

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

ÇOCUKLARDA EPİLEPTİK NÖBETLERİN
UYKU-UYANIKLIK PATERNİ VE
SİRKADİYEN DAĞILIMI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. ESRA GÜRKAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYŞE SERDAROĞLU

ANKARA
AĞUSTOS 2012

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA EPİLEPTİK NÖBETLERİN
UYKU-UYANIKLIK PATERNİ VE
SİRKADİYEN DAĞILIMI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. ESRA GÜRKAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYŞE SERDAROĞLU**

**ANKARA
AĞUSTOS 2012**

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime önemli katkılarda bulunan ve insani değerlere verdiği önemle de her daim örnek alacağım başta tez hocam Prof. Dr. Ayşe Serdaroğlu olmak üzere Çocuk Nöroloji Bölümünün saygıdeğer tüm hocalarına, birlikte keyifle çalıştığım değerli uzman arkadaşlarıma, EEG teknisyenlerine, pediatri asistanlarına ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Sınıflama	5
2.1.4. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması	12
2.1.4.1. AURA.....	13
2.1.4.2. Otonomik Nöbetler	16
2.1.4.3. Dialeptik Nöbetler	16
2.1.4.4. Motor Nöbetler	18
2.1.4.4.a. Basit Motor Nöbetler	18
2.1.4.4.b. Kompleks Motor Nöbetler.....	21
2.1.4.5. Özel Nöbetler	22
2.1.4.5. Paroksizmal Olaylar	24
2.1.5. Lokalizasyonla İlişkili Nöbetlerin Klinik Özellikleri.....	24
2.1.5.1. Temporal Lob Epilepsisi	24
2.1.5.1.a. Meziyal Temporal Lob Epilepsisi (MTLE).....	25
2.1.5.1.b Lateral (Neokortikal) Temporal Lob Epilepsi (LTLE)	26
2.1.5.2. Frontal Lob Nöbetleri	26
2.1.5.3. Parietal Lob Nöbetleri	27
2.1.5.4. Oksipital Lob Nöbetleri.....	27

2.2. SİRKADİYEN RİTİM	28
2.2.1. Biyolojik Ritimler.....	28
2.2.2. Sirkadiyen Ritim.....	29
2.2.3. Sirkadiyen Ritmin Nörobiyolojisi	30
2.2.4. Sirkadiyen Sistemde Yer Alan Nöromediatörler.....	36
2.2.4.1. Melatonin.....	36
2.2.4.2. Adenosin.....	37
2.2.4.3. Serotonin	37
2.2.4.4. Kortizol.....	38
2.2.4.5. Diğer Hormonlar	38
2.2.5. Epilepsi ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi	39
2.2.6. Sirkadiyen Ritmin Epilepsi Tanı ve Tedavisinde Yeri.....	41
2.2.6.1. Tanısal Amaçlı Kullanımı	42
2.2.6.2. Tedavide kullanımı.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR.....	70
7. KAYNAKLAR.....	72
8. ÖZET	89
9. SUMMARY.....	91
10. ÖZGEÇMİŞ	93

KISALTMALAR

BMAL1	: Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like protein 1
CKε1	: Casein kinase 1 epsilon
CLOCK	: Circadian locomotor output cycles kaput
Cry	: Cryptochrome
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
ILEA	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
JTK	: Jeneralize tonik-klonik
LTLE	: Lateral temporal lob epilepsisi
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MTLE	: Meziyal temporal lob epilepsisi
NREM	: Non-REM
Per	: Periyod
REM	: Hızlı göz hareketleri
REV-ERBa	: Reverse erythroblastosis virus a
RORa	: Retinoic acid receptor-related orphan receptor a

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması (ILAE 1981).....	5
Tablo 2. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)	8
Tablo 3. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (Lüders, 1998).....	11
Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri.....	49
Tablo 5. Nöbetlerin özellikleri.....	50
Tablo 6. Semiyolojik nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık ve gece-gündüz dağılımları	52
Tablo 7. Lokalizasyonlarına göre nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık ve gece-gündüz dağılımları	56
Tablo 8. Beyin MRG tetkiki normal ve lezyonel olan hastaların nöbetlerinin uyku-uyanıklık ve gece-gündüz dağılımları	59

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Sirkadiyen sistemin bölümleri.....	32
Şekil 2. Suprakiazmatik nükleus ve periferik dokulardaki sirkadiyen saatlerin düzenlenmesindeki moleküler ve genetik mekanizmalar	34
Şekil 3. Semiyolojik nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık dağılımları.....	52
Şekil 4. Semiyolojik nöbet tiplerinin gece-gündüz dağılımı	53
Şekil 5. Semiyolojik nöbet tiplerinin sirkadiyen paternleri.....	54
Şekil 6. Lokalizasyona göre nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık ve gece- gündüz dağılımları.....	57
Şekil 7. Lokalizasyonlarına göre nöbet tiplerinin sirkadiyen paternleri.....	58
Şekil 8. Lezyonel epilepsisi olan hastaların nöbetlerinin uyku-uyanıklık ve sirkadiyen dağılımları	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir periodisite içerisinde çalışma kapasitesi pek çok hücre, doku ve organizmada bulunmaktadır. Biyolojik aktivitenin 24 saatlik döngülerde düzenlenmesi hemen hemen tüm organizmalar için evrensel bir özelliktir (1). Biyolojik aktivitenin bu sirkadiyen döngüsü sağlık ve yaşam için çok önemlidir. Organizmadaki pek çok fizyolojik olay sirkadiyen ritim içerisinde çalışırken bazı hastalıkların da ritmisite gösterdiği yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Hastalıklarda biyoritmisitenin bilinmesi hastalığın patofizyolojik mekanizmalarını incelemede, presipitan faktörlerin anlaşılmasında, profilaktik önlemlerin alınmasında ve epidemiyolojik değerlendirmelerinde önem taşımaktadır.

Epilepsi hastalarının nöbetlerinin günlük periodisitesi de 2000 yıldan beri bilinmektedir (2). Nöbetler hastalar tarafından öngörülemez olaylar olarak algılansa da nöbetler tamamen rastgele olaylar değildir. İlk olarak Gowers nöbetleri oluşlarına göre diüurnal, nokturnal ve diffüz olarak sınıflandırmıştır (3). Sabah uyanma saatleri ve geç öğleden sonra dönemlerinde görülen nöbetleri “diüurnal”, genellikle yatma ve uyanmadan önceki dönemlerde görülen nöbetleri de “nokturnal” olarak değerlendirmiştir. Bundan sonra yapılan çalışmalarda görülmüştür ki uyku ve sirkadiyen ritim, nöbet oluşumunu, nöbet eşiğini ve yayılımını etkilerken, epilepsi de uyku-uyanıklık döngüsünü, uyku yapısını ve sirkadiyen ritmi etkileyebilmektedir (4).

Literatürde nöbetlerin uyku/uyanıklık paternlerini ve gün içinde dağılımlarını inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar daha çok

erişkin hastaları içeren çalışmalar olup literatürde çocuk hastaları içeren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Hofstra ve arkadaşlarının 100 erişkin, 26 çocuk hastayı içeren çalışmalarında kompleks parsiyel nöbetlerin saat 11:00-17:00 ve 23:00-5:00 saatlerinde olmak üzere gün içinde iki pik yaptığı, parsiyel tonik nöbetlerin ise geceyarısında ve sabaha karşı görüldüğü bildirilmiştir (5). Zarowski ve arkadaşlarının çalışmasında (100 çocuk hasta) jeneralize epilepsili hastaların daha çok uyanıklıkta ve gündüz saatlerinde nöbet geçirdiği görülmüştür (6). Çocuk hastalar üzerinde yapılan en büyük çalışma 225 çocuk hastayı (1008 nöbet) içeren Loddenkemper ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada nöbetler hem semiyolojilerine hem de lokalizasyonlarına göre sınıflandırılarak değerlendirilmiştir. Auraların, jelastik, diskognitif, atonik, hipomotor, miyoklonik nöbetlerin ve epileptik spazmların daha çok uyanıklıkta görüldüğü, tonik, tonik-klonik, otomotor ve hipermotor nöbetlerin ise genellikle uykuda görüldüğü, klonik, atonik, myoklonik ve hipomotor nöbetlerin gündüz saatlerine, hipermotor ve otomotor nöbetlerin sıklıkla gece saatlerine dağıldığı bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada da çocukluk çağındaki nöbetlerin uyku/uyanıklık, sirkadiyen dağılımlarının değerlendirilmesi ve bu dağılımların semiyolojik nöbet subtipleri, nöbet lokalizasyonu ve etyoloji ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Nöbet, belirli bir işlevi olan nöronların anormal artmış senkron deşarjları sonucunda somatik, psişik, motor, duysal veya otonomik semptomlarla birlikte olan, beyin fonksiyonlarındaki geçici paroksizmal olaylardır. Beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan klinik bir durumdur. Epilepsi ise aralarında en az 24 saat olmak üzere provake edilmemiş iki veya daha fazla nöbet olarak tanımlanır (8,9).

Nöbetler mümkün olduğunca belirli epilepsi tipleri veya sendromların içinde sınıflandırılmalıdır. Sendrom özel bir epilepsi durumunu tanımlayan bir arada görülen belirti ve bulgular bütünüdür. Sendromların sınıflandırılmasında nöbet tipi, klinik durum, nörofizyoloji ve nörogörüntüleme temel alınmıştır. Eğer klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulguları fokal başlangıcı destekliyorsa fokal nöbet, jeneralize ise jeneralize nöbet olarak adlandırılır. Fakat bu ayırım her zaman çok net olmayabilir. İdiopatik epilepsiler altta yatan herhangi bir beyin lezyonuyla ilişkisi olmayan, etyolojide genetik yatkınlığın rol oynadığı durumlardır. Semptomatik epilepsiler ise yapısal beyin lezyonunu sonucu gelişmektedir. Semptomatik olduğuna inanılan fakat bir etyolojinin belirlenemediği durumları tanımlamak için de “olası semptomatik” terimi kullanılır. Kriptojenik terimi ile eş anlamlı olan bu terim son dönemlerde daha çok tercih edilmektedir (10,11).

2.1.2. Epidemiyoloji

Epileptik nöbetler gelişmiş ülkelerde popülasyonun %1-2'sini etkilemektedir. Çocukların en az bir epileptik nöbet geçirme oranı %6-7 iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık iki katına (%7-15) çıkmaktadır (12).

Epilepsi insidansı yaş ile ilişkili olarak değişmektedir. Bir yaş altı çocuklarda insidans hızı en yüksek olup 100-233/100.000 arasında gözlenmektedir. Erken çocukluk çağında 60/100.000, adölesan ve erişkin döneminde 30-40/100.000 olan insidans hızları 65 yaşından sonra tekrar yükselmekte ve 100-170/100.000'e ulaşmaktadır. Yani epilepsinin insidansı hayatın ilk yılı içinde ve 65 yaşından sonra iki kez pik yapmaktadır. İnsidans az gelişmiş ülkelerde gelişmiş ülkelere göre belirgin olarak yüksektir. Az gelişmiş ülkelerdeki yüksek insidansın sebebi tam olarak belirlenemese de çocukların doğumla ilgili sorunlar, kafa travmaları ve infeksiyon hastalıkları gibi risk faktörlerine daha fazla maruz kalması olarak düşünülebilir (13).

Epilepsi prevalans hızları da yaşla birlikte artmaktadır. Yedi yaşında 2.3/1000 iken 10-15 yaşlarında 4-6/1000'e ulaşmaktadır. Epilepsi prevalansı toplumlar ve coğrafyalar arasında değişim gösterir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da 3.6-6.5/1000 iken Afrika ve Latin Amerika 'da 6.6-17/1000 olarak bulunmuştur (11). Ülkemizde tüm yaş gruplarında yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı Silivri'de 10.2/1000, 0-16 yaş grubu çocukları içeren geniş tabanlı kesitsel bir çalışmada 8/1000 olarak bulunmuştur (14,15).

2.1.3. Sınıflama

İlk olarak 1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmesiyle epileptik nöbetlerin sınıflanmasının temelleri atılmıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) komisyonunun uzun yıllar süren çalışmaları sonucundan 1981 yılında “Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması” (Tablo 1) yapılmıştır (16). Bu sınıflama klinik semiyoloji, EEG bulgularına dayanmaktadır. Tüm dünyada kabul gören bu sınıflama günümüzde halen kullanılmaktadır.

Tablo 1. Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması (ILAE 1981)

I-Parsiyel (fokal, lokal) Nöbetler
A. Basit Parsiyel Nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)
1-Motor semptomlu
a) Fokal motor
b)Yayılan fokal motor
c) Verzif
d) Postural
e) Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)
2-Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu
a) Somatosensoryal
b)Vizüel

c) Odituvar
d) Olfaktor
e) Gustatuvar
f) Vertigo hissi
3-Otonomik semptomlu
4-Psişik semptomlu
a) Disfazik
b) Dismnezik (ör: déjà-vu)
c) Kognitif (hayal durumu, zaman hissinin bozulması)
d) Affektif (korku, öfke v.b.)
e) İllüzyonlar (ör: makropsi)
f) Halüsinasyonlar (ör: müzik parçaları)
B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)
1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
a) Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu
b) Otomatizmlerle giden
2-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması
a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden
b) Otomatizmlerle giden
C. Sekonder Jeneralize Nöbete Dönüşen
1-Basit parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi
2-Kompleks parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi

3-Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi
II-Jeneralize Nöbetler (Konvülzif Veya Non-Konvülzif)
A.1- Absans nöbetleri
a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden
b) Hafif klonik komponentli
c) Atonik komponentli
d) Tonik komponentli
e) Otomatizimli
f) Otonomik komponentli
2- Atipik absans
a) Tonus değişikliği A.1 den daha belirgin olan
b) Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması
B. Myoklonik nöbetler (tek veya çok)
C. Klonik nöbetler
D. Tonik nöbetler E. Tonik-klonik nöbetler
F. Atonik nöbetler (astatik)
III-Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler : Yukarıda verilen nöbet tiplerinden herhangi bir gruba dahil edilemeyen nöbetlerdir.

Epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etyoloji ve tedavi yaklaşımının çok farklı özellikler gösterebileceği dikkate alınarak nöbet tipi ve EEG bulguları ile yapılan sınıflamanın yetersiz kaldığı düşünülmüş, epileptik sendromları sınıflama

yönünde çalışmalara başlanmıştır. Bu şekilde yapılan ilk sınıflama 1985 yılında yapılmış fakat 1989 yılında son şekli verilerek “Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması” (Tablo 2) adı altında yayınlanmıştır (17). Nöbetin tipi, nedeni, EEG özellikleri, başlama yaşı, klinik özelliklerine göre yapılan epileptik sendrom sınıflaması tedavi ve prognoz belirlenmesine çok yardımcı olmaktadır (18).

