasitini treonine çevirerek gen işlevini etkilemede fonksiyonel olabilir. Benzer şekilde NHLRC1 geninde saptanan varyant, malin ubikütin ligaz proteininin NHL tekrar domainindeki izolösini treonine çevirerek gen fonksiyonunu değiştirebilir. Yapılan genetik inceleme sonucunda bulunan varyantlar tek yönlü dizileme analizi sonucunda tespit edilmiştir. Bundan sonraki

aşamada tespit edilen varyantların konfirmasyonunun çift yönlü dizileme ile daha geniş sporadik hasta grubu ve ailelerde yapılması, genotip-fenotip korelasyonunun belirlenmesi ve bulunan varyantın mutasyon-polimorfizm ayrımının yapılması amacıyla sağlıklı kontrollerde de taranması planlanmaktadır.

Grinker ve ark'larının 1938'de ailesel miyoklonus epilepsili 2 hastada miyokloniler ile EEG dikenlerinin ilişkisini bildirdiğinden beri EEG ve EMG bu hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (1). 1975'den sonra miyoklonik EMG deşarjlarının geri averajlaması (miyokloni kilitli geri averajlama) kullanılmış ve miyoklonusun EEG korelasyonunu saptamada etkili olduğu bulunmuştur (2,76). 1946'da Dawson miyoklonik epilepsili hastalarda periferik sinire elektrik stimulus uygulanması ile EEG yanıtının arttığını bulmuş ve miyoklonus çalışmalarında SEP yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (77). Kortikal veya kortikal refleks miyoklonus için dev SEP spesifik olduğundan klinik tanıyı desteklemek için dev SEP'in gösterilmesi değerlidir. Birçok hastada dev SEP ve C refleksi birlikte bulunmaktadır.

Progresif Miyoklonik Epilepsi'lerin klinik ve nörofizyolojik özellikleri ilk kez 1991'de Berkovic ve ark tarafından derlenmiştir (18). Hastalığın erken döneminde temel aktivite relatif olarak korunmuştur. Jeneralize epileptiform anomaliler istirahat sırasında görülebilir. Genellikle diken dalga-çoklu diken dalga deşarjları izlenir. Fotosensitivite sıktır. Bizim çalışmamızda 16 hastanın 9'unda jeneralize diken-çoklu diken dalga deşarjları mevcuttu. Üç hastada jeneralize epileptiform anomali izlenmedi. Diğer 4 hastada ise hemisfer ön ya da arka yarılarında belirgin diken-yavaş dalga paroksizmleri vardı. Yedi hastada fotosensitivite görüldü. Bu hastaların 4'ünde düşük frekanslı fotik stimülasyona duyarlılık saptandı. Düşük frekanslı fotik stimülasyon ile fotoparoksismal yanıt kaydedilen 4 hastadan 1'inde ULH tanısı vardı, diğer 3 hastanın ön tanısı LH idi.

Fokal epileptiform anomaliler LH'da sıktır, fakat ULH, MERRF, juvenil NCL'de de bildirilmiştir (18). Bizim klinik ve genetik olarak LH tanısı ile izlenen 4 hastamızın 2'sinde frontal bölgede epileptojenik odak görüldü.

Progresif Miyoklonik Epilepsi'li hastaların SEP incelemelerinde dev SEP yanıtları sıklıkla bildirilmiştir (20,78). Bizim hastalarımızın 8'inde dev SEP (N20-P25, P25-N35 amplitüdlerinin 10 μV'un üzerinde olması) bulundu. Bu hastaların 3'ünde yeni LH tanısı kondu, diğer 3'ü henüz tanısı konulamayan gruptaydı. Dev SEP izlenen

8 hastanın 4'ünde iki yanlı, 2'sinde tek taraflı C refleksi kaydedildi. Bu sonuçlar PME için karakteristik olan aksiyon miyoklonusunu oluşturan mekanizmanın, kortikal ve subkortikal yapıların somatosensoriyel korteksle aberan bir bağlantısı olduğunu göstermektedir (79). Daha önceki çalışmalarda hastalık süresi uzadıkça santral latanslarda uzama bildirilmiştir (3). Bizim çalışmamızda da PME'li hastaların iki yanlı N20 latansları kontrol grubuna göre belirgin olarak uzun bulundu ($p<0,001$). C refleksi 4 hastada iki taraflı, 5 hastada tek taraflı olarak kaydedildi.

Kobayashi ve ark'nın yayınladığı çalışmada ULH'da uzun dönem takipte kortikal hipereksitabilitenin azaldığını bildirmişlerdir (80). Bu çalışmada hafif dizabilitesi olan, JTK'nın olmadığı, miyoklonilerinin azalmakla birlkte devam ettiği 2 ULH hastasında 16 yıl ara ile 2 kez SEP incelemesi yapılmış. İlk incelemede özellikle N35-N40 büyüme ile karakterize dev SEP izlenmiş, 16 yıl sonraki ikinci incelemede ise N35 yanıtının devam ettiği, N40 yanıtının kaybolduğu izlenmiştir. Bu bulgulara göre N35 yanıtının disabiliteye neden olan kortikal miyoklonusu yansıttığı, N40'ın kaybolmasının kortiko-kortikal yollarda ve/veya asosiasyon kortekslerinde hipereksitabilitede azalmayı yansıtabileceği ve JTK nöbetlerin sonlanmasında rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Bizim hastalarımızın sadece 6'sında dev SEP bulundu, diğer 10 olguda dev SEP izlenmedi. Bu durumu hipereksitabilitede azalma ile açıklayabilmek için hastaların eski SEP incelemelerinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

PME hastalarında bugüne kadar beyin sapı tutulumu bildirilmemiştir. Postmortem çalışmalarda Lafora cisimciklerinin talamus, substantia nigra, serebellum, beyin sapı ve daha az oranda frontal ve oksipital kortekste gösterilmiş (81); bazı ULH hastalarında MR spektroskopi ile N-asetil aspartat/kreatin ve kolin/kreatin oranları ponsta düşük saptanırken, dentat nukleusta normal olarak izlenmiştir (6). Bu bulgular EPM1 (ULH) ve LH patofizyolojisinde beyin sapı tutulumunu düşündürmektedir. Biz de bu bulgulardan yola çıkarak PME hastalarında beyin sapı tutulumunu araştırmak için GKR incelemesine başvurduk. GKR afferentini trigeminal sinirin, efferentini ise fasiyal sinirin oluşturduğu ve orbikularis okuli kasının kontraksiyonu ile oluşan polisinaptik bir reflekstir. GKR incelemeleri, beyin sapı internöronlarındaki artmış uyarılabilirliği yansıtması açısından önemli elektrofizyolojik çalışmalardır. R1 ve R2 latans, R2 süre ve R2 alan değerlendirilir.

PME hastalarında GKR çalışılırken bir takım teknik problemler ile karşılaşılmıştır. Bu hastalarda elektrik stimülasyon verilirken duyu eşiğinin oldukça yüksek olduğu, normal kontrol grubuna göre 2-2,5 kat daha fazla şiddette uyarı verilmesi gerektiği dikkati çekmiştir. Bu durumda ilaçların etkisini dışlayabilmek için PME dışı nonlezyonel epilepsi tanısı olan ve çok ilaç kullanan 7 hastada GKR çalışılmıştır. Ayrıca PME'li hastaların belirgin miyoklonileri olduğundan tam gevşeme sağlanamamış ve kas artefaktları yanıtların değerlendirilmesini güçleştirmiştir. PME hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında R1 ve R2 latans, R2 süreleri ve alanları arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$). Çoklu ilaç kullanımı olan PME dışı epilepsi hasta grubunun R2 latansı, PME ve sağlıklı gruba göre daha uzun bulundu. PME ve hasta kontrol grubu arasında R2 süre ve R2 alanları arasındaki fark anlamlıydı.

Lancman ve ark'larının 1993'de yaptıkları çalışmada 20 sağlıklı, 13 monoterapi, 13 de politerapi alan epilepsi hastasında GKR çalışılmıştır (82). Her 3 grupta da R1 latansları açısından, sağlıklı grup ile monoterapi alan grup arasında R2 latansları açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüş. Politerapi alan grup ile hem sağlıklı hem de monoterapi alan hastalarda R2 latansları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma ile politerapinin GKR'nin polisinaptik yollarında sinaptik geçişi etkileyerek R2 latansında uzamaya neden olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular dikkati çekmiştir. Çoklu ilaç kullanımı olan hasta kontrol grubunda R2 latansları PME'li hastalara gore daha uzun bulunmuştur. Fakat R2 süresi ve alanı PME grubunda, hasta ve sağlıklı kontrol grubuna gore anlamlı olarak daha büyük olduğu dikkati çekmiştir. Bu bulgular da göstermektedir ki ilaçlar beyin sapı reflekslerini polisinaptik geçişi bloke ederek etkilemektedir. PME hastalarında R2 latansı uzarken R2 amplitüdünün artması, hasta kontrol grubunda ise R2 süre ve alanlarının diğer iki gruba gore belirgin daha düşük bulunması ilaç etkisini dışlayarak beyin sapı hipereksitabilitesi lehine yorumlanabilir. Bu durumu aydınlatmak için daha fazla sayıda hastada ve özellikle hastalığın başlangıcından itibaren belirli aralıklarla GKR ve beyin sapı uyandırılmış potansiyellerinin çalışılması yardımcı olabilir.

Çalışmamızda elde edilen verilerle varılan sonuçlar şunlardır:

- Türk toplumunda LH genellikle iyi seyirlidir.
- Ailesel ve sporadik olgular arasında klinik seyirde belirgin fark yoktur.
- Türk toplumunda daha önce bildirilmemiş mutasyonlar olabilir.
- Aynı ailedeki hasta bireylerde EEG'ler benzer özellikler gösterir.
- Düşük frekanslarda fotik stimulasyon ile fotoparoksismal yanıt izlenir.
- Dev SEP ve C refleksi kaydı kortikal hipereksitabilite açısından önemlidir.
- GKR'de R2 süre ve alanında artış beyin sapı hipereksitabilitesini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1- Grinker RR, Serota H, Stein SL. Myoclonic Epilepsy. Arch Neurol Pschiatry 1938; 40: 968-980.

2- Hallet M, Chadwick D, Adam J, Marsden CD. Reticular reflex myoclonus; a physiological type of human post hypoxic myoclonus. J Neurol Neurosurg Pschiatry 1977;40:253-264.

3- Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y. Longitudinal clinicoelectrophysiologic study of a case of Lafora disease proven by skin biopsy. Epilepsia 1990; 31: 194-201.

4- Mervaala E, Keränen T, Pääkkonen A, Partanen JV, Riekkinen P. Visual evoked potentials, brainstem auditory evoked potentials and quantitative EEG in Baltic progressive myoclonus epilepsy. Epilepsia 1986; 27 (5): 542-547.

5- Mervaala E, Partanen JV, Keränen T, Penttila M, Riekkinen P. Prolonged cortical somatosensory evoked potential latencies in progressive myoclonus epilepsy. J Neurol Sci 1984; 64: 131-135.

6- Maschalci M, Michelucci R, Cosottini M. Brainstem involvement in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): An MRI and (1) H MRS study. Neurology 2002; 58 (11): 1686-1689.

7- Berkovic SF. Progressive myoclonic epilepsies. In: Engel J, Pedloy TA, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: p. 2455-2458.

8- Roger J, Genton P, Bureau M. Progressive myoclonus epilepsies in childhood and adolesence. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifus FE, Perret A, Wolf P,eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolesence, 2nd edn. London: John Libbey, 1992: p.381-400.

9- Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special referance to 107 Finish patients. Clin Genet 1979; 15: 382-398.

10- Genton P, Michelucci R, Tassinari CA. The Ramsey Hunt Syndrome revisited: Mediterranean myoclonus versus mitochondrial encephalomyopathy with ragged-red fibers and Baltic myoclonus. Acta Neurol Scand 1990;81 (1): 8-15.

11- Unverricht H. Die myoclonie. Leipzig: Franz Deuticke 1891.

12- Lundborg H. Die progressive myoclonus epilepsie (Unverricht's Myoclonie). Uppsala: Almquist and Wiksell, 1903.

13- Erdinç OO, Joensuu T, Ilgen Uslu F, Bebek N, Ozkara C, Tutkavul K, Gunduz A, Lehesjoki AE, Baykan B. Türkiye'de Unverricht-Lundborg Hastalığı: Sistatin B mutasyonu bulunan ve bulunmayan olgularda fenotipik farklılıklar. Journal of Neurological Sciences 2010; 27: 1-11.

14- Koskiniemi M, Donner M, Majuri H. Progressive myoclonus epilepsy: a clinical and histopathogic study. Acta Neurol Scand 1974; 50: 307-332.

15- Lehesjoki AE. Clinical features and genetics of Unverricht-Lundborg disease. Adv Neurol 2002; 89: 193-197.

16- Kyllerman M, Sommerfelt TK, Hedstrom A ve ark. Clinical and neurophysiological development of Unverricht-Lundborg disease in four Swedish siblings. Epilepsia 1991; 32: 900-909.

17- Koskiniemi M, Toivakka E, Donner M. Progressive myoclonus epilepsy. Electroencephalographical findings. Acta Neurol Scand 1974; 50: 333-359.

18- Berkovic SF, So NK, Anderman F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and neurophysiological diagnosis. J Clin Neurophysiol 1991; 8: 261-274.

19- Kinrions P, Ibrahim N, Murphy K. Efficacy of levetiracetam in a patient with Unverricht-Lundborg progressive myoclonic epilepsy. Neurology 2003; 60: 1394-1395.

20- Shibasaki H, Yamashita Y, Tobimatsu S, Neshige R. Electroencephalographic correlates of myoclonus. In: Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH, eds. Myoclonus. New York, NY: Raven Press; 1986;43:357-372. Advances in Neurology.

21- Haltia M, Kristensson K, Sourander P. Neuropathological studies in three Scandinavian cases of progressive myoclonus epilepsy. Acta Neurol Scand 1969; 45: 63-77.

22- Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 3696-3699.

23- Virtaneua K, Miao J, Traskelin AL. Progressive myoclonus epilepsy EPM1 locus maps to a 175 kb interval in distal 21q. Am J Hum Genet 1996; 58: 1247-1253.

24- Pennachio LA, Lehesjoki AE, Stone NE. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoklonus epilepsy (EPM1). Science 1996; 271: 1731-1734.

25- Lalioti MD, Minotsou M, Buresi C. Identification of mutations in cystatin B, the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive myoclonus epilepsy (EPM1). Am J Hum Genet 1997; 60: 342-351.

26- Di Giaimo R, Riccio M, Santi S. New insights into the molecular basis of progressive myoclonus epilepsy: a multiprotein complex with cystatin B. Hum Mol Genet 2002; 11: 2941-2950.

27- Iivanainen M, Himberg JJ. Valproate and clonazepam in the threatment of severe progressive myoklonus epilepsy. Arch Neurol 1982; 39: 236-238.

28- Remy C, Genton P. Effect of high dose of oral piracetam on myoclonus in progressive myoclonus epilepsy (Mediterranean myoclonus). Epilepsia 1991; 32: 6-9.

29- Berkovic SF, Anderman F. The progressive myoclonus epilepsies. In: Pedley TA, Meldium BS, eds. Recent advances in epilepsy 3. Edinburgh: Churchill Livingstone 1986: 157-187.

30- Busard BL, Renier WO, Gabreels FJM. Lafora's disease. Comparison of inclusion bodies in skin and brain. Arch Neurol 1986; 43: 296-299.

31- Acharya JN, Satishchandra P, Shankar SK. Familial progressive myoclonus epilepsy: clinical and electrophysiologic observations. Epilepsia 1995; 36: 429-434.

32- Berkovic SF, Cochius J, Andermann E. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. Epilepsia 1993; 34: 19-30.

33- Minassian BA. Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosan bodies: Lafora disease. Adv Neurol 2002; 89: 199-210.

34- Baykan B, Striano P, Gianotti S. Late onset and slow progressing Lafora disease in four siblings with EPM2B mutations. Epilepsia 2005; 46: 1695-1697.

35- Gomez-Abad C, Gomez-Goume P, Gutierrez-Delicado E. Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. Neurology 2005; 22: 64 (6): 982-986.

36- Tüzün E, Gürses C, Baykan B. Lafora body like inclusions in a case of progressive myoclonic ataxia associated with Coeliac disease. Eur Neurol 2001; 46: 157-158.

37- Yen C, Beydoun A, Drury I. Longitudinal EEG studies in a kindred with Lafora disease. Epilepsia 1991; 32: 895-899.

38- Lohi H, Chan EM, Scherer SW. On the road to tractability: the current biochemical understanding of progressive myoclonus epilepsies. Adv Neurol 2006; 97: 399-415.

39- Ganesh S, Delgado-Escueta AV, Suzuki T. Genotype-phenotype correlations for EPM2A mutations in Lafora's progressive myoclonus epilepsy: exon 1 associate with an early-onset cognitive deficit subphenotype. Hum Mol Genet 2002; 11: 1263-1271.

40- Ganesh S, Delgado-Escueta AV, Sakamoto T. Targeted disruption of the EPM2A gene causes formation of Lafora inclusion bodies, neurodegeneration, ataxia, myoclonus epilepsy and impaired behavioral response in mice. Hum Mol Genet 2002; 11: 1251-1262.