Tablo 2. Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
1.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)
* Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
* Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
* Primer okuma epilepsisi
1.2.Semptomatik
* Temporal lob epilepsisi
* Frontal lob epilepsisi
* Parietal lob epilepsisi
* Oksipital lob epilepsisi
* Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
* Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
1.3. Kriptojenik

II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
2.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)
* Selim ailesel yenidoğan konvülziyonları
* Selim yenidoğan konvülziyonları
* Süt çocukluğunun selim myoklonik epilepsisi
* Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
* Juvenil absans epilepsisi
* Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
* Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
* Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler
* Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)
* West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
* Lennox-Gastaut sendromu
* Myoklonik astatik nöbetli epilepsi
* Myoklonik absanslı epilepsi
2.3. Semptomatik
2.3.1. Nonspesifik etyoloji
* Erken myoklonik ensefalopati
* (Supression-burst)' lu erken infantil epileptik ensefalopati
* Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
2.3.2. Spesifik sendromlar

III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler
3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler
* Yenidoğan konvülsiyonları
* Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi
* Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
* Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
* Diğer belirlenemeyen epilepsiler
3.2. Net jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar
IV. Özel sendromlar
4.1. Duruma bağlı nöbetler
* Febril konvülsiyonlar
* İzole nöbet veya izole status epileptikus
* Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

ILEA 1981 sınıflamasının interiktal ve iktal EEG bulguları olmadan kullanılamaması, klinik iktal semiyolojinin her zaman EEG bulguları ile bire bir karşılıklı olmaması nedeniyle Hans Lüders ve arkadaşları tarafından 1998 yılında iktal nöbet semiyolojisine dayanan “Semiyolojik Nöbet Sınıflaması” önerilmiştir (19,20) (Tablo 3).

Tablo 3. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (Lüders, 1998)

Epileptik nöbet	
1. Aura	
*Somatosensoryal aura	*Görsel aura
*İşitsel aura	*Gustatuar aura
*Koku aurası	*Otonomik aura
*Abdominal aura	*Psşik aura
2. Otonom Bulgulu (Otonomik) Nöbetler	
3. Dialeptik Nöbetler	
3.1. Tipik dialeptik nöbet	
4. Motor Nöbetler	
4.1. Basit motor nöbet	
* Myoklonik nöbet	* Tonik nöbet
* Epileptik spazm	* Klonik nöbet
* Tonik-klonik nöbet	* Versif nöbet
4.2. Kompleks motor nöbet	
* Hiperomotor nöbet	* Jelastik nöbet (gülme nöbeti)
* Otomotor nöbet	
5. Özel Nöbetler	
* Atonik nöbet	* Astatik nöbet
* Hipomotor nöbet	* Akinetik nöbet
* Negatif myoklonik nöbetler	* Afazik nöbet
Paroksismal olay	

2001 yılında ise ILEA komisyonu adına Engel tarafından hem epileptik nöbetleri hem de epilepsileri içeren son sınıflama önerisi yayınlanmış fakat gelen eleştiriler doğrultusunda epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasında ILEA 1989 sınıflamasının kullanılmasına karar verildiği bildirilmiştir (10,18,21). Ayrıca 2001 yılında ILEA komisyon üyeleri tarafından iktal bulguları tanımlayıcı nöbet semiyoloji sözlüğü yayınlanmıştır (22).

2.1.4. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması

Epilepsi hastalarını uygun bir şekilde değerlendirebilmek için nöbet semiyolojisinin detaylı analizi gerekmektedir. Nöbet sınıflamasında netliğe ulaşmak semiyolojik kriterlere dayanmaktadır. Epilepsi sınıflandırmasının yapılması prognozun belirlenmesi ve tedavinin planlanması açısından önemlidir. Nöbet semiyolojisi aynı zamanda cerrahi öncesi değerlendirmede EEG monitorizasyon ve nörogörüntüleme yöntemleri ile birlikte önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte yine semiyoloji epileptik ve epileptik olmayan nöbetlerin ayrımında yardımcı olmaktadır (23).

1998 yılında ise Lüders ve arkadaşları tarafından önerilen “Semiyolojik Nöbet Sınıflaması” özellikle iktal nöbet semiyolojisine dayanmaktadır. Nöbet hasta ya da gözlemciler tarafından anlatılmış veya doğrudan video monitorizasyon kayıtlarından incelenmiş olabilir. Hiçbir EEG bulgusu ya da laboratuvar sonucu bu sınıflamayı etkilememektedir. Semiyolojik Nöbet Sınıflaması’nda terminoloji mümkün olduğunca az ve öz tutularak günlük kullanımı kolaylaştıracak şekilde

uyarlanmıştır. Bu sınıflama aynı zamanda, nöbetleri sistematik olarak tanımlama olanağını sağlamaktadır (19).

Semiyolojik Nöbet Sınıflamasında epileptik nöbetler beş ana grupta toplanmıştır (20).

1. Aura
2. Otonom Bulgulu (Otonomik) Nöbetler
3. Dialeptik Nöbetler
4. Motor Nöbetler
5. Özel Nöbetlerdir

2.1.4.1. AURA

Aura terimi Yunanca'da “hava”, Latince'de “esinti” anlamına gelmektedir. Epilepside aura terimi ilk kez Pelops tarafından konvulzif atakların geleceğini haber veren his olarak tanımlanmıştır (24). ILAE tarafından ise nöbet sürecinde bilinç kaybının öncesinde ortaya çıkan ve nöbet sonrasında o döneme ait belleğin korunduğu nöbet kısmı olarak tanımlanmaktadır (16).

Aura nöbeti geçiren kişi tarafından nöbetin ilk belirtisi olarak hissedilen, dışarıdan gözlenemeyen subjektif bir semptomdur. Genellikle nöbetin başlangıcının hemen öncesinde ortaya çıkar. Çoğunlukla kısa sürelidir. Nadiren iktal semptomlardan bağımsız olarak izole bir şekilde görülebilir. Bu durumda biraz daha uzun sürme eğilimindedir (20).

Aura nöbetin fokal başlangıcının bir kanıtıdır. Aktive olan epileptojenik alanla uyumlu olarak farklı aura belirtileri ortaya çıkmaktadır. Auralar odağının lokalizasyonu hakkında son derece yararlı bilgiler verebilir (25,26).

Semiyolojik Nöbet Sınıflamasında auralar 8 alt gruba ayrılır:

Somatosensoryal Aura: Somatosensoryal auralar, vücudun net olarak tanımlanmış bir bölgesine sınırlı kalan anormal somatosensoryal duyumlardan (paresteziler) oluşurlar. Uyuşma, karıncalanma, yanma, elektriklenme sık görülen belirtilerdir. Bu tip auralar en sık parietal lobdan (primer somatosensoryel korteks) ve daha nadir olarak da posterior insula-parietal operkulumdan (suplementar somatosensoryel alan) kaynaklanır (27,28). Bu auralar suplemer motor alan nöbetlerinde de görülebilmektedir (24).

Visual (Görsel) Aura: Görsel auralar, genellikle parlak noktalar ya da karanlık noktalar şeklinde görülmektedir. Visual korteksin epileptik aktivasyonu sonucu gelişir. Görme kaybı görsel auranın bir formu olarak karşımıza çıkabilir; ancak postiktal bir olay olarak da gelişebilir. Eğer karmaşık görsel auralar algıda bozulma ile birlikteyse (örneğin hastanın gördükleri ya da işittiklerine yabancılaşması gibi) ve auranın öne çıkan semptomu değillerse psişik aura olarak tanımlanmalıdır (20,23).

Odituar (İşitsel) Aura: İşitsel auralar transvers temporal Heschl grisunda bulunan primer işitme merkezinin epileptik aktivasyonu sonucu gelişen vızıltı, tıktırtı, çınlama, zil sesi şeklindeki basit ses halüsinasyonlarıdır. İşitsel auralar da görsel auralarda olduğu gibi algıda bozulma ile birlikteyse (örneğin hastanın

gördükleri ya da işittiklerine yabancılaşması gibi) psişik aura olarak tanımlanmalıdır (20).

Olfaktor (Koku) Aurası: Epileptik bir olay olarak kokunun algılanması koku aurası olarak tanımlanır. Genellikle hoş olmayan kötü koku hissi şeklindedir. Nadiren hoş kokulu da olabilir. Oldukça nadir görülen koku auraları tüm auraların %0.9'unu oluşturmaktadır (29,30). Koku auraları amigdalayı da içeren anterior meziolimbik korteksle yakın ilişkilidir. Aynı zamanda orbitofrontal nöbetlerde de görülebilmektedir (31).

Gustatuar (tadla ilişkili) Aura: Epileptik bir olay olarak tadın algılanmasıdır. Genellikle hoş gitmeyen keskin, acı, şekerli ve asidik tatlar şeklindedir. Gustatuar auralar insular korteks ile ilgilidir. Yapılan çalışmalarda oldukça nadir olduğu bildirilmektedir (31).

Otonomik Aura: Otonomik kortikal merkezlerin epileptik aktivasyonu ile ortaya çıkan gözlemcilerin video kaydıyla güçlkle ayırt edebileceği, ancak hastanın belirtebileceği çarpıntı, kızarma, üşüme, titreme gibi hislerdir. Eğer taşikardi, kan basıncı değişikliği, kızarma, tüylerin ürpermesi gibi otonomik değişiklikler uygun poligrafik kayıtlarla veya doğrudan gözlemle ortaya konabiliyorsa otonom nöbetler olarak sınıflandırılmalıdır (20).

Abdominal Aura: Abdominal auralar genellikle midede belirsiz hoş olmayan çoğu kez de göğüse doğru yükselen bir his olarak tanımlanır. Genellikle bulantı gibi otonomik belirtiler eşlik etmektedir. Sıklıkla temporal lob epilepsili hastalarda görülmektedir (32).

Psişik Aura: Psişik auralar iç ve dış dünyanın farklı şekilde algılanması sonucu hissedilen farklı duygulardır. Kaygı ve korku gibi duyguların yanında ilk kez gördüğü kişi veya çevreyi önceden görmüş gibi olma duygusu (deja vu) veya bildiği kişi veya çevreyi ilk kez görüyor gibi olma hissi (jamais vu) aura olarak kabul edilir. Psikotik halüsinasyonların aksine epilepsili hastalardaki halüsinasyonlar basittir ve hasta durumun gerçek olmadığını farkındadır (33). Genellikle temporal lob nöbetleri ile ilişkilidir. Neokortikal temporal lob epilepsilerinde mezial temporal loblara göre daha sıklıkla görülür (34).

2.1.4.2. Otonomik Nöbetler

Otonomik kortikal merkezlerin epileptiform aktivasyonu sonucu gelişen epizodik otonom fonksiyon değişikliklerine otonomik nöbetler adı verilir. İktal dönemde objektif otonomik semptomların (taşikardi, terleme, flushing gibi) izlendiği nöbetleri kapsamaktadır. Otonomik bir nöbet tanısı konulabilmesi için otonom disfonksiyonun (taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, vb.) uygun poligrafik kayıtlarla gösterilebilmesi ya da doğrudan gözlenebilmesi gerekmektedir (20).

2.1.4.3. Dialeptik Nöbetler

Dialeptik nöbetler, semptomatolojisi bilinç değişikliği olan nöbetleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Yunanca “dialeipein” kelimesi “kesintiye uğratmak”, “hareketsiz durmak” veya “pas geçmek” anlamına gelmektedir (35). Bilinç değişikliğini tanımını yapmak zordur. ILAE bilinç değişikliğini, motor

değişikliğin neden olmadığı cevapsızlık ya da azalmış bir cevaplılık hali epizodları olarak sınıflandırılmaktadır (16).

“Dialeptik nöbet” terimi sadece iktal nöbet semiyolojisine dayanmaktadır. Nöbet sırasında hasta dış uyarılara sınırlı ölçüde tepki vermekte veya hiç verememekte ve ardından hatırlamamaktadır. Bir nöbetin dialeptik olarak sınıflandırılabilmesi için belirgin bir motor aktivitenin eşlik etmemesi gerekmektedir (23).

Dialeptik nöbetler hem jeneralize hem de fokal epilepsilerde görülmektedir. Jeneralize epilepsilerde tipik olarak EEG’de diken yavaş dalga kompleksleri ile ilişkilidirler (absans nöbetler). Jeneralize epilepsilerde dialeptik nöbetler ani başlayan ve ani sonlanan kısa süreli (5-20 sn) bilinç değişikliklerinden oluşmaktadır. Bu epileptik nöbetler hiperventilasyonla daha az oranda da fotik uyarıyla tetiklenebilmektedir (23).

Dialeptik nöbetler aynı zamanda fokal epilepsisi olan hastalarda da ortaya çıkmaktadır (23). Frontal lob epilepsisi olan hastalarda görülen dialeptik nöbetler jeneralize epilepsilerde görülen absans nöbetlere benzedikleri için “frontal absans” veya “psödoabsans” olarak isimlendirilirler. Frontal absans nöbetler tipik absans nöbetlerine göre daha uzun sürme (30 sn) eğilimindedir (36). Temporal lob epilepsisi olan hastalarda sıklıkla nöbet başlangıcında hareketsiz kalma ve bilinç değişikliği gözlenmektedir. Bu dialeptik epizodu oral ve manual otomatizmalar takip edebilir (37).

2.1.4.4. Motor Nöbetler

Ana semptomatolojisi motor belirtiler olan nöbetlere motor nöbetler denir.

Motor hareketlerin tipine göre iki ana alt gruba ayrılmıştır (20):

1. Basit motor nöbetlerde, motor hareketler “basit”tir, doğal değildir, primer motor alanların elektriksel uyarımı ile ortaya çıkan hareketlere benzemektedir (20).

2. Kompleks motor nöbetlerde, hareketler daha komplekstir ve doğal hareketleri andırmaktadır (20).

2.1.4.4.a. Basit Motor Nöbetler

Basit motor nöbetler kas kontraksiyonunun süresi, tekrarlanan hareketin ritmisitesi ve katılan kaslara bağlı olarak aşağıdaki alt gruplara ayrılmıştır:

Myoklonik Nöbetler: Myoklonik nöbetler 400 milisaniyeden daha kısa süren, istemsiz, belirli bir ritmisite göstermeyen kas kontraksiyonlarından oluşmaktadır. Bilateral veya unilateral olabilirler (38). Jeneralize myoklonik nöbetler ağırlıklı olarak omuzları ve kolların proksimalini etkilemekte ve tipik olarak juvenil myoklonik epilepsili hastalarda görülmektedir (39). Aynı zamanda Lennox-Gastaut sendromlu hastalarda da sıktır (40). Myoklonik nöbetler EEG’de myoklonik çoklu diken dalgalarla ilişkilidir. Bu tip nöbetler sıklıkla primer motor korteks ve premotor alanlardan köken almaktadır (23).

Tonik Nöbetler: Tonik nöbetler 3 saniyeden uzun süren, belli bir pozisyona dönüşen bir veya daha fazla kas grubunun sürekli kontraksiyonlarından oluşmaktadır. Fokal epilepsili hastalardaki tonik nöbetler tercihen vücudun her iki

tarafındaki kas gruplarını etkiler fakat kontrolateral kas grupları daha fazla etkilendiği için asimetrik postüre neden olur (41). Fokal epilepsili birçok hastada tek taraflı veya asimetrik nöbetin en azından başında bilinç açıktır. Tek taraflı tonik nöbetler yüksek lateralizasyon değerine sahiptir ve kontrolateral nöbet odağını işaret eder (42). Lennox-Gastaut sendromlu hastalarda jeneralize tonik nöbetler sık görülmektedir (40). Jeneralize tonik nöbetlerde bilinç nöbetin başında bozulmaktadır.

Epileptik Spazmlar: Epileptik spazmlar genellikle 3-12 ay yaş grubunda görülmektedir. Bu nedenle infantil spazm olarak da adlandırılmaktadır. Epileptik spazmlar kısmen simetrik tonik ve myoklonik özellikler gösterirler. Aynı hastada bile bir nöbetten diğerine değişebilmektedir. Kas kontraksiyonları ağırlıklı olarak proksimal ve aksiyel kasları etkiler ve tipik olarak boyun ve bacaklarda fleksiyon, kolları abduksiyona neden olur. Daha az sıklıkla da myoklonik ve tonik ekstansiyon opistotonus postürüne sebep olur. Epileptik spazmlar genellikle 2-10 sn sürer ve sıklıkla da küme şeklinde görülür. Bu nöbet tipi kısmen yaşa spesifik olmakla birlikte farklı epileptik alanlarla ilişkili fokal epilepsilerde de görülmektedir (23,40,43)

Klonik Nöbetler: Klonik nöbetler, çeşitli kas gruplarının düzenli olarak saniyede 0.2-5 kez tekrarlayan kas kontraksiyonlardan oluşur. Klonik nöbetler vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Tek taraflı olduklarında tipik olarak ekstremiteler distallerini (örn. elleri) ve yüzü tutarlar. Genellikle primer motor veya premotor alanların aktivasyonu sonucu gelişir (23).

Tonik-Klonik Nöbetler: Tonik-klonik (JTK) nöbetler başlangıçta tüm ekstremitelerde olan tonik postür ile karakterizedir. Tonik kasılmanın izlendiği bu tonik faz yaklaşık 5-12 sn sürer ve ardından klonik faz başlar. Bu fazda klonik kasılmaların frekansı başlangıçta yüksekken nöbetin sonuna doğru progresif olarak azalır. Tonik-klonik nöbetlerin süresi genellikle 1-2 dakika arasında değişmektedir. Tonik fazın başlamasıyla birlikte hastanın bilinci bozulmaktadır. Jeneralize tonik-klonik nöbetleri uzun süreli postiktal koma ve konfüzyon takip eder (44).

Jeneralize tonik-klonik nöbetler hem jeneralize hem de fokal epileptik sendromlarda görülebilir. Bazen diğer jeneralize nöbet tipleri de JTK nöbete dönebilir. (örneğin jeneralize myoklonik nöbet → JTK nöbete dönebilir) Fokal epilepsilerde de JTK nöbetler nöbetin sonuna doğru görülür. Sekonder JTK nöbetler epileptik aktivitenin başladığı kortikal alana bağlıdır (23).

Versif Nöbetler: Versif nöbetler hastanın bir yana doğru konjuge göz hareketlerinin olduğu veya başını ve daha nadiren de gövdesini bir yöne çevirdiği nöbetlerdir. Eğer bu dönme hareketleri sürekli ve zorlu bir şekilde ise versif nöbet olarak adlandırılmalıdır (20). Bu dönme hareketi genellikle yumuşak tonik lateral deviasyon ve üzerine binmiş olan klonik komponentten oluşmaktadır. Versif nöbetler gözlerin frontal göz alanının epileptik aktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Versif nöbetler özellikle JTK nöbetlerin hemen öncesinde ortaya çıktıklarında oldukça yüksek lateralizan değer taşırlar (45).

2.1.4.4.b. Kompleks Motor Nöbetler

Üç çeşit kompleks motor nöbet tanımlanmıştır. Buradaki “kompleks” sözcüğü, hastanın nöbet sırasında bilincinde bozulma olduğunu değil, hareketin kompleks bir yapısı olduğunu gösterir (20).

Hipermotor Nöbetler: Hipermotor nöbetler ekstremitelerin proksimal kısımlarını ve gövdeyi içeren kompleks motor hareketlerden oluşan nöbetler olarak tanımlanır. Bu hareketler, geniş amplitüdlü, amaçsız, kontrolsüz ve hızlı olduğunda sert ve şiddetli görünen hareketlerdir. Bilinci korunması sıklıkla görülebilir. Nöbet süresi genellikle bir dakikadan kısadır. Mezial frontal lob veya suplemer sensorimotor alandan köken alırlar. Uzak bir epileptik odaktan başlayıp bu bölgelere yayılan durumlarda da hipermotor nöbetler görülebilir (46).

Otomotor Nöbetler: Otomotor nöbetler el ve ayakların distal kısımlarında veya ağız ve dilde görülen otomatizmayla karakterize nöbetlerdir. Otomatizma normal vücut hareketlerine benzeyen nöbet sırasında görülen stereotipik hareketler olarak tanımlanır. Çiğneme, yutkunma, yalanma orolimenter otomatizmanın, para sayma, etraftaki objeleri çekiştirme, aranma el otomatizmasının en tipik örnekleridir. Otomotor nöbetler tipik olarak temporal lob epilepsisinde görülür, fakat frontal lobdan kaynaklanan nöbetlerde ve parietal veya oksipital loblardan başlayıp temporal loba yayılan nöbetlerde de gözlenir. Genellikle bu otomatizmalara bilinç kaybı eşlik etmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda non-dominant hemisferden köken alan temporal lob epilepsili hastaların %10’unda otomotor nöbet sırasında bilincin korunduğu bildirilmiştir (47,48).

Jelastik Nöbetler: Ana motor belirtisi iktal gülme (kahkaha atma) olan nöbetlerdir. Bu nöbetin öncesinde ve sonrasında farklı tip nöbetler görülebilir. Bu tip nöbetler sıklıkla hipotalamik hamartomlu hastalarda görülmektedir (49,50).

2.1.4.5. Özel Nöbetler

Yukarıda tanımlanan dört tip nöbetin herhangi biri içinde sınıflandırılmayan nöbetler özel nöbetler olarak tanımlanmaktadır.

Atonik Nöbetler: Atonik nöbetler kas tonusunun jeneralize ya da fokal olarak ani kaybına bağlı olarak gelişen nöbetlerdir. Ani tonüs kaybı sonucu baş, çene, bir ekstremitede düşme ya da yere düşme görülebilir. Bu nöbetlerin öncesinde genellikle kısa bir myoklonik nöbet görülür. Atonik nöbetler 1-2 sn gibi kısa süreli olabileceği gibi birkaç dakikaya da uzayabilir. Genellikle jeneralize epilepsi sendromları ile görülen bir nöbet tipi olmasına rağmen fokal epilepsilerde de görülebilmektedir (20,23).

Astatik Nöbetler: Astatik terimi, “dik postürün, atonik, myoklonik veya tonik bir mekanizmayla kaybı” şeklinde tanımlanmaktadır (22). Astatik nöbetler epileptik düşmelerle karakterizedir. Bu düşmeler atonik, myoklonik veya tonik nöbetlere bağlı olabilir. Poligrafik çalışmalarda tonik ve myoklonik nöbetlerin sıklıkla düşmelere yol açtığı görülmüştür. Myoklonik nöbetler hastanın dengesini kaybetmesine neden olur ve myoklonik sıçramanın ardından gelen atoniyle hasta yere düşer. Hastaların az bir kısmında atonik nöbetler düşmelere yol açmaktadır. Fakat hastaların büyük bir çoğunluğunda poligrafik çalışmalar yapılmadığı için

düşmenin patogenezi anlaşılamamaktadır. Eğer düşmenin patogenezi belirlenmişse, nöbetin o kategori altında sınıflandırılması uygun olacaktır (23).

Hipomotor Nöbetler: Hipomotor nöbetler motor aktivitenin azaldığı ya da tümünden olmadığı nöbetlerdir. Bu tanımlama özellikle nöbet sırasında ya da sonrasında bilinç muayenesinin mümkün olmadığı yenidoğan, bebek ve ağır mental retardasyon olan hastalar için kullanılır (51).

Akinetik Nöbetler: Akinetik nöbetler, istemli hareketleri başlatamama veya devam ettirememe şeklinde görülür. Bu nedenle negatif kompleks motor nöbetler olarak da kabul edilir. Bu nöbetler büyük olasılıkla, mesial ve inferior frontal giruslarda yerleşmiş olan negatif motor alanların aktivasyonu sonucu gelişir. Bu tip nöbetler sırasında bilinç korunmuştur. Hastalar nöbet sırasında akinetik semptomları tarif edebilmelidir (20, 52).

Negatif Myoklonik Nöbetler: Epileptik negatif myoklonus olarak da adlandırılan negatif myoklonik nöbetler kısa süreli (30-400 milisaniye) kas atonilerinden oluşmaktadır. Klinik olarak sadece kasın inervasyonu sırasında görülür, yani hasta istirahat halindeyken görülmez. Jeneralize ve fokal negatif myoklonik nöbetler olabilmektedir. Poligrafik kayıtlar bu nöbetlerin sıklıkla santral bölgedeki epileptiform desajlardan sonra geliştiğini göstermektedir. Bu tip nöbetlerde epileptiform desajlara bağlı olarak kasın tonik aktivitesinde aniden kesilme kas atonilerine neden olmaktadır (53).

Afazik Nöbetler: Afazik nöbetler sırasında hasta konuşamaz ve çoğunlukla konuşulanları anlayamaz. Bu nöbetler büyük olasılıkla dominant

hemisferdeki kortikal lisan merkezinin epileptik aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır (20).

2.1.4.5. Paroksizmal Olaylar

Paroksizmal olaylar, gözlemcinin, ortaya çıkan “nöbet benzeri” olayların epileptik olduğuna inandıracak yeterli kanıt olmadığını düşündürecek epizodlardır. Eğer eş zamanlı EEG yapılabilmişse burada da iktal EEG paterni görülmemelidir. Bu sınıflama öncelikle semiyolojiye dayanmaktadır. Bununla birlikte bir epizodun epileptik olup olmadığına karar vermek için EEG kullanılabilir (20).

2.1.5. Lokalizasyonla İlişkili Nöbetlerin Klinik Özellikleri

2.1.5.1. Temporal Lob Epilepsisi

Temporal lob nöbetleri, genel olarak temporal lobtan kaynaklanan basit parsiyel nöbet, kompleks parsiyel nöbet ve sekonder jeneralize nöbetleri içermektedir.

Temporal lob epilepsisi, Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)’a göre iki alt gruba ayrılarak incelenmektedir:

1. Amigdala-hipokampal ve mezial temporal lob yapılarından kaynaklanan mezial temporal lob nöbetleri
2. Mezial temporal lob dışında kalan yapılardan kaynaklanan lateral (neokortikal) temporal lob nöbetleri

2.1.5.1.a. Meziyal Temporal Lob Epilepsisi (MTLE)

MTLE’nde auralar oldukça sık görülmektedir. Hastaların %90’ından fazlasında görülen bu auralar zaman zaman nöbetin tek bulgusu olabilir (54). En sık tariflenen aura epigastriumda yükselme hissidir (32). Amigdalanın etkilendiği durumlarda koku, anksiyete ve benzeri emosyonal auralar görülebilir (55). Deja vu, jamais vu ve otonom bulguların eşlik ettiği auralar da ortaya çıkabilir, fakat bu tip auralar daha çok lateral temporal lob nöbetlerinde görülmektedir (56).

MTLE’nin objektif bulguları da genellikle bilinç bozukluğu şeklinde görülmektedir. Sıklıkla donakalma, dalma ve pupiller dilatasyonla başlar. Nöbet bu aşamada kalabilir ya da ardından otomatizmalar gelişebilir. Dudak şapırdatma, çiğneme, yalanma, yutkunma ve diş gıcırdatma şeklindeki oroalimenter otomatizmalar MTLE’ye özgü olmamakla beraber oldukça karakteristiktir. Birşeyler toplama, aranma, çekiştirme şeklindeki el otomatizmaları da sıklıkla görülmektedir. Postiktal dönemde öksürme, burun silme olması neokortikal temporal lob nöbetlerinden çok MTLE’ye özgün bulunmuştur (57).

Hastaların %15-70’inde başlangıç yerinin karşı tarafında tonik veya distonik postür oluşur. Unilateral distonik postür lateralizan bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Kontrolateral distonik postüre ipsilateral otomatizmalar eşlik edebilir. Tek başına ipsilateral otomatizmaların distonik postür kadar lateralizan değeri yoktur. Ancak ikisinin birlikte ortaya çıkışı iyi bir lateralizan bulgu olarak değerlendirilir (58).

Baş ve/veya göz deviasyonu temporal nöbetlerde görülebilmektedir. Erken baş deviasyonu nöbet kaynağı ile aynı tarafta olabilirken, nöbetin daha geç

dönemlerinde özellikle sekonder jeneralizasyon öncesi görülen versif baş ve göz deviasyonu hemen her zaman kontralateraldir (57).

Nöbet sırasında konuşma arresti görülebilir fakat özgün bir bulgu değildir. Nöbet sırasında anlaşılabilen konuşma non-dominant hemisferle ilişkilidir (57).

2.1.5.1.b Lateral (Neokortikal) Temporal Lob Epilepsi (LTLE)

LTLE'leri tanımlamaya yönelik ıktal bulgular belirgin olmasa da yine de bazı özelliklerin varlığı yardımcı olabilir. Psişik, işitsel, vertijinöz ve kompleks görsel auralar sıklıkla lateral temporal bölgeden kaynaklanmaktadır. Otomatizmalar, kontrolateral distoni, baş hareketleri hiperventilasyon, postiktal öksürme gibi bulgular LTLE'de pek izlenmemektedir (57).

2.1.5.2. Frontal Lob Nöbetleri

Frontal lob nöbetlerinin son derece değişik klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Fakat bazı özellikleri nöbetlerin frontal bölgeden çıktığını ya da bu bölgeye yayıldığı düşündürebilir. Nöbetler genellikle kısa sürelidir. Aura belirsiz ya da yoktur. Postiktal konfuzyon eşlik etmez ya da kısa sürer. Nöbetler sık ve kümeler şeklindedir. Nöbetler gece görülme ve hızlı jeneralize olma eğilimindedir (59).

Frontal lob nöbetlerinde somatosensoryel, otonom, emosyonel ve bilişsel auralar olabilir. Motor belirtiler frontal lob nöbetlerinde sıkça görülmektedir. Bunlar farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Tonik, klonik, tonik-klonik motor belirtiler tek taraflı, tek ekstremitede (sadece yüzde olabilir), kollarda ya da

bacaklarda veya dört ekstremitede ortaya çıkabilir. Baş, gözler ve gövdede deviasyon olabilir. Asimetrik tonik postür sıklıkla görülür. Kol ve/veya bacaklarda ortaya çıkan aşırı hareketlilik, amaçsız atma, hoplama, pedal çevirme, kalça döndürme, tepinme şeklindeki hipermotor nöbetler izlenir. Frontal lob nöbetlerinde bilinç etkilenmesi çok değişken olabilmektedir. Bilincin korunmasına karşılık iletişim kaybının olması, bilincin değişken seviyelerde kapanması ya da etkilenmesine karşın iletişimin belirli düzeylerde devam etmesi olasıdır (60).