41- Ganesh S, Agarwala KL, Ueda K. Laforin, defective in progressive myoclonus epilepsy of Lafora type, is a dual specificity phosphatase associated with polyribosomes. Hum Mol Genet 2000; 9: 2251-2261.

42- Chan EM, Bulman DE, Paterson AD. Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (EPM2B) on 6p22. J Med Genet 2003; 40: 671-675.

43- Chan EM, Omer S, Ahmed M. Progressive moclonus epilepsy with polyglucosans (Lafora disease). Evidence for a third locus. Neurology 2004; 63: 565-567.

44- Aykutlu E, Baykan B, Gürses C. Add on therapy with topiramate in progressive myoclonic epilepsy. Epilepsy Behavior 2005; 6: 260-263.

45- Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three, dosages of oral piracetam with placebo. J Neurol Neurosurg Pschiatry 1998; 64: 344-348.

46- Ganesh S, Delgado-Escueta AV, Sakamoto T, Avila MR, Machado-Salas J, Hoshii Y, Akagi T, Gomi H, Suzuki T, Amano K, Agarwala KL, Hasegawa Y, Bai DS, Ishihara T, Hashikawa T, Itohara S, Cornford EM, Niki H, Yamakawa K. Targeted disruption of the EPM2A gene causes formation of Lafora inclusion bodies, neurodegeneration, ataxia, myoclonus epilepsy and impaired behavioral response in mice. Hum Mol Genet 2002; 11: 1251-1262.

47- Lohi H, Ianzano L, Zhao XC, Chan EM, Turnbull J, Scherer SW, Ackerly CA, Minassian BA. Novel glykogen synthase kinase 3 and ubiquitination pathways in progressive myoclonus epilepsy. Hum Mol Genet 2005; 14: 2727-2736.

48- Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC. Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. Ann Neurol 1985; 17: 228-237.

49- Baykal B, Ozemir ZA. Progresif Miyoklonik Epilepsiler. Bora İ, Yeni SN, Gürses C, ed. İstanbul Nobel Kitabevi 2008. Epilepsi. Bölüm 25: 271-290.

50- Berkovic SF, Carpenter S, Evans A. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectrographic and positron emission tomographic study. Brain 1989; 112: 1231-1260.

51- So N, Berkovic SF, Anderman F. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). 2. Electrophysiological studies and comparison with the other progressive myoclonus epilepsies. Brain 1989; 112: 1261-1276.

52- DiMauro S, Hirano M, Kaufman P. Clinical features and genetics of miyoclonic epilepsy with ragged-red fibers. Adv Neurol 2002; 89: 217-229.

53- Barkovich AJ, Good WV, Koch TK. Mithocondrial disorders: analyses of their clinical and imaging characteristics. Am J Neuroradiol 1993; 14: 1119-1137.

54- Shoffner JM, Lott MT, Lezza A. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA (Lys) mutation. Cell 1990; 61(6): 931-937.

55- Santavouri P, Haltia M, Rapola J. Infantile type of so-called neuronal ceroid lipofuscinosis. Dev Med Child Neurol 1974; 16: 644-653.

56- Tyynelä J, Palmer DN, Baumann M, Haltia M. Storage of saposins A and D in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. FEBS Lett 1993; 330: 8-12.

57- Järvelä I, Schleutker J, Haataja L. Infantile form of neuronal ceroid-lipofuscinosis (CLN1) maps to the short arm of chromosome 1. Genomics 1991; 9: 170-173.

58- Sharp JD, Wheeler RB, Lake BD. Loci for classical and a variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis map to chromosomes 11-15 and 15q21-23. Hum Molec Genet 1997; 6: 591-595.

59- Gardiner RM. Clinical features and moleculer genetics basis of the neuronal ceroid lipofuscinosis. Adv Neurol 2002; 89: 211-215.

60- Järvelä I, Mitchison HM, Callen DF. Physical map of the region containing the gene for Batten disease (CLN3). Am J Med Genet 1995; 57: 316-319.

61- Guazzi GC, Ghetti B, Barbieri F, Cecio A. Myoclonus epilepsy with cherry red spot in adult: a peculiar form of mucopolysaccharidosis (a genetical, chemical and ultrastructural study). Acta Neurol 1973; 28: 542-544.

62- Rapin I, Goldfisher S, Katzman R. The cherry-red spot myoclonus syndrome. Ann Neurol 1978; 3: 234-242.

63- Palmeri S, Villanova M, Malandrini A. Type I sialidosis: a clinical, biochemical and neuroradiological study. Eur Neurol 2000; 43: 88-94.

64- Lukong KE, Landry K, Elsliger MA. Mutations in sialidosis impair sialidase binding to the lysosomal multienzyme complex. J Biol Chem 2001; 276: 17286-17290.

65- Lowden JA, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuroaminidase deficiency. Am J Hum Genet 1979; 31: 1-18.

66- Potter NT, Meyer MA, Zimmerman AW. Moleculer and clinical findings in a family with dentatorubralpallidoluysian atrophy. Ann Neurol 1995; 37: 273-277.

67- Koide R, Ikeuchi T, Onodera O. Unstable expansion of CAG repeat in hereditery dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). Nat Genet 1994; 6: 9-13.

68- Anderman F, Anderman E, Carpenter S. Action myoclonus-renal failure syndrome. Adv Neurol 1986; 43: 87-103.

69- Gambardella A, Muglia M, Labate A. Juvenil Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. Neurology 2001; 57: 708-711.

70- Tüzün E, Baykan B, Gürses C. Longterm follow-up of electroencephalographic and clinical findings of a case with Gaucher's disease type 3a. Seizure 2000; 9: 469-472.

71- Shibasaki H, Hallet M. Electrophysiological Studies of Myoclonus. Muscle Nerve 2005; 31: 157-174.