2.1.5.3. Parietal Lob Nöbetleri

Basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler görülür. Parietal loba özgü auralar tanımlanmıştır. En sık somatosensoryel aura görülmektedir. Bunu sırayla somatik illüzyon, vertijinöz, görsel illüzyon veya kompleks görsel halüsinasyonlar, lisan bozuklukları takip etmektedir (61,62). Motor belirtiler nöbetin yayılımına bağlı olarak ortaya çıkar. Tonik, klonik, postüral, hipermotor nöbetler görülür. Temporal lob yayılımına bağlı olarak tipik otomatizmalı temporal lob nöbeti ortaya çıkabilir (60).

2.1.5.4. Oksipital Lob Nöbetleri

Oksipital lob nöbetleri için görsel auralar oldukça tipiktir. Çeşitli tipte görsel halüsinasyonlar görülür. Bunlar genellikle kısa süreli ve ışık çakmaları gibi basit özellikte olabilir. Görme alanı defektleri, skotomlar, illüzyonlar, iktal körlük de görülebilir (63).

Genellikle auradan sonra gelişen semptomlar nöbetin yayılımıyla ilgilidir. Karşı oksipital kortekse, temporal ve frontal loba yayılabilir. Yayılım hızlı olduğunda oksipital semptomlar izlenmeyip, frontal ve temporal epilepsi semptomları görülebilir (64).

Oksipital lob nöbetlerinde en sık karşılaşılan motor semptom tonik göz deviasyonudur. Nistagmus, tekrarlayıcı göz kapatmalar veya hızlı göz kırptırmalar diğer okulomotor belirtilerdir. Bunlar nöbetin erken evrelerinde izlendiğinde oksipital başlangıcı düşündürür (63). Oksipital lob nöbetleri sonrası sıklıkla baş ağrısı görülmektedir (60).

2.2. SİRKADİYEN RİTİM

2.2.1. Biyolojik Ritimler

Canlıların biyolojik faaliyetlerinin düzenlenmesinde belirli bir ritmin gözlemlendiği çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Bu biyolojik ritimler, periyot, sıklık, büyüklük ve faz gibi özellikler gösteren, tekrarlayıcı olaylar olarak tanımlanır. Canlılardaki biyolojik ritimler genellikle çevre şartlarından döngüsel özellik gösterenlerle eşzamanlı olarak yürür. Eğer canlı dış ortamla ilişkili ise ve biyolojik ritimlerini dış dünyadan gelen uyarılarla düzenliyorsa böyle ritimlere bağlı “entrained” ritimler denir. Eğer canlı çevresel uyarılardan arındırılmış bir laboratuvar ortamında iç ritmini oluşturup sürdürebiliyorsa bu ritmlere de serbest “free-running” ritimler adı verilir (65,66).

Canlılar dış ortamdan aldığı bazı sinyalleri ritimlerin düzenlenmesi için bir işaret olarak kullanır. Canlı gece gündüz göstereceği davranışların düzenlenmesi

için ışık ve karanlığı bir çevresel ipucu olarak kullanır. Biyolojik ritimlerin düzenlenmesinde yer alan çevresel ipuçlarına “zeitgeber” (Almanca zeit=zaman geber=verici) veya “ritim verici” adı verilmektedir. Bu ritim verici faktörler arasında en önemlisi ışıktır. Yılın mevsimleri, ay dönümleri, güneşin durumu diğer ritim verici faktörler arasında sayılabilir (67).

Biyolojik ritimler döngü sürelerine göre 4 alt gruplara ayrılır (68):

1. Ultradian ritimler: Bir günde birden fazla döngüsü olan ritimlerdir. Kalp hızı, solunum sayısı, mide hareketleri, yeme, içme, idrar çıkarma ve dışkılama, REM/non-REM uyku dönemleri ultradiyen ritimler arasındadır.
2. Sirkadiyen ritimler: Yaklaşık bir gün süren ritimlerdir. İnsanların en belirgin sirkadiyen ritmi uyku ve uyanıklık döngüsüdür. Vücut ısı dalgalanmaları, kan basıncı, bazı hormonların salınımları da sirkadiyen bir ritim izler.
3. İnfradiyen ritimler: Döngü süresi haftalar veya aylar süren ritimlerdir. Kadınlardaki menstrual döngü ve erkeklerdeki 21-28 günlük testosteron salınım döngüsü yer alır.
4. Sirkannular ritimler: Yaklaşık bir yıllık ritimlerdir. İnsan ve memeli hayvan doğumları, hayvanların göç ve kış uyku döngüleri yer alır.

2.2.2. Sirkadiyen Ritim

Tek hücreli canlılardan, bitkilere, kuşlara ve insanlara kadar birçok organizma fizyolojilerini ve davranışlarını gece ve gündüz döngülerine göre senkronize eden endojen bir zamanlama sistemi geliştirmiştir. Bu sistem

sirkadiyen saat olarak bilinmektedir. Latince’de “circa” yaklaşık, “diem” bir gün anlamına gelmektedir.(69)

Sirkadiyen saatin iki temel özelliği bulunmaktadır (69):

1. Dış uyarılardan bağımsız olarak yaklaşık 24 saatlik bir periyotta salınım gösterebilen endojen bir ritmisitesi bulunmaktadır. Yani sirkadiyen ritimler çevresel değişimlere karşı organizmanın bir yanıtı değil, endojen olarak oluşturulan ritimlerdir. Çevresel uyarılar olmadığında veya canlı zıt özellikli çevresel koşullarda bırakıldığında da devam etmektedir (69).
2. Sirkadiyen ritim endojen olarak salınım göstermesine rağmen çevreden aldığı ışık, beslenme gibi bazı sinyalleri ritimlerin düzenlenmesinde işaret olarak kullanmakta ve ritmini oluşturmaktadır (69).

Örneğin çevresel uyarılar olmadığında sirkadiyen ritim oluşabilmekte fakat 24 saatten sapmalar gösterebilmektedir. Periyot yaklaşık 24.5 saat sürmektedir. Çevre şartlarının normal olduğu dönemlerde, ışık-karanlık uyarıları ile ise sirkadiyen ritim her gün 24 saate ayarlanmaktadır (70,71).

2.2.3. Sirkadiyen Ritmin Nörobiyolojisi

Sirkadiyen sistem üç temel bölümden oluşmaktadır (72). Bunlar:

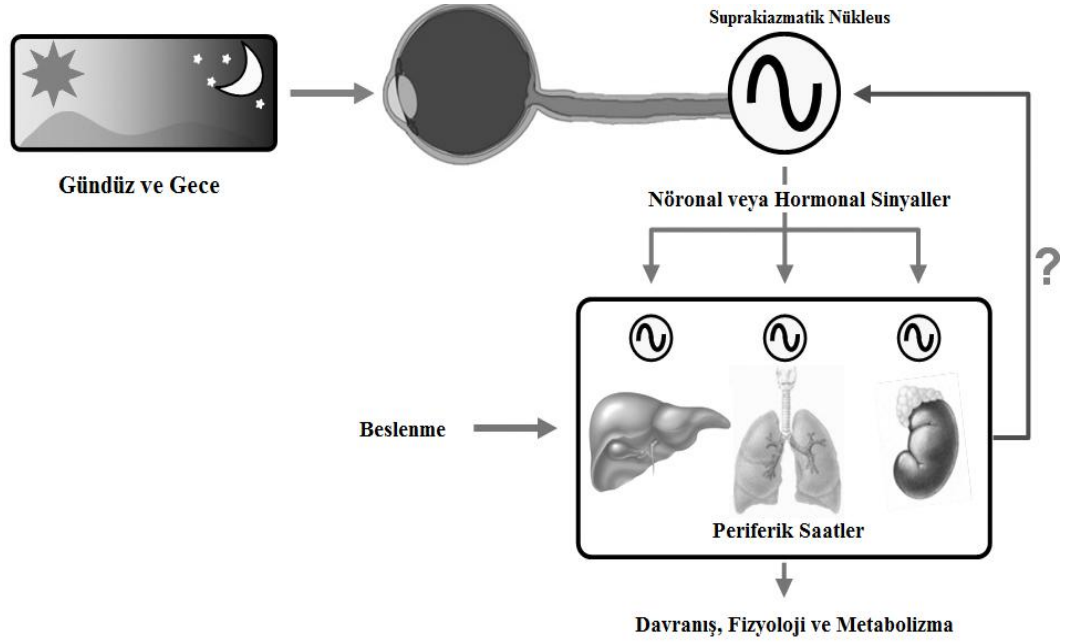
1. Bir ritim oluşturun (sirkadiyen osilatör)
2. Çevresel ritim verici ipuçlarını ritim oluşturunca ileten girdiler
3. Çeşitli fizyolojik ve davranışsal ritimleri oluşturan ve düzenleyen çıktılar

Ritim Oluşturucu: Suprakiasmatik nüklüs (SKN) organ düzeyinde sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde en önemli ritim oluşturunucudur. Santral sinir sisteminde üçüncü ventrikülün tabanında, optik kiazmanın üzerinde anterior hipotalamusta yer alır. Bir çift nükleustan oluşan SKN insanda yaklaşık 50.000 nörondan oluşmaktadır (73,74).

SKN'un sirkadiyen ritimin düzenlenmesinde ana ritim oluşturunucu olarak görev yaptığı yapılan çalışmalarda şu kanıtlarla gösterilmiştir:

- SKN lezyonlarında sirkadiyen ritim kaybolmaktadır (75)
- SKN lezyonu oluşturulan rodentlerde SKN transplantasyonu sonrası sirkadiyen ritmin yeniden oluşmaktadır (76)
- SKN transplantasyonu sonrası verici ritmine uyan bir ritmin oluşmaktadır (77)
- İn vitro ortamlarda da SKN'un sirkadiyen bir elektriksel ritme sahip olduğu görülmüştür (78)

Sirkadiyen ritim oluşturunucuların başlangıçta sadece SKN'da olduğu düşünülmekteydi fakat yapılan çalışmalarda periferik dokularda da birçok ritim oluşturunucular bulunduğu gösterildi. Periferik ritim oluşturunucular karaciğer, kalp, akciğer ve kas dokusunda yer almaktadır (79). Bu periferik ritim oluşturunucuların sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde doku veya organa spesifik rolleri olduğu bilinmektedir. SKN'dan farklı olarak periferik osilatörler direkt olarak ışıktan etkilenmezler. SKN'den gelen nöronal ve hormonal sinyal çıktıları ve beslenme gibi dış uyarılar periferik osilatörlerin sirkadiyen ritmisitesini kontrol eder (67).



67 numaralı referanstan alınmıştır.

Şekil 1. Sirkadiyen sistemin bölümleri

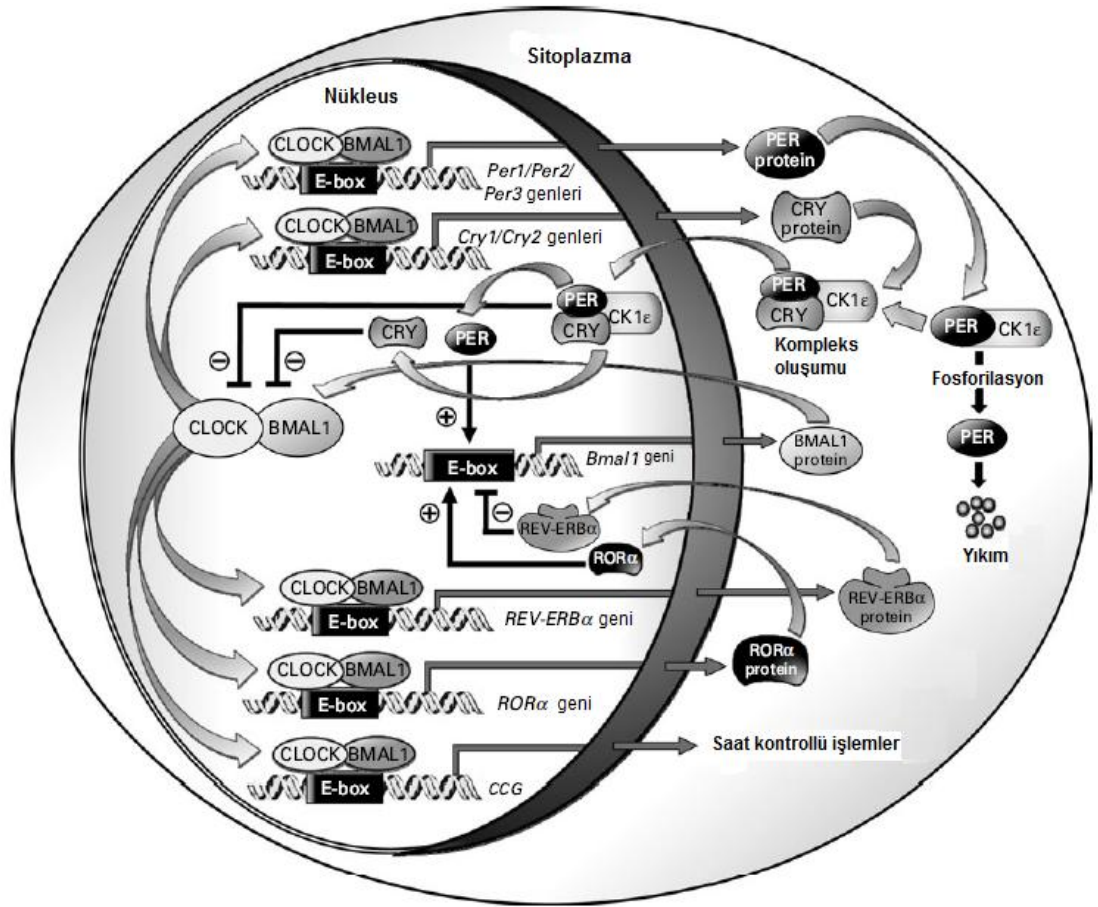
Biyolojik saatler üzerine yapılan çalışmalarda hücre düzeyinde ritim oluşturabilecek bir takım moleküler ve genetik mekanizmaların varlığı gösterilmiştir. Sirkadiyen ritmin oluşmasında altta yatan mekanizma bazı genlerin ekspresyonunda olan siklik değişikliklerdir. Bu genlere “saat genleri” adı verilmektedir. Ritimler bu birbirlerine bağımlı bir dizi saat genlerinin transkripsiyonel ve translasyonel döngülerle ekspresyonlarının düzenlenmesiyle oluşturulur (80).

Saat genleri temel olarak “circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK)” ve “brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like protein 1 (BMAL1)” olarak bilinen iki transkripsiyon faktöründen ve bunların hedefleri olan Period (Per 1, 2, ve 3), Cryptochrome (Cry 1 ve Cry 2) genlerinden

oluşmaktadır (81). CLOCK bir histon asetil transferaz olup BMAL 1 ile heterodimerize olduğunda aktive olur (82). CLOCK-BMAL1 dimeri PER 1, 2, 3 ve CRY 1, 2 saat genlerinin E-box element bölgesine bağlanarak genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Sitoplazmada sentezlenen PER ve CRY proteinleri çekirdeğe girmeden önce birleşir. Çekirdekte CLOCK/BMAL1 aktivitesini inhibe eder ve böylece kendi ekspresyonlarını inhibe etmiş olurlar (negatif feedback). PER proteinleri sitoplazmada biriktiklerinde bir protein kinaz olan “casein kinase 1 epsilon (CK ϵ 1)” tarafından fosforile edilir. Fosforilasyon sonrasında unstabl hale gelen PER proteinleri sitoplazmada yıkılır. Diğer bir taraftan CRY proteinlerinin sitoplazmada birikmesi stabl CK ϵ 1-PER-CRY komplekslerinin oluşmasını ve sonrasında çekirdeğe girmesini sağlar. Aynı zamanda PER proteinleri BMAL1’in transkripsiyonunu ilerletmek için pozitif yönde hareket ederler. BMAL1, CLOCK-BMAL1 heterodimerizasyonunu sağlayarak döngünün yeniden başlamasını sağlar (80).

Bu seri olaylar saat genlerinin yaklaşık 24 saatlik bir periyotta ritmik bir paternde ekspresyonunu sağlar. Tipik olarak CLOCK ve BMAL1 sabah saatlerinde dimerize olur. Ardından PER ve CRY genlerinin transkripsiyonu öğle saatlerinde pik yapar. CLOCK-BMAL1 komplekslerini inhibe ederek PER ve CRY ekspresyonunun azaltır. Sonunda PER ve CRY düzeyleri çok düşer, ardından CLOCK ve BMAL1 kompleks oluşturmaya başlar ve siklus tekrar başlar. BMAL1’in ekspresyonu transkripsiyon faktör “reverse erythroblastosis virus a (REV-ERBa)” tarafından negatif olarak, “retinoic acid receptor-related orphan receptor a (RORa)” tarafından pozitif olarak regüle edilir. Bu birbiri ile

kilitlenmiş pozitif ve negatif transkripsiyon-translasyon “feedback” döngüleri metabolik olaylarda anahtar rol oynayan birçok saat kontrollü genleri düzenler (80).



(80 numaralı referansdan alınmıştır.)

Şekil 2. Suprakiazmatik nükleus ve periferik dokulardaki sirkadiyen saatlerin düzenlenmesindeki moleküler ve genetik mekanizmalar

Çevresel Girdiler: Canlılar ritimlerini çevre şartlarına göre düzenleyebilmek için dış verilere ihtiyaç duyarlar. Bu veriler fotik ve fotik olmayan sinyaller olabilir.

Işık ana sirkadiyen ritim oluşturunca olan SKN için en güçlü “ zeitgeber” yani ritim vericidir (83,84). Memelilerde retinadan SKN’a direkt bir bağlantı olduğu 1970’lerde gösterilmiştir (85). Işık retinadaki fotosensitif retinal ganglion hücreleri (fotopigment melanopsin içerir) tarafından algılanıp retinohipotalamik yol adı verilen bir sinir demetiyle SKN’a ulaştırılır (86,87). Ayrıca SKN retinohipotalamik yol dışında indirekt olarak da ışık uyarısını alabilmektedir. Işık bilgisi optik sinirden lifler aracılığıyla genikulat çekirdeklere oradan da genikulohipotalamik yolla SKN’a iletilir. Suprakiazmatik nükleus aynı zamanda pretektumdan, raphe ve paraventriküler nükleustan da uzantılar almaktadır (88, 89).

Sirkadyen ritim yemek, egzersiz, yatış-kalkış zamanları ve sosyal ilişkilerin planlandığı saatler gibi ışık dışındaki belirleyiciler tarafından da düzenlenir. Bu ritim düzenleyicilere genel olarak sosyal ritim vericiler (social zeitgeber) adı verilir (90).

Çıktılar: Uyku-uyanıklık döngüsü, santral vücut sıcaklığı, kan basıncı, melatonin ve kortizol gibi birçok hormonun sentezi ve salınımı gibi çeşitli fizyolojik ve psikolojik olayların sirkadiyen ritmi SKN tarafından sağlanır (91). Suprakiazmatik nükleus bu sirkadiyen ritimleri endokrin ve nöronal yollar aracılığıyla düzenler. Sirkadiyen kontrol altında olan hormonal sistemler arasında melatonin, hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı, hipotalamik-pitüiter-tiroid aksı ve epinefrin yer alır (92). Suprakiazmatik nükleusdan otonom sinir sistemi aracılığıyla kalp, böbrekler, adrenal korteks, karaciğer, pankreas, dalak ve yağ dokusuna multisinaptik uzantılar gösterilmiştir (93-98).

SKN beyinde pineal bez, talamus ve limbik sistem ile bağlantılıdır. Bu şekilde epileptik ağ içerisinde yer alan önemli bölgelerle bağlantısı bulunmaktadır. Bu durum epilepsi hastalarındaki farklı nöbet tipleri ve lokalizasyonların duyarlılık ve uyarılmasındaki sirkadiyen değişiklikleri açıklayabilir (99).

2.2.4. Sirkadiyen Sistemde Yer Alan Nöromediatörler

2.2.4.1. Melatonin

Suprakiazmatik nükleusta çıkan en önemli nöral yolak paraventriküler nükleus aracılığıyla pineal beze gider (100, 101). Melatonin bir pineal hormondur ve uykunun başlatılmasında suprakiazmatik nükleus ile ilişkili mekanizmalarda görev alır. Melatonin salgılanması bireyin alışkanlık haline gelen yatış saatlerinden yaklaşık 2 saat önce akşam uykululuğu ile eş zamanlı olarak artmaya başlar (102). Uyanıklıktan uykuya geçiş ile melatoninin gece yükseliş anı birliktelik gösterir. Melatonin suprakiazmatik nükleusdaki gamma-aminobütirik asit (GABA’erjik) mekanizmaları aktive ederek suprakiazmatik nükleusun uyarılmasını engelleyerek uykunun başlamasına yardımcı olur (103).

Melatonin epilepsi ve nöbetlerle ilgili olarak en yoğun çalışılan hormondur. Çeşitli hayvan modellerinde melatoninin beyin eksitabilitesini baskıladığı ve nöbetleri önlediği gösterilmiştir (104, 105). İnsanlarda da melatoninin epilepsi üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Epilepsili hastalarda melatonin tedavisinin nöbetleri azalttığı gösterilmiştir (106-109). Fakat bazı çalışmalarda melatoninin belirgin bir etkisinin bulunmadığı hatta

özellikle yüksek dozlarda prokonvülsan etki gösterdiği görülmüştür (110-112). Prokonvülzan etkisinin dopaminerjik aktiviteyi inhibe ederek gösterdiği düşünülmüştür. Bu etki nöbetlerin kortikal lokalizasyonu ile ilgili olabilir. Rodentlerde karanlıkta melatonin reseptörlerinin nöktürnal aktivasyonunu hipokampal GABA_A reseptörlerini baskılanması gece daha uyarılabilir bir temporal lob oluşumuna neden olabilir (99, 113).

2.2.4.2. Adenosin

Adenosin GABA'nın nöranal eksitabilitesinin modülasyonunda görev alır. Uzun süreli uyanıklıkta adenosin trifosfatın kullanımına bağlı olarak beyinde adenosin seviyesi artmaktadır. Adenosin yüksekliği beyin azalmış enerji seviyesinin bir sinyalidir (114). Adenosin aynı zamanda endojen bir antikonvülzandır. Aktivitesi büyük oranda metabolize eden enzim olan adenosin kinaz tarafından düzenlenir. Adenosin kinaz proepileptojenik etkinlik göstermektedir (115). Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemlerinde adenosin seviyesinde bir düşme görülür, bu düşme nöbetlerin uykuda daha sık olmasının muhtemel bir açıklaması olabilir. Gelecekte bu tip nöbetlerin adenosin agonistleri veya adenosin kinaz antagonistleri ile tedavi edilmesi yeni bir tedavi yaklaşımı sağlayabilir (99,116).

2.2.4.3. Serotonin

Serotonin santral ve periferik sinir sisteminde bulunan önemli bir monoamin nörotransmitterdir. Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde de

görev aldığı bilinmektedir. Serotoninin yüksek düzeyleri uyanıklıkla, düşük düzeyleri ile uyku ile ilişkilidir (117). Serotonin aynı zamanda melatoninin prekürsürüdür. Yapılan çalışmalarda serotoninin artmasının antikonvülzan etki gösterdiği bildirilmiştir (118).

2.2.4.4. Kortizol

Kortizol adrenal korteks tarafından üretilen kortikosteroid bir hormondur. Kortizolün salgılanması son derece ritmik bir şekilde olur. Gün boyunca seviyesi azalmakta, gecenin ilk yarısında sabit seyretmekte ve gecenin ikinci yarısında keskin bir artış göstermektedir. Muhtemelen uyanıklığa hazırlanmayı destekleyebilmek için özellikle sabahın erken saatlerinde (uyanmadan yaklaşık 2 saat önce) ve uyandıktan hemen sonra maksimum düzeydedir (119). Birçok çalışmada kortizol düzeylerinin nöbet sonrası yükseldiği gösterilmiştir (120-122). Fakat gösterilmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (123).

2.2.4.5. Diğer Hormonlar

Sirkadiyen ritimde salgılanan ve epilepsi ile ilgisi olan birkaç hormon daha vardır fakat bunlar içinde en önemlileri büyüme hormonu ve prolaktindir. Büyüme hormonu her gün birkaç büyük salınım şeklinde salgılanır. Büyüme hormonunun JTK ve kompleks parsiyel nöbetler sonrası yükseldiğine ait çalışmalar çelişkilidir (120, 121). Prolaktin salgılanması hem sirkadiyen ritim hem de ovulatuvar siklusla ilgilidir. Kompleks parsiyel nöbetler ve JTK nöbetler sonrasında gece prolaktin düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir

(124). Bu nedenle, prolaktin seviyesinin epileptik ve psikojenik nöbetleri ayırmada bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (125).

2.2.5. Epilepsi ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Hayvan çalışmalarında çeşitli epilepsi modellerinde nöbetlerin diurnal paterni gösterilmiştir. Limbik epilepsili kemirgenlerde yapılan bir çalışmada spontan nöbetlerin hayvanların ışığa maruz bırakıldıkları dönemde karanlık dönemlere göre daha sık olduğu gösterilmiştir (126, 127). Devamlı EEG kaydının alındığı epileptik farelerde yapılan farklı bir çalışmada hayvanlar önce 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüne (bağımlı sirkadiyen ritim) alınmış ardından da sürekli karanlığa (serbest sirkadiyen ritim) maruz bırakılmış. Hayvanların istatistiksel olarak ışığa maruz kaldığı dönemlerde yaklaşık iki kat daha fazla nöbet geçirdiği gözlenmiştir. Hayvanlar daha sonra sürekli karanlığa alınmış, bu dönemde de nöbetlerin aydınlık-karanlık dönemi ile aynı patternde olduğu görülmüş. Bu bulgu limbik epilepsili farelerde spontan nöbetlerin endojen bir sirkadiyen paterni izlediğini göstermiştir (128).

İnsanlarda da nöbetlerin bir periodisite gösterdiği bilinmektedir. Bir yüzyıl önce Gowers nöbetleri oluşlarına göre diurnal, noktürnal ve diffüz olarak sınıflandırmıştır (3). Daha sonra yapılan çalışmalarda hem bu bulgular doğrulanmış hem de yeni bilgiler eklenmiştir. Örneğin otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisinde nöbetlerin gece daha sık, juvenil myoklonik epilepsilerde ise myoklonik nöbetlerin özellikle sabah uyandıktan sonra olduğu görülmüştür (129, 130).

İnsanlarda nöbetlerin 24 saatlik dağılımını inceleyen daha ayrıntılı çalışmalar bulunmaktadır. Nöbet günlüğü temel alınarak yapılan, temporal ve parietal kaynaklı nöbetleri olan bir olgu sunumunda 5 yıllık izlem sonunda nöbetlerin (1009 nöbet) gün içinde rastgele bir dağılım göstermediği görülmüş, temporal lob nöbetlerinin pik insidansının saat 12:10, parietal lob nöbetlerinin ise 02:50 olduğu bulunmuştur (131). Literatürdeki diğer yayınlar uzun süreli EEG monitorizasyonu yapılan hastalarda retrospektif olarak yapılmıştır. İlk yayınlarda erişkin hastalar yer alırken daha sonra çocuk hastalar da çalışmalara dahil edilmiştir. Çalışmalarda epileptojenik alanının nöbetin kronobiyolojik patternini belirlediği öne sürülmüştür. 26 erişkin hastanın (90 nöbet) yer aldığı Pavlova ve arkadaşlarının çalışmasında temporal lob nöbetlerinin 15:00-19:00 arasında, ekstraparietal lob nöbetlerinin 19:00-23:00 arasında pik yaptığını gösterilmiştir (132). Durazzo ve arkadaşlarının çalışmasında (131 hasta/ 669 nöbet) frontol lob nöbetlerinin sabah erken saatlerde olduğu, mezial temporal lob nöbetlerinin ise sabah ve geç öğleden sonra olmak üzere bimodal dağılım gösterdiği saptanmıştır (133). Çocuk ve erişkinleri içeren başka bir çalışmada da yine temporal lob nöbetlerinin sabah erken saatlerde, extra temporal nöbetlerin de öğleden önce pik yaptığı bildirilmiştir (134). Jeneralize nöbetlerin sirkadiyen dağılımına bakıldığında ise sıklıkla sabah 06:00-12:00 arasında ve genellikle uyanıklıkta görüldüğü izlenmiştir (6).

Literatürde nöbet semiyolojisi ile sirkadiyen ritim arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Hofstra ve arkadaşlarının 1981 ILEA sınıflamasını temel alarak yaptıkları çalışmada kompleks parsiyel nöbetlerin

11:00-17:00 ve 23:00-05:00 saatleri arasında pik yaptığı, parsiyel tonik nöbetlerin ise gece yarısı ve sabah erken saatlerde görüldüğü bildirilmiştir (5). Loddenkemper ve arkadaşlarının çalışmasında 225 çocuk hasta ve 1008 nöbet değerlendirilmiş, aura, jelaistik, dialeptik, atonik, hipomotor, myoklonik nöbet ve epileptik spazmların daha çok uyanıklıkta, tonik, tonik-klonik, otomotor, hipermotor nöbetlerin uykuda geçirildiği, klonik, atonik, myoklonik ve hipomotor nöbetlerin gündüz saatlerine, hipermotor ve otomotor nöbetlerin sıklıkla gece saatlerine dağıldığı görülmüştür (7,99).

2.2.6. Sirkadiyen Ritmin Epilepsi Tanı ve Tedavisinde Yeri

Yakın gelecekte nöbetlerin sirkadiyen paterninin tanısı ve tedavi amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir. Sirkadiyen patternler potansiyel nöbet odağının ve altta yatan epileptik sendromun tespitine yardımcı olabilir. Sirkadiyen ritmisite aynı zamanda kronoterapide, bireysel antiepileptik doz şemalarının oluşturulmasında, epilepside hormon tedavisinin planlanmasında katkı sağlayabilir. Bunlara ek olarak ışık tedavisinden faydalanılarak sirkadiyen ritim düzenlenip nöbet sıklığı azaltılabilir (99).

Nöbet genleri ile epilepsi genleri arasında ilişki ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu konuda elde edilecek yeni bilgiler nöbetlerin rastgele olmayan bu sirkadiyen dağılımlarını anlamaya yardımcı olabilir (99).