72- Minassian BA, Ianzano L, Meloche M. Mutation spectrum and predicted function of laforin in Lafora's progressive myoclonus epilepsy. Neurology 2000; 55: 341-346.

73- Annesi G, Sofia V, Gambardella A. A novel exon 1 mutation in a patient with atypical lafora progressive myoclonus epilepsy seen as childhood-onset cognitive deficit. Epilepsia 2004; 45: 294-295.

74- Minassian BA, Ianzano L, Delgado-Escueta AV, Scherer SW. New deletion mutations in EPM2A and the genetic diagnosis of Lafora's disease. Neurol 2000; 54: 488-490.

75- Singh S, Ganesh S. Lafora Progressive Myoclonus Epilepsy: A Meta-analysis of reported mutations in the first decade following the discovery of the EPM2A and NHLRC1 genes. Human Mutation 2009; 30: 715-723.

76- Shibasaki H, Kuroiwa Y. Electroencephalographic correlates of myoclonus. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1975; 39: 455-463.

77- Dawson GD. The relation between the electroencephalogram and muscle action potentials in certain convulsive states. J Neurol Neurosurg Pschiatry 1946; 9: 5-22.

78- Shibasaki H, Yamashita Y, Neshige R, Tobimatsu S, Fukui R. Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy. Brain 1985; 108: 225-240.

79- Canafoglia L, Ciano C, Panzica F. Sensorimotor cortex excitability in Unverricht-Lundborg disease and Lafora body disease. Neurology 2004; 63: 2309-2315.

80- Kobayashi K, Natsumato R, Kondo T, Kawamat J, Hitomi T, Inouchi M, Matsuhasti M, Takahashi R, Ikeda A. Decreased cortical excitability in Unverricht-Lundborg disease in the long-term follow up: a consecutive SEP study.Clin Neorophysiol 2011; 22 (8): 1617-1621.

81- Striano P, Zara F, Turnbull J, Girard JM, Ackerley CA, Cervasio M, De Rosa G, Del Basso-De Caro ML, Striano S, Minassian BA. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type: a case report. Nat Clin Pract Neurol 4: 106-111.

82- Lancman ME, Cristiano E, Golimstok A, Granillo RJ. Effects of monotherapy and polytherapy on the blink reflex in epileptic patients. Epilepsia 1993; 34 (6): 1085-8.

FORMLAR

EK 1: PME HASTA BİLGİ FORMU

KİŞİSEL

Adı Soyadı
Cinsiyeti
Doğum Tarihi
Adresi
Telefon no
Eğitim:
- Mezuniyeti
- Ne zaman terk etmiş
- Devam ediyorsa sınıfta kalmış mı
- Başarı durumu..

Formu doldurma tarihi:

BİLGİ FORMUNU DOLDURAN DOKTOR

Adı Soyadı
Çalıştığı kurum
Telefon
e-mail adresi

KLİNİK

Görülen ilk nöbet tipi
- Başlama yaşı
- Sıklığı

Görülen diğer nöbet tipleri 1
- Başlama yaşları

Sıklığı

Görülen diğer nöbet tipleri 2

Başlama yaşları

Sıklığı

En belirgin nöbet tipi:

Başlama yaşı

Sıklığı

MYOKLONUS

Başlama yaşı

İlk nöbet tipi mi?

Hareketle provoke?

Stimulusla uyarılma?

Işığa duyarlı ?

Fiziksel egzersize duyarlı?

Gürültüye duyarlı mı (el çırpma..)?

Strese duyarlı mı?

Ekstremitelerde proksimal kaslar daha mı çok

Senkron/asenkron

Fokal/Multifokal/jeneralize

Statusu olmuş mu

Yardıma muhtaç mı? (Yemek yerken, yürürken..)

NÖROLOJİK MUAYENE

Pozitif Bulgular (başlama zamanlarıyla)

Serebellar Bulgular

Ataksi

Dismetri

İnkoordinasyon

İntansiyonel tremor

Dizartri

Disdiadokokinesi

Demansif / Kognitif Bulgular:

Erken

Geç

Hafif

Şiddetli

Ağır

Diğer

FİZİK MUAYENE

Pozitif Bulgular

Dismorfizm

Kendi başına yapamadıkları:

Diğer

Depresyon?

HASTALIĞIN GİDİŞİ

Hafif

Orta

Şiddetli

Çok Şiddetli

(Hangi yaş aralığında

Saptanma zamanları

Muayene sırasında AEİ alıyor mu (fenitoin / benzodzp / VPA…)

Fluktuasyon gösteriyor mu…?)

LABORATUVAR

EEG

EEG 1: tarih ve yorum, uyku/uyanıklık, o sırada kullandığı AEİ…

zemin akt yavaşlaması

myoklonik deşarjlar, klinik myoklonilerle senkron mu, amplitudleri

jeneralize diken-dalga paroksizmleri

jeneralize polidiken dalga

fokal epileptiform deşarjlar

uykuda epileptiform deşarjlar

uyku EEG patern kaybı

REM uykusunda polidiken deşarjlar

FOTOSENSİTİVİTE

diğer

EEG 2:

EEG 3:

EEG 4:

SEP

BT

1

2

3

4

MRI

MRI 1: tarih ve yorum

MRI 2: tarih ve yorum

MRI 3: tarih ve yorum

Diğer

ÖZGEÇMİŞ:

PRENATAL
NATAL
POSTNATAL
FK
Kafa Travması
Aşı
SSS Enfeksiyonu
Diğer

KULLANDIĞI İLAÇLAR (AEİ):

Tedavi 1:
- Başlanan AEİ
- Başlama zamanı
- Dozu
- Yanıtı (tarihiyle)

Tedavi 2:
- Başlanan AEİ ve dozu
- Dozu değiştirilen AEİ
- Kesilen AEİ
- Tedavi şeması
- Bu tedaviye yanıt

Tedavi 3:
- Başlanan AEİ ve dozu
- Dozu değiştirilen AEİ
- Kesilen AEİ
- Tedavi şeması
- Bu tedaviye yanıt