2.2.6.1. Tanısal Amaçlı Kullanımı

Nöbetin zamanlaması altta yatan epileptik odak ve/veya sendrom açısından ek bilgiler verebilir. Örneğin frontal lob nöbetleri geceleri kümeler şeklinde olmaktadır. Yine bu yaklaşım spesifik semiyolojik nöbet tipleri ve klinik semiyolojik bulgular açısından da tanısal önem taşıyabilir. Farklı nöbet tiplerinin gündüz/gece paternleri ve uyku-uyanıklık dönemler ile ilişkisi özellikle magnetik rezonans incelemede lezyonu olmayan dirençli epilepsi hastalarının cerrahi öncesi video-EEG monitorizasyon döneminde epileptik alanın belirlenmesine yardımcı olabilir (99).

2.2.6.2. Tedavide kullanımı

Kronofarmakoloji: Antiepileptik tedavinin etkinliğinde nöronal uyarılabilirlikteki farklılıklar yanında ilaçların kronobiyojileri de rol oynamaktadır. İlaçların emilim, vücutta dağılım, metabolizmaları ve atılımları gibi farmakokinetik özellikleri ve farmakodinamiklerindeki kronolojik değişiklikler göstermektedir (72). Sıçanlarda valproik asitin toksisite ve embriyotoksitesinin sirkadiyen paterni izlediği görülmüştür (135). Ayrıca yerleştirilen minipompalarla farelerde sabit hızda subkutan valproik asit uygulamasının ardından valproik asit düzeylerinin ve kleransının sirkadian bir ritim izlediği saptanmıştır (136).

Kişisel Antiepileptik İlaç Dozlarının Düzenlenmesi: Kronobiyolojik değişikliklere göre ilaç tedavisinin düzenlenmesi özellikle kanser hastalarında

kullanılmaktadır. Bu şekilde düzenlenen tedavi hem ilacın etkinliğini arttırmakta hem de ilaç toksisitesini azaltmaktadır.

Günümüzde epilepsi hastalarındaki kronoterapi ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Spesifik olarak gece ve sabah erken saatlerde nöbetleri olan çocukların alındığı bir çalışmada antiepileptik ilaçların gece tek ve yüksek doz olarak verilmesiyle %64.7'sinde tam, %88.2'sinde %50'den fazla azalma olduğu görülmüştür (137). Benzer şekilde yavaş uykuda elektriksel status epileptikus bozukluğu olan hastalarda tedavinin gece verilecek şekilde düzenlenmesi diken dalga indeksinde düzelme sağlamıştır (138).

Gelecekte epilepsi tedavisi stratejileri bireysel nöbet tahmin algoritmalarına göre düzenlenecektir. Her hasta için geçerli olan günde iki veya üç kere olan tedavi uygulaması bırakılacaktır. Hastaların nöbet patternleri (uyku/uyanıklık ve sirkadiyen paterni) belirlenecek ve hastanın antiepileptik tedavisi bu paternlere göre bireysel olarak düzenlenecektir. Gelecekte geliştirilecek ilaç infüzyon pompaları veya modifiye kontrollü salınan ilaç formülleriyle nöbetin sirkadiyen ritmine uygun ilaç salınımı sağlanacak, özellikle hastanın nöbete yatkınlık gösterdiği dönemlerde yüksek ilaç kan düzeyi sağlanması kolaylaşacaktır (99).

Işık en güçlü ritim düzenleyicidir. Uygun zamanlamayla düzenlenmiş bir ışık tedavisi sirkadiyen ritmi ve uyku-uyanıklık döngüsünü normalleştirme potansiyeline sahiptir. Yapılan bir çalışmada yataklı bir epilepsi merkezinde 363 günlük bir süreçte hastaların 1715 nöbeti değerlendirildiğinde kompleks parsiyel nöbetlerin açık güneşli günlerde, havanın kapalı olduğu günlere oranla daha az

olduğu görölmüştür (139). Erişkin epilepsili hastalarda ışık tedavisi ile ilgili yürütölmekte olan bir çalışma (Clinical Trial of Light Therapy for Epilepsy) bulunmaktadır (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Video-EEG Monitorizasyon Ünitesinde yapıldı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı.

Video-EEG Monitorizasyon Ünitesinde 1 Ocak 2007-31 Aralık 2011 yılları arasında yatırılarak izlenen 18 yaş altı çocuk hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. 24 saatten uzun süreli monitorize edilen ve monitorizasyon süresince klinikoelektrografik olarak nöbeti gözlenenler (klinik nöbet semptomları videoda görülen ve eş zamanlı iktal EEG aktivitesi izlenen hastalar) çalışmaya dahil edildi. Epileptik nöbeti gözlenmeyen hastalar ve subklinik nöbetler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların nöbet sıklığı ve status öyküsü gibi klinik özellikleri değerlendirilerek bazı hastaların antiepileptik ilaç dozları azaltıldı ve gerekli olduğunda hastalara uyku deprivasyonu uygulandı. Hastaların uyuma ve uyanma saatleri kendi isteklerine bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar video-EEG monitorizasyon ünitesinde 1-7 gün arasında yatırılarak izlenmişti. Yüzeysel elektrodlar uluslararası 10–20 elektrot yerleştirme sistemine göre bağlanmış ve ek olarak anterior temporal elektrotlar da yerleştirilmişti. Telefactor ve Grass monitorizasyon sistemleri kullanılmıştı. Video kayıtları elektrografik kayıtlar ile eş zamanlı şekilde dijital kapalı devre video kameralarla yapılmıştı. Video görüntüleri gündüz ve geceyi içerecek şekilde sürekli olarak alınmış ve tüm EEG ve video kayıtları

kaydedilmişti. Hastanın video ve EEG kayıtlarının yorumlanmasırdan ardından önemli veriler kaydedilerek arşivlenmişti.

Hastaların retrospektif olarak, dosyaları, nöbet sırasındaki video ve EEG kayıtları incelendi. Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, epilepsi başlama yaşları, epilepsi süreleri, monitorizasyon süreleri, monitorizasyon süresince geçirdikleri nöbet sayıları, kullandıkları antiepileptik tedaviler, etyolojileri ve beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları kaydedildi.

Hastaların video ve EEG kayıtları tekrar değerdendirilerek, nöbet oluş saatleri, nöbet sırasındaki uyku-uyanıklık durumları, gündüz (06:00-18:00) veya gece (18:00-06:00) oluş durumu, nöbetin ilk semiyolojisi, iktal EEG kayıtlarına göre nöbet lokalizasyonu kaydedildi. Nöbetler semiyolojik nöbet sınıflamasına ve nöbetin iktal lokalizasyonuna göre gruplandırıldı. Monitorizasyon sırasında çok nöbeti olan hastalarda belirli bir grup nöbetin sayı olarak fazla eklenmesiyle sonuçları çarpıtma riski göz önünde bulundurularak 10 ve daha az nöbeti olan hastaların tüm nöbetleri çalışmaya dahil edilirken, 10'dan fazla nöbet geçiren hastalarda rastgele seçilen 10 nöbet alındı. Nöbetlerin gün içinde dağılımlarını daha sistematik olarak inceleyebilmek için, 24 saat 3 saatlik zaman dilimlerine (00:00-03:00, 03:00-06:00, 06:00-09:00, 09:00-12:00, 12:00-15:00, 15:00-18:00, 18:00-21:00, 21:00-24:00) bölünerek değerdendirildi.

İstatistiksel değerdendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Nöbetlerin uyku-uyanıklık, gece-gündüz ve saat dilimleri içindeki dağılımları homojenite analizi kullanılarak değerdendirildi. Rastgele dağılım olduğunda beklenen ve

Çalışmada gözlenen değerler arasındaki ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

$P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların Özellikleri:

Toplam 170 hasta ve 909 nöbet çalışmada incelendi. Hastaların 105'i (%61.8) erkek, 65'i (%38.2) kızdı. Yaş ortalaması 11.4 ± 4.1 yıl (min 2,7 maks18 yıl) idi. Nöbet başlama yaşı 5.2 ± 4.1 yıl (min 1 ay maks 15.5 yaş) , epilepsi süresi 6.1 ± 3.9 yıl (min 1 ay maks 16.5 yıl) olarak saptandı. Hastalar ortalama 3.6 ± 1.5 gün (1-7 gün) video-EEG monitorizasyon ünitesinde yatırılarak izlendi. Hasta başına düşen değerlendirilen nöbet sayısı 1-10 nöbet (ortalama 5.3 ± 3.4) arasında değişmekteydi (Tablo 4).

Hastaların 6 sı (%3.5) ilaç kullanmıyorken 27'si (%15.9) bir, 75'i (%44.1) iki, 47'si (%27.6) üç, 15'i (%8.9) 4 ve daha fazla antiepileptik ilaç kullanmaktaydı (Tablo 4).

Etyolojiye göre değerlendirildiğinde 3 hasta (%1.8) idiopatik, 78 hasta (%45.9) semptomatik, 89 hasta (%52.4) olası semptomatik/kriptojenik grupta yer aldı (Tablo 4). Hastaların %2'inde spesifik bir epileptik sendrom mevcuttu. Bunlar 15 hastada Lennox-gastaut sendromu, 3 hasta sentrotemporal dikenli çocukluk çağı epilepsisiydi.

Epileptik nöbetin lokalizasyonuna göre hastalar değerlendirildiğinde 34 hastada (%20) jeneralize, 37 hasta (%21.8) temporal, 23 hasta (%13.5) frontal, 9 hasta (%5.3) oksipital, 3 hasta (%1.8) parietal lobdan köken almaktaydı. Nöbeti tek bir lobdan başlamayıp çoklu loblardan köken alan 64 hasta (%37.6) multilobar başlangıçlı olarak değerlendirildi (Tablo 4).

Hastaların beyin görüntülemeleri değerlendirildiğinde 78 hastanın (%45.9) beyin MRG'si normal, 60 hastanın (%35.3) anormaldi. 32 hastanın (%18.8) beyin MRG'si yoktu (Tablo 4). Beyin MRG'deki anormallikler 8 hastada ensefalomalazi, 14 hastada tumor, 12 hastada kortikal displazi, 10 hastada hipokampal skleroz, 7 hastada tuberoskleroz, 4 hastada atrofi, 5 hastada gliotik değişiklikler ve myelinizasyonda gerilik idi.

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

Hastaların özellikleri	Değerler
Toplam hasta sayısı	170
Kız/Erkek sayısı (%)	105/65 (61.8/38.2)
Yaş ortalaması ort ± SD	11.4 ± 4.1 yıl
Nöbet başlama yaşı ort ± SD	5.2 ± 4.1 yıl
Epilepsi süresi ort ± SD	6.1 ± 3.9 yıl
Monitorizasyon süresi ort ± SD	3.6 ± 1.5 gün
Hasta başına düşen nöbet sayısı ort ± SD	5.3 ± 3.4 nöbet
Antiepileptik ilaç kullanımı ort ± SD	2.5 ± 1.1 ilaç
- ilaç kullanmayan (%)	6 hasta (3.5)
- Bir ilaç	27 hasta (15.9)
- İki ilaç	75 hasta (44.1)
- Üç ilaç	47 hasta (27.6)
- Dört ve daha fazla ilaç	15 hasta (8.9)
Etyoloji	
- İdiopatik (%)	3 hasta (1.8)
- Semptomatik (%)	78 hasta (45.9)
- Olası semptomatik/kriptojenik (%)	89 hasta (52.4)
Nöbet lokalizasyonu	
- Jeneralize (%)	34 hasta (20)
- Temporal (%)	37 hasta (21.8)
- Frontal (%)	23 hasta (13.5)
- Oksipital (%)	9 hasta (5.3)
- Parietal (%)	3 hasta (1.8)
- Multilobar (%)	64 hasta (37.6)
Beyin MRG bulguları	
- Normal beyin MRG (%)	78 hasta (45.9)
- Anormal beyin MRG bulgusu	60 hasta (35.3)
- Beyin MRG olmayan	32 hasta (18.8)

Nöbetlerin Özellikleri:

Hastaların toplam 909 nöbeti incelenerek çalışmaya alındı. Nöbetler semiyolojilerine ve lokalizasyonlarına göre gruplandırılarak değerlendirildi. Semiyolojilerine göre sınıflandırıldığında nöbetlerin büyük bir kısmını aura (%24.8), tonik (%20.1) ve dialeptik (%14.0) nöbetler oluşturmaktaydı. Nöbetlerin semiyolojilerine göre dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 5’de verilmiştir.

Nöbetler lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde 234 nöbet (%25.7) jeneralize, 163 nöbet (%17.9) temporal, 123 nöbet (%13.5) frontal, 52 nöbet (%5.7) oksipital, 20 nöbet (%2.2) parietal, 294 nöbet (%34.9) multilobar başlangıçlı olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5. Nöbetlerin özellikleri

Nöbetlerin Özellikleri	Sayı (%)
Nöbet semiyolojisi	
• Aura	215 (23.7)
• Tonik	183 (20.1)
• Dialeptik	127 (14.0)
• Epileptik spazm	67 (7.4)
• Klonik	57 (6.3)
• Myoklonik	50 (5.5)
• Hipermotor	48 (5.3)
• Hipomotor	47 (5.2)
• Otomotor	31 (3.4)
• Versiv	29 (3.2)
• Atonik	45 (5.0)
• Tonik-klonik	9 (1.0)
• Jelastik	1 (0.1)
Nöbet lokalizasyonu	
• Jeneralize	234 (25.7)
• Temporal	163 (17.9)
• Frontal	123 (13.5)
• Parietal	20 (2.2)
• Oksipital	52 (5.7)
• Multilobar	317 (34.9)

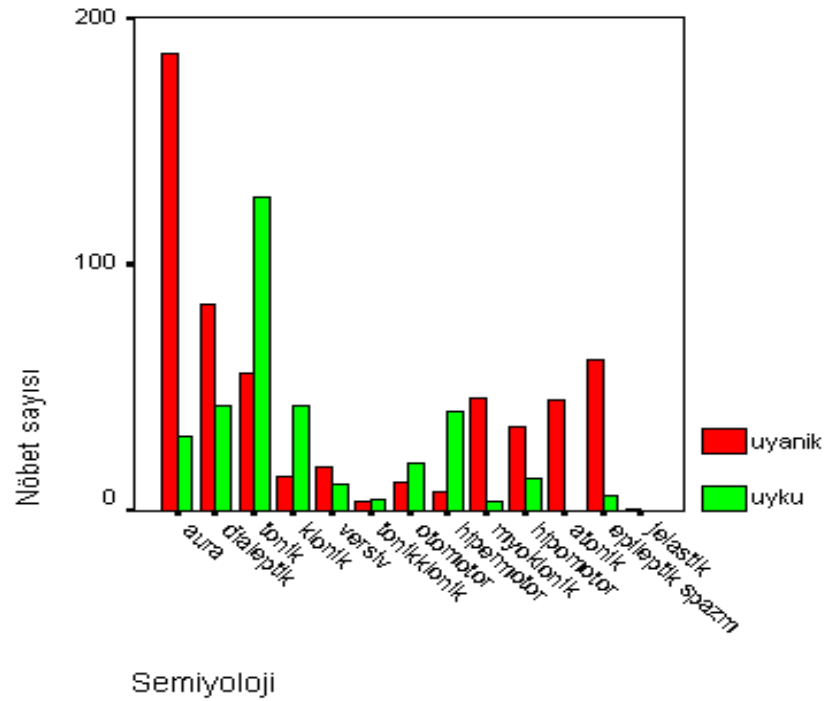
Semiyolojilerine göre gruplandırılan nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık, gece-gündüz ve gün içi dağılımları:

Tüm nöbetlerin 568'i (%62.5) uyanıklıkta, 341'i (%37.5) gece olmuştur. Auralar, dialeptik, myoklonik, hipomotor nöbetler ve epileptik spazmlar daha çok uyanıklıkta görülürken, tonik, klonik, hipermotor nöbetler daha çok uykuda görülmüştür. Tüm atonik nöbetler uyanıkta görülmüş fakat hiç uykuda görülmediği için istatistiksel analiz uygulanamamıştır. Tüm nöbetler içinde sadece bir tane jelastik nöbet izlenmiş, bu nöbet de uyanıklıkta olmuştur. Versiv, tonik-klonik, otomotor nöbetlerde uyku ve uyanıklıkta bir fark saptanamamıştır. Nöbet sayıları ve p değerleri ayrıntılı olarak Tablo 6'da verilmiştir. Semiyolojik nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir.

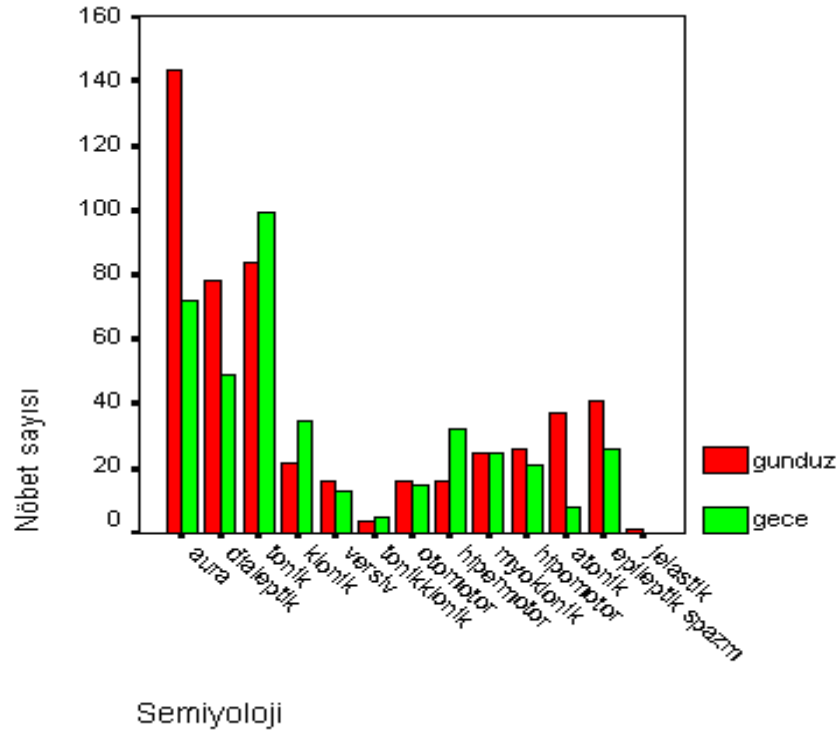
Tüm nöbetlerin 509'u (%56) gündüz saatlerinde (06:00-18:00) görülürken, 400 tanesi (%44) gece saatlerinde (18:00-06:00) olmuştur. Auralar, dialeptik, atonik nöbetler ve epileptik spazmlar gündüz saatlerinde görülürken, hipermotor nöbetler gece saatlerinde görülmüştür. Tonik, klonik, versiv, tonik-klonik, otomotor, myoklonik, hipomotor nöbetler arasında gece-gündüz saatler arasında farklılık izlenmemiştir. Tüm nöbetler içinde sadece bir tane gözlenen jelastik nöbet gündüz saatlerinde olmuştur. Nöbet sayıları ve p değerleri ayrıntılı olarak Tablo 6'da verilmiştir. Semiyolojik nöbet tiplerinin gece-gündüz dağılımları Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Semiyolojik nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık ve gece-gündüz dağılımları

Semiyoloji	Uyanıklık	Uyku	<i>p</i>	Gündüz	Gece	<i>P</i>
Aura	185	30	< 0.001	143	72	< 0.001
Dialeptik	84	43	< 0.001	78	49	< 0.05
Tonik	56	127	< 0.001	84	99	>0.05
Klonik	14	43	< 0.001	22	35	>0.05
Versiv	18	11	>0.05	16	13	>0.05
Tonik-klonik	4	5	>0.05	4	5	>0.05
Otomotor	12	19	>0.05	16	15	>0.05
Hipermotor	8	40	< 0.001	16	32	< 0.05
Myoklonik	46	4	< 0.001	25	25	>0.05
Hipomotor	34	13	< 0.05	26	21	>0.05
Atonik	45	0	-	37	8	< 0.001
Epileptik Spazm	61	6	< 0.001	41	26	< 0.05
Jelastik	1	0	-	1	0	-



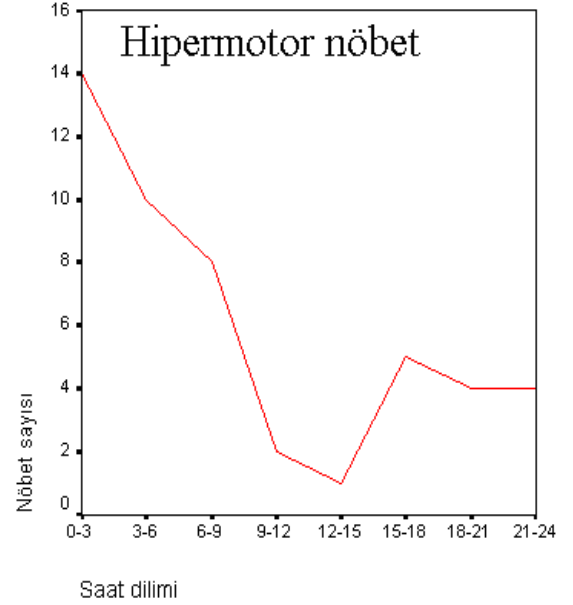
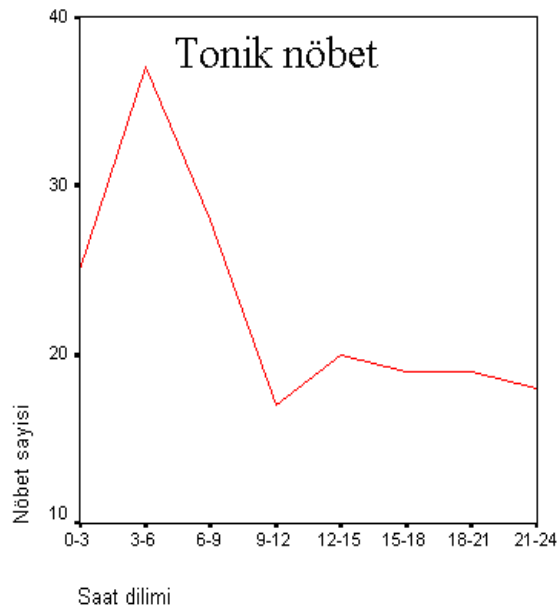
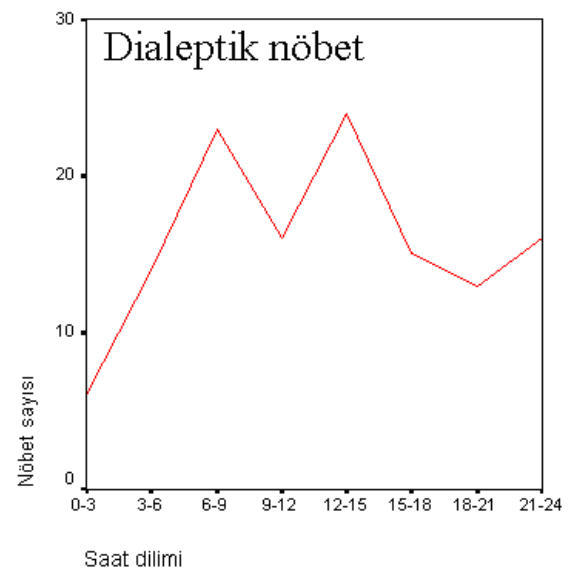
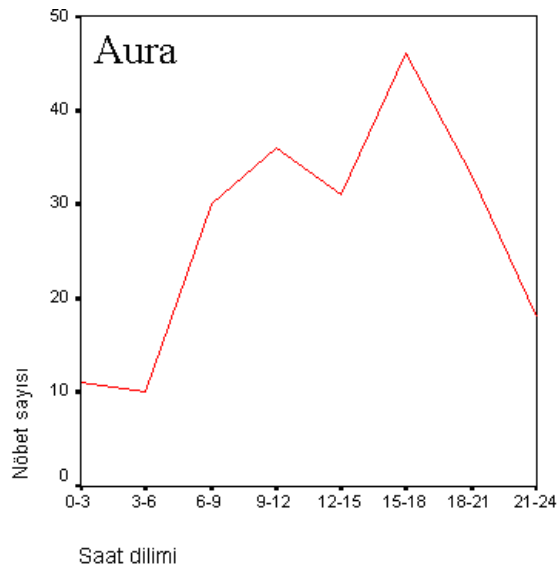
Şekil 3. Semiyolojik nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık dağılımları



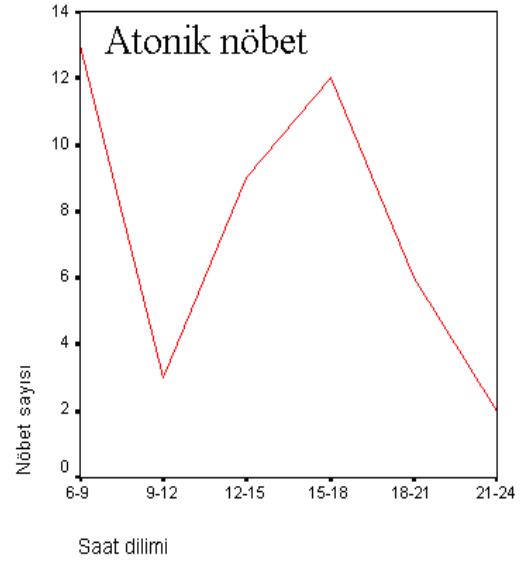
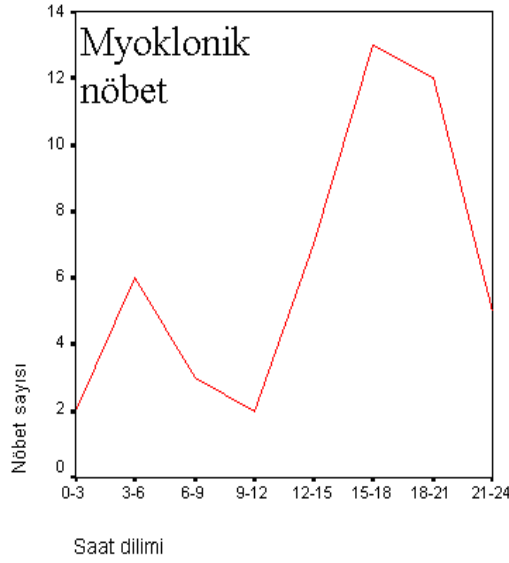
Şekil 4. Semiyolojik nöbet tiplerinin gece-gündüz dağılımı

Semiyolojik nöbet tiplerinin gün içinde dağılımını değerlendirmek için 24 saat 3 saatlik dilimlere bölünmüştür. Auraların, dialeptik, tonik, hiperomotor, myoklonik, atonik nöbetlerin ve epileptik spazmların gün içinde dağılımı anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Auralar özellikle 9:00-15:00 saatleri arasında, atonik, myoklonik nöbetler ve epileptik spazmlar 12:00-18:00 arasında, hiperomotor nöbetler 24:00-6:00 saatleri arasında sık görülmektedir. Dialeptik nöbetler 6:00-9:00 ve 12:00-15:00, tonik nöbetler 24:00-09:00 arasında olmak üzere iki pik yapmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Semiyolojik nöbet tiplerinin sirkadiyen paternleri



Şekil 5. Semiyolojik nöbet tiplerinin sirkadiyen paternleri

Lokalizasyonuna göre gruplandırılan nöbet tiplerinin uyku–uyanıklık, gece-gündüz ve gün içi dağılımları:

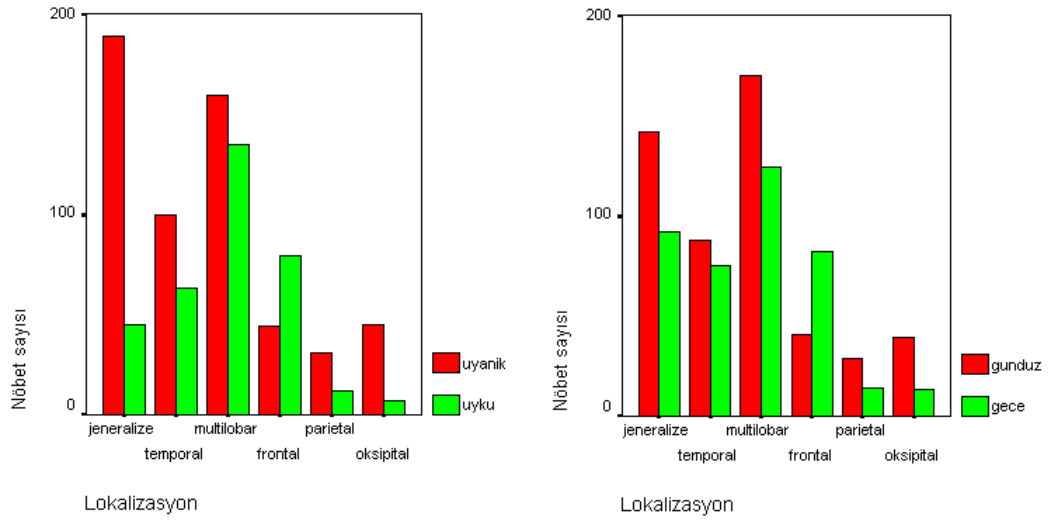
Nöbetleri lokalizasyonlarına göre sınıflandırıp değerlendirdiğimizde, jeneralize, temporal ve oksipital lob ve multilobar nöbetlerin uyanıklıkta, frontal lob nöbetlerini ise uykuda daha sık olduğu görülmüştür. Parietal lob nöbetlerinde

uyku uyanıklık arasında fark saptanmamıştır. Nöbet sayıları ve p değerleri ayrıntılı olarak Tablo 7’de verilmiştir. Lokalizasyona göre nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık dağılımları Şekil 5’te gösterilmiştir.

Jeneralize, oksipital, parietal, multilobar nöbetler daha çok gündüz saatlerinde, frontol lob nöbetleri gece saatlerinde görülmektedir. Temporal lob nöbetlerinde ise gündüz gece arasında fark gözlenmemiştir. Nöbet sayıları ve p değerleri ayrıntılı olarak Tablo 7’de verilmiştir. Lokalizasyona göre nöbet tiplerinin gündüz-gece dağılımları Şekil 5’te gösterilmiştir.