BUGÜNE KADAR ALDIĞI TANILAR:

1. Fokal epilepsi (tarih)
2. JME
3. Psödonöbet
4.
5.

SOYGEÇMİŞ

Ailede benzer öykü
Anne baba akrabalığı
2. göbek akrabalığı

GENETİK ARAŞTIRMA

Hastada CSTB mutasyonu ve çeşitleri
Hasta yakınlarında, anne ve babasında

EK 2: EEG TAKİP FORMU:
RUTİN EEG DEĞERLENDİRMESİ

Ad- soyad:

1) TEMEL AKTİVİTE

Alfa aktivitesi: Var ( ) Yok ( ) * Alfa yoksa aktivite yazılacak

Frekans:

Göz açma-kapama reaksiyonu: Var ( ) Yok ( )

Simetri: Var ( ) Yok ( ) *cevap hayır ise alttaki kutucuklar dolacak

( ) Amplitüd Sağ Sol * > veya < işareti koy

( ) Frekans Sağ Sol

( ) Miktar Sağ Sol

Sağ hemisfer Frekans

Göz açma-kapama reaksiyonu: Var ( ) Yok ( )

İyi ( ) Yeterli ( ) Sınırda yeterli ( ) Yetersiz ( )

Sol hemisfer Frekans

Göz açma-kapama reaksiyonu: Var ( ) Yok ( )

İyi ( ) Yeterli ( ) Sınırda yeterli ( ) Yetersiz ( )

2) UYKU: Var ( ) Yok ( ) * 'yok' ise alttaki kutucuklar doldurulmayacak

Uyku iğleri Var ( ) Yok ( )

Simetri: Var ( ) Yok ( )

( ) Amplitüd Sağ Sol * > veya < işareti koy

( ) Frekans Sağ Sol

( ) Miktar Sağ Sol

Verteks keskinleri Var ( ) Yok ( )

Simetri: Var ( ) Yok ( )

( ) Amplitüd Sağ Sol * > veya < işareti koy

( ) Frekans Sağ Sol

( ) Miktar Sağ Sol

K kompleksleri Var ( ) Yok ( )

Simetri: Var ( ) Yok ( )

( ) Amplitüd Sağ Sol * > veya < işareti koy

( ) Frekans Sağ Sol

( ) Miktar Sağ Sol

POST Var ( ) Yok ( )

2) İNTERİKTAL ANOMALİLER:

Yavaş dalga: Var ( ) Yok ( ) * 'yok' ise alttaki kutucuklar doldurulmayacak

Lokalizasyon : jeneralize ( ) fokal ( ) bilateral ( )

Elektrot ( )

Lateralizasyon: Sağ ( ) Sol ( ) HÖY ( ) HAY ( )

Süreklilik: Devamlı ( ) Aralıklı ( ) Paroksismal ( )

Morfoloji: Düzenli-ritmik ( ) Düzensiz-polimorf ( )

Frekans:

Paroksismal aktivite Var ( ) Yok ( ) * 'yok' ise alttaki kutucuklar doldurulmayacak

Lokalizasyon : jeneralize ( ) fokal ( ) bilateral ( )

Elektrot ( )

Lateralizasyon: Sağ ( ) Sol ( ) HÖY ( ) HAY ( )

Süreklilik: Devamlı ( ) Aralıklı ( ) Paroksismal ( )

Morfoloji: Diken ( ) Keskin-sivri ( ) Diken dalga (
Keskin kenarlı yavaş-taslak sivri ( ) Trifazik ( )
FIRDA ( ) TIRDA ( ) OIRDA ( )

Frekans:

Sıklık: Az ( ) Orta ( ) Sık ( )

3) AKTİVASYON

Hiperventilasyon Var ( ) Yok ( ) * 'yok' ise alttaki kutucuklar doldurulmayacak

Değişiklik yapmadı ( ) Artırdı ( ) Azalttı-baskıladı ( )
Ortaya çıkardı Evet ( ) Hayır ( )
Hangi anomali:

Fotik stimulasyon: Var ( ) Yok ( ) * 'yok' ise alttaki kutucuklar doldurulmayacak

Değişiklik yapmadı ( ) Artırdı ( ) Azalttı-baskıladı ( )
Ortaya çıkardı Evet ( ) Hayır ( )
Hangi anomali:

Uyku Var ( ) Yok ( ) * 'yok' ise alttaki kutucuklar doldurulmayacak

Değişiklik yapmadı ( ) Artırdı ( ) Azalttı-baskıladı ( )
Ortaya çıkardı Evet ( ) Hayır ( )
Hangi anomali:

EK 3: GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ RIZA FORMU ÖRNEĞİ

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU ÖRNEĞİ

Basitleştirilmiş şekliyle epilepsi nöbeti kısa süreli beyin fonksiyon bozukluğuna bağlıdır, ve beyin hücrelerinde geçici anormal elektrik yayılması sonucu ortaya çıkar. Epilepsi nöbetlerinin çok değişik çeşitleri mevcuttur. Herkes tarafından epilepsi veya sara dendiği zaman anlaşılan ve iyi bilinen tonik-klonik nöbetin yanısıra başkalarının hiç farketmeyeceği kadar hafif nöbet çeşitleri de örneğin sizde görülen sıçrayıcı tipteki (miyoklonik) nöbetler de vardır. Tanımlanmış bu mevcut nöbet tiplerine rağmen herkesin geçirdiği nöbet kendine özgü bazı farklılıklar gösterebilir. Bu durumlar bazı hastalarda epilepsi tanısının konulmasını güçleştirir ve çok çeşitli karışıklıklara neden olur. Ne yazık ki pek çok hastaya tanı konulamaz ve kendilerindeki problemin ne olduğunun açıklığa kavuşması yıllar alabilir. Bazı kişilerde ise başka bir bozukluğun yol açtığı belirtiler yanlış olarak epilepsi tanısı alabilir. Gelişen tanı yöntemleri sayesinde yanlış tanılar giderek azalmaktadır.