Tablo 7. Lokalizasyonlarına göre nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık ve gece-gündüz dağılımları

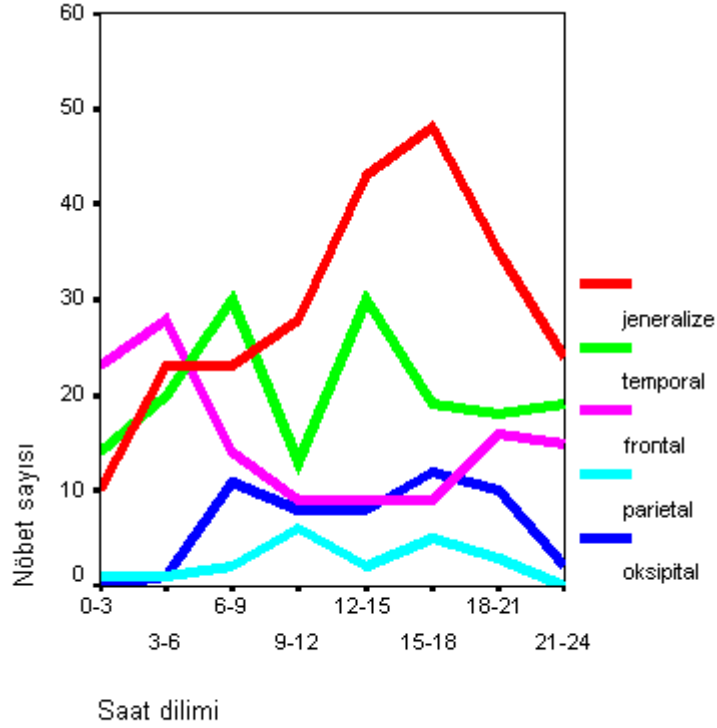
	Uyanıklık	Uyku	<i>p</i>	Gündüz	Gece	<i>P</i>
Jeneralize	189	45	< 0.001	142	92	< 0.001
Temporal	100	63	< 0.05	88	75	>0.05
Frontal	44	79	< 0.001	41	82	< 0.001
Oksipital	45	7	< 0.001	39	13	< 0.001
Parietal	12	8	>0.05	15	5	< 0.05
Multilobar	178	139	< 0.05	184	133	< 0.05



Sekil 6. Lokalizasyona göre nöbet tiplerinin uyku-uyanıklık ve gece-gündüz dağılımları

Lokalizasyona göre nöbetler tiplerinin de gün içinde dağılımlarına 3 saatlik saat dilimleri içinde bakılmıştır.

Jeneralize nöbetlerin 12:00-18:00 saatleri arasında, frontal lob nöbetleri 24:00-06:00 saatleri arasında daha sık seyretmektedir ($p < 0.05$). Temporal ve oksipital lob nöbetlerinin dağılımları gün içinde iki pik göstermekte, temporal lob nöbetleri 06:00-09:00 ve 12:00-15:00 saatlerinde, oksipital lob nöbetleri 09:00-12:00 ve 15:00-18:00 saatlerinde pik yapmaktadır ($p < 0.05$). Multilobar ve parietal lob nöbetlerinin saat dilimlerine göre dağılımları anlamlı fark göstermemektedir ($p > 0.05$) (Şekil 6).

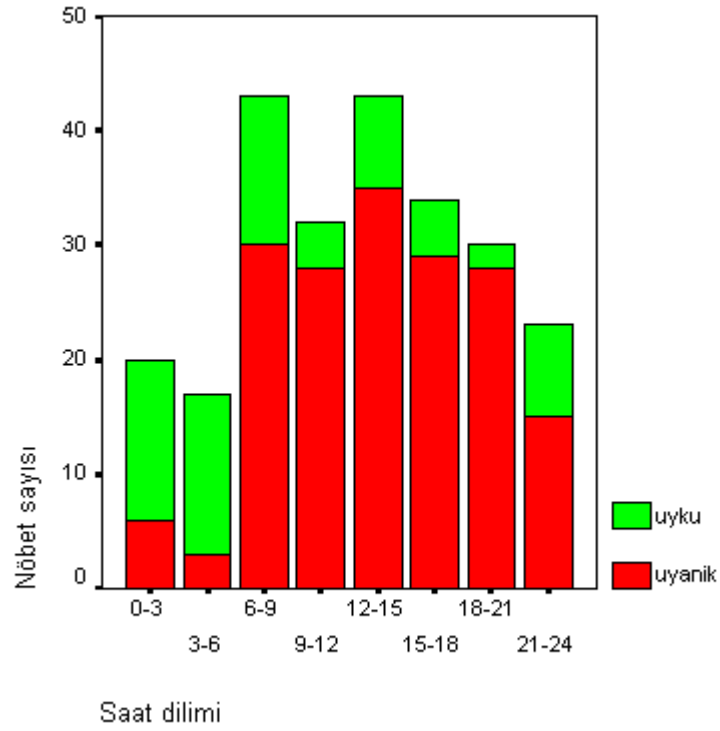


Şekil 7. Lokalizasyonlarına göre nöbet tiplerinin sirkadiyen paternleri

Lezyonel (ensefalomalazi, tumor, tuberoskleroz, hipokampal skleroz, kortikal displazi) fokal epilepsisi olan hastalar ile beyin MRG'si normal olan hastaların nöbetlerinin dağılımı da incelendi. Beyin MRG'si normal olan hastaların nöbetlerinin uyanıklık-uyku, gece-gündüz dağılımı ve gün içindeki dağılımları farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Lezyonel fokal epilepsisi olan hastaların ise nöbetleri uyanıklıkta, gündüz ve 06:00-18:00 saatleri arasında daha sık görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 8) (Şekil 7).

Tablo 8. Beyin MRG tetkiki normal ve lezyonel olan hastaların nöbetlerinin uyku-uyanıklık ve gece-gündüz dağılımları

Beyin MRG	Uyanıklık	Uyku	<i>p</i>	Gündüz	Gece	<i>P</i>
Normal	238	206	>0.05	238	206	>0.05
Lezyonel	174	68	< 0.001	149	93	< 0.001



Şekil 8. Lezyonel epilepsisi olan hastaların nöbetlerinin uyku-uyanıklık ve sirkadiyen dağılımları

5. TARTIŞMA

Epilepsili hastalarda nöbetlerin oluşumunun tamamen rastgele bir dağılım göstermediği bilinmektedir. Bu durum ilk kez 1885 yılında Gowers tarafından tanımlanmıştır. Gowers nöbetleri gün içinde dağılımına göre diüurnal, nokturnal ve diffüz olarak gruplandırmıştır (3). Bu bulguların ışığında yapılan yeni çalışmalarla bilgilerimiz daha da artmış ve bu sayede uyku-uyanıklık, sirkadiyen ritim ve nöbetler arasındaki ilişki daha anlaşılır hale gelmiştir. Uyku ve sirkadiyen ritim, nöbet oluşumunu, nöbet eşiğini ve yayılımını etkilerken, epilepsi de uyku-uyanıklık döngüsünü, uyku yapısını ve sirkadiyen ritmi etkileyebilmektedir (4).

Literatürde semiyolojik nöbet tipine göre nöbetlerin uyku-uyanıklık ve sirkadiyen dağılımını inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. Loddekemper ve arkadaşlarının yaptığı 225 çocuk hasta (1008 nöbet) içeren bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler şekilde aura, dialeptik, atonik, myoklonik, hipomotor, jelastik nöbetler ve epileptik spazmlar uyanıklıkta, tonik, hipermotor nöbetler uykuda izlenmiş, versiv nöbetlerde uyku-uyanıklık arasında fark saptanmamıştır (7). Bu çalışmada klonik nöbetler uykuda daha sık görülmüş, tonik-klonik, otomotor nöbetlerde uyku ve uyanıklıkta bir fark saptanmamıştır. Loddekemper ve arkadaşlarının çalışmasında klonik nöbetlerin uyku-uyanıklık dağılımında fark saptanmazken, tonik-klonik ve otomotor nöbetler uykuda daha sık görülmüştür (7). Bu farklılıklar; çalışmamızda bu semiyolojik tipteki nöbetlerin sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Nöbetlerin gündüz-gece dağılımına baktığımızda çalışmamızda auralar, dialeptik, atonik, jelastik nöbetler ve epileptik spazmlar gündüz saatlerinde görülürken, hipermotor nöbetler gece saatlerinde görülmüş, tonik, klonik, versiv, tonik-klonik, otomotor, myoklonik, hipomotor nöbetlerde gece-gündüz dağılım arasında farklılık izlenmemiştir. Loddekemper ve arkadaşlarının çalışması ile sadece hipermotor nöbetler benzerlik gösterirken diğer nöbet tiplerinin gündüz-gece dağılımları benzerlik göstermemektedir (7). Bu durum uyku ve uyanıklık dönemlerinin nöbet semiyolojisini ve lokalizasyonu belirlemede gece ve gündüze göre daha belirleyici olması ile ilişkili olabilir (7).

Çalışmamızda auralar özellikle 9:00-15:00 saatleri arasında, atonik, myoklonik nöbetler ve epileptik spazmlar 12:00-18:00 arasında, hipermotor nöbetler 24:00-6:00 tonik nöbetler 24:00-09:00 arasında saatleri arasında sık görülmektedir. Dialeptik nöbetler 6:00-9:00 ve 12:00-15:00, olmak üzere iki pik yapmaktadır. Hofstra ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızı destekler şekilde parsiyel tonik nöbetler gece yarısı ve sabah erken saatlerde görülmüştür (5). Hipermotor, tonik ve atonik nöbetler de Loddenkemper ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir (7).

Lokalizasyonuna göre nöbetler değerlendirildiğinde jeneralize nöbetler, oksipital lob nöbetleri gündüz ve uyanıklıkta, frontal lob nöbetleri gece ve uykuda, temporal lob nöbetleri uyanıklıkta ve parietal lob nöbetlerinin gündüz saatlerinde daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızı destekler şekilde Bazil ve Walczak'ın yaptığı çalışmada frontal lob nöbetlerinin daha çok uykuda, temporal lob nöbetlerinin ise uyanıklıkta olduğu bildirilmiştir (140). Yine Crespel ve

arkadaşlarının çalışmasında frontal lob nöbetlerinin %61'inin uykuda, temporal lob nöbetlerinin de %89'unun uyanıklıkta olduğu görülmüştür (141). Herman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 133 erişkin hasta (613 nöbet) değerlendirilmiş frontal lob nöbetlerinin sıklıkla uykuda, temporal lob özellikle neokortikal temporal lob nöbetlerinin ve oksipitoparietal lob nöbetlerinin uyanıklıkta olduğu belirtilmiştir (142).

Çalışmamızda jeneralize nöbetlerin sıklıkla 12:00-18:00 saatleri, frontal lob nöbetlerinin ise 24:00-06:00 saatleri arasında grldğu, temporal ve oksipital lob nöbetlerinin gün içinde iki pik gösterdiği, temporal lob nöbetlerinin 06:00-09:00 ve 12:00-15:00 saatlerinde, oksipital lob nöbetleri 09:00-12:00 ve 15:00-18:00 saatlerinde olacak şekilde pik yaptığı görüldü. Parietal ve multilobar başlangıçlı nöbetlerin gün içinde dağılımları anlamlı bir farklılık göstermedi.

Literatürde özellikle temporal lob epilepsilerinin sirkadiyen ritmini inceleyen çalışmalar nispeten daha fazladır. Nöbet gnlğu temel alınarak yapılan, temporal ve parietal kaynaklı nöbetleri olan bir olgu sunumunda 5 yıllık izlem sonunda nöbetlerin (1009 nöbet) gün içinde rastgele bir dağılım göstermediği görülmüş, temporal lob nöbetlerinin pik insidansının saat 12:10 olduğu bulunmuştur (131). Literatürdeki diğer yayınlarda genellikle uzun süreli EEG monitorizasyon verileri kullanılmıştır. Quigg ve arkadaşlarının çalışmasında 98 erişkin hasta (1350 nöbet) değerlendirilmiş, mezial temporal lob nöbetlerinin pik insidansının 15:00'de olduğu bildirilmiştir (127). Hofstra ve arkadaşlarının yaptığı 76 ocuk (396 nöbet), 100 erişkin hastayı (412 nöbet) içeren çalışmalarında nöbetlerin günlük dağılımı 6 saatlik periyotlarda incelenmiş,

çocuklarda temporal lob nöbetlerinin 05:00-11:00 ve 11:00-17:00 saatleri arasında sık görüldüğü bildirilmiştir (5). Yine Hofstra ve arkadaşlarının yaptığı intrakraniyal EEG kayıtlarının değerlendirildiği çalışmada (26 erişkin, 7 çocuk hasta) mezial ve neokortikal temporal lob nöbetlerinin 11:00-17:00 saatlerinde sık olduğu görülmüştür(134). Tüm bu çalışmalar bizim çalışmamızı desteklemektedir. 26 erişkin hastanın (90 nöbet) yer aldığı Pavlova ve arkadaşlarının çalışmasında temporal lob nöbetlerinin 15:00-19:00 arasında, ekstraporal lob nöbetlerinin 19:00-23:00 arasında pik yaptığı gösterilmiştir (132).

Literatürdeki bazı çalışmalarda temporal lob nöbetlerinin gün içinde bimodal dağılım gösterdiği bildirilmektedir. Durazzo ve arkadaşlarının intrakraniyal EEG kaydıyla değerlendirdikleri 131 erişkin hastanın (669 nöbet) yer aldığı çalışmalarında mezial temporal lob nöbetlerinin sabah (07:00-10:00) ve geç öğleden sonra (16:00-19:00) olmak üzere bimodal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Neokortikal temporal lob nöbetleri ise 13:00-16:00 arası pik yapmaktadır (133). Yine erişkin hastaların yer aldığı farklı bir çalışmada mezial temporal lob nöbetlerinin 06:00-08:00 ve 15:00-17:00 saatleri arasında olmak üzere iki pik yaptığı bildirilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da temporal lob nöbetleri gün içinde iki pik yapmakta fakat öğleden sonra olan pik (12:00-15:00) biraz daha erken saatlere kaymaktadır. Bu kayma çalışmamızda temporal lob nöbetlerinin içinde hem mezial hem de neokortikal nöbetlerin yer almasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda frontal lob nöbetleri uykuda ve 24:00-06:00 saatleri arasında sık görülmüştür. Literatüdeki yayınlar da bizim çalışmamızı destekler

niteliktedir. Frontol lob nöbetleri Durazzo ve arkadaşlarının çalışmasında 04:00-07:00 saatlerinde (133), Hofstra ve arkadaşlarının çalışmasında 23:00-05:00 saatleri arasında (5), Loddenkemper ve arkadaşlarının çalışmasında 24:00-06:00 saatlerinde pik yapmaktadır (7).

Çalışmamızda oksipital lob nöbetleri uyanıklıkta ve 09:00-12:00 ve 15:00-18:00 saatlerinde sık görülmüştür. Literatürde oksipital lob nöbetleri ile ilgili çalışmalar kısıtlı olsa da, bizim çalışmamızda