Hastalığınız sara hastalıkları içerisinde genellikle genetik kökenli bazı bozukluklardan kaynaklanabilen progresif miyoklonus epilepsi olarak adlandırılan bir hastalıktır.. Bu hastalıkta nöbet şekilleri farklılık gösterebilir, genellikle sıçrama ve kasılmalı büyük nöbet şeklinde olabilir. Ayrıca hastalığınıza özel, dengesizlik, ilerleyici unutkanlık, konuşma bozukluğu gibi diğer nörolojik bulgular da görülmektedir. Bu nöbetleri kontrol altına alacak çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiş olmakla beraber sizin hastalığınız şu an için kalıcı ve ilerleyici bir hastalıktır, bu nedenle araştırmalara gerek duyulmaktadır.Düzenli bir tedavi ile nöbet sayısı tam durdurulamasa dahi azaltılabilmek ye yaşam şartlarınızı düzeltilebilmek hedeflenmektedir

Sara hastalığının aynı ailede birden fazla kişide görülmesi durumunda ailevi sara hastalığından söz edilmektedir. Bu durum uzun yıllardır bilinen ailesel geçişin önemini göstermektedir. Bu kalıtım şekliyle ilgili araştırmalar devam etmekte ve nedenin bulunmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Genellikle akraba evliliği olan kişilerde görülme oranı fazladır, ancak akrabalarda hastalığın olması veya akraba evliliği mutlaka gerekmemektedir. Toplumumuzda genetik nedenin anlaşılması bugün değil ama gelecekte, tedavi, genetik danışmanlık, hastalığın önlenmesi gibi konulara ışık tutacaktır.
Bu araştırmada ailevi sara hastalığı olan siz ve yakınlarınızın hastalığı ile ilgili aşağıdaki tetkikler ile nöbetlerin durumu ve özel laboratuar incelemeleri ile hastalığınızın kalıtım şekli araştırılacaktır.

1)EEG-elektroensefalografi denilen işlem ile beyin aktivitesi incelenecektir. Bu işlem EKG'deki gibi beynin elektrik aktivitesini okuyan elektrodların kafa saçlı derisine yapıştırılması ile sağlanacaktır. Bu inceleme ağrılı ve zarar verici değildir. Ortalama 30 dakika sürmektedir. Bazen daha uzun süreli çekimlerin yapılması gerekebilir. Nöbet anında nöbet şeklini görüp anında müdahale yapabilmek için video çekiminin de eşlik ettiği video-EEG monitörizasyonu 1 saat veya daha fazla sürebilmektedir.

2)EMG- elektromiyografi işleminde kollar ve/veya bacaklarınızdaki atmaların, kaslarınıza yapıştıracağımız yüzeysel elektrotlar ve bilgisayar aracılığı ile analizi yapılacaktır. Bu inceleme ağrılı veya zarar verici değildir. Ortalama 15-20 dakika sürmektedir.

3) Son inceleme kolunuzdan bir enjektör ile alınacak kanın genetik analizidir. Bu konuda özelleşmiş laboratuarlarda kalıtımla ilgili olan DNA'ların ve mutasyonların incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu incelemede kan alma sırasında iğnenin vereceği hafif bir ağrı dışında zararlı bir etki yoktur.

Çalışmamıza yaklaşık olarak 1 yıl süre ile 10'u kadın 10'u erkek olmak üzere toplam 20 hastanın alınması planlanmıştır. Çalışmaya yalnız gönüllü olanlar katılacaktır. Size önerilen ve anlatılan bu çalışmayı reddetme veya çalışma başladıktan sonra araştırmacıya haber vererek çalışmadan ayrılma haklarına sahipsiniz. Gönüllünün rızasına bakılmaksızın araştırmacı gerekli gördüğü takdirde gönüllüyü çalışma dışı bırakma

hakkına sahiptir. Gönüllünün araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde herhangi bir aksama olmayacaktır. Gönüllü çalışmaya katılan hastalar, araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceklerdir. Çalışmada yer alması için gönüllüye herhangi bir ücret de ödenmeyecektir (yol masrafları, v.s. istisnalar haricinde). Gönüllünün kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Etik kurullar ve resmi makamlar gereğinde gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabileceklerdir. Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllüleri ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu, gönüllüye veya yasal temsilcisine bildirilecektir. Muhtemel bir sorun olduğu takdirde aşağıdaki çalışmacılara ulaşabilirsiniz: Doç.Dr. .Nerses Bebek, Dr. Özgül Esen Öre 0212 414 20 00/ 32574. Çalışmaya katılmaya karar verirseniz aşağıdaki onay belgesini imzalamanız istenecektir.

HASTANIN BEYANI

Sayın Dr..... tarafından ..... (kurum adı)..... (anabilim dalı adı, ünite adı vb.)'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.....(Doktor ismi), ...(telefon ve adres) 'ten arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,..

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 26.06.2009
Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu
Toplantı Sayısı : 07

Sorumlu araştırıcılığını Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Nerses BEBEK'in üstlendiği ve Üniversitemiz Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Öğrencisi Uzm.Dr. Özgül Esen ÖRE'nin yürüteceği 2009/1953 protokol numaralı "Progresif Myoklonik Epilepsilerin Klinik, Genetik ve Elektrofizyolojik Özellikleri" başlıklı tez çalışması kurulumuzda incelendi.

Etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendiği taktirde uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ
Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Ahmet GÜL
İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN
Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Kamil PEMBECİ
Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Sevinç EMRE
Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN
Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU
Biokimya A.D

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK
İç Hast. A.D. End. Ve Meta. Hast. B.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR
Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Fatma Ceyda DÖNMEZER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK
Hukukçu

Prof.Dr. Y. Sümer YAMANER
Genel Cerrahi A.D.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özgül	**Soyadı**	ESEN ÖRE
Doğ.Yeri	Bakırköy	**Doğ.Tar.**	09.01.1975
Uyruğu	TC	**TC Kim No**	27775612580
Email	ozgulore@yahoo.com.tr	**Tel**	532 5770537

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Lisans	Uludağ Üniversitesi	1997
Lise	Yahya Kemal Beyatlı Lisesi	1991

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Nöroloji Uzmanı	Özel Memorial Hizmet Hastanesi	2010-
2.	Nöroloji Uzmanı	Özel Gelişim Hastanesi	2005-2010
3.	Nöroloji Uzmanı	Fatih Sultan Mehmet EAH	2003-2005

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	iyi	zayıf	orta	67,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	İyi
Microsoft Word	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

I. Yurt Dışı Makaleler

1- *Gozke E, **Ore O**, Dortcan N, Unal Z, Cetinkaya M.Cranial Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients With Migraine. Headache Feb 2004; 44: 166-69.*

2- *Gozke E, **Ore O**, Ozyurt Z, Cetinkaya M. Primary orthostatic tremor: analysis of three cases. Electromyography and clinical neurophysiology (kabul yazısı ektedir).*

II. Yurt İçi Makaleler

1- ***Ö. Öre**, E. Gözke, S. Biber, Z. Özyurt.Kugelberg-Welander Hastalığı-Olgu Sunumu .*
PTT Hastanesi Tıp Dergisi (kabul yazısı ekte sunulmuştur)

2- *N. Dörtcan, E. Gözke, **Ö. Öre**, M. Çetinkaya.Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu-Olgu Sunumu .*
PTT Hastanesi Tıp Dergisi. Ağustos 2003; 25:100-103.

3- *A. Koçer, E. Gözke, **Ö. Öre**, Ö. Us. Atypical Demyelinating Disorders Suggesting Multipl Sclerosis.*
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 11: 35-39.

III. Yurt İçi Sözel Bildiriler

1- *I. Ulusal Serebrovasküler Hastalıklar Kongresi, Mayıs 2002.*
Lökoaraiosis ve Risk Faktörleri .

__Ö. Öre__, E. Gözke, A. Koçer, M. Çetinkaya

2- *I. Ulusal Serebrovasküler Hastalıklar Kongresi, Mayıs 2002.*
Servikal Arter Yapılarının Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Beyin Hasrını Önceden Belirlemede Yardımcı Olabilir mi?

*Koçer, E. Gözke, **Ö. Öre**, M. Çetinkaya*

3- *38. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2002.*
Esansiyel Tremor Tedavisinde Gabapentin.
E. Gözke, N. Dörtcan, Z. Ünal, ***Ö. Öre****, M. Çetinkaya*

IV. Yurt Dışı Posterler

1- *European Neurological Society, May 2003.*
Cranial Magnetic Resonance Imaging Findings in Cases With Migraine.
E. Gozke, ***O. Ore****, N. Dortcan, Z. Unal, M. Cetinkaya*

V. Yurt İçi Posterler

1- *21. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Mayıs 2004.*
Hipertiroidi Olgularında Sempatik Deri Yanıtları.
Z. Özyurt, E. Gözke, E. Özer, N. Dörtcan, ***Ö. Öre***

2- *21. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Mayıs 2004.*
Hipertiroidi Olgularında Sinir-İleti Çalışmaları.
Z. Özyurt, E. Gözke, N. Dörtcan, ***Ö. Öre****, E. Özer*

3- *39. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2003.*
Auralı ve Aurasız Migren Olgularında Görsel Uyandırılmış Potansiyeller.
Ö. Öre*, E. Gözke, N. Dörtcan, M. Çetinkaya*

4- *39. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2003.*
Primer Ortostatik Tremor: Üç Olgunun Analizi.
E. Gözke, ***Ö. Öre****, Z. Özyurt, M. Çetinkaya*

5- *38. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2002.*
Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu (Olgu Sunumu).
N. Dörtcan, E. Gözke, D. Çelebi, ***Ö. Öre****, M. Çetinkaya*

6- *38. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2002.*
Migren'de Kraniyal MRI Bulguları.
E. Gözke, ***Ö. Öre****, N. Dörtcan, Z. Ünal, M. Çetinkaya*

7- *I. Ulusal Serebrovasküler Hastalıklar Kongresi, Mayıs 2002.*
İskemik İnmelerde Tutulan Damar Alanı ve İnme Risk Faktörleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.
*A. Koçer, R. Çubuk, E. Gözke, **Ö. Öre**, N. Tasalı*

8- *36. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2000.*
İskemik Serebrovasküler Hastalık ve Mikroalbuminüri.
*D. Çelebi, **Ö. Öre**, E. Gözke, M. Çetinkaya*

9- *36. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2000.*
Karotis Stenozu ve Lökoaraiosis.
*E. Gözke, **Ö. Öre**, Z. Özyurt, N. Dörtcan, A. Koçer*

10- *36. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 2000.*
Spontan Karotid Arter Diseksiyonu Erken İnmelerde Önemli Bir Nedendir.
*Ö. Sayitoğlu, A. Koçer, E. Gözke, **Ö. Öre**, N. Dörtcan, M. Çetinkaya*

11- *35. Ulusal Nöroloji Kongresi, Ekim 1999.*
Multipl Skleroz Varyantı (Balo Hastalığı).
*İ. Kutluer, A. Koçer, E. Gözke, **Ö. Öre**, M. Çetinkaya*

12- *27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji Kongresi, Nisan 2011.*
Duysal Semptomlarla Seyreden Muhtemel Bir ALS Olgusu.
Ö. Esen Öre, Z. Matur, A. E. Öge

Üye Olduğu Dernekler

Türk Nöroloji Derneği

Türk Klinik Nörofizyoloji Derneği

Türk Epilepsiyle Savaş Derneği

Türk Uyku Tıbbı Derneği

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kitap okumak, seyahat etmek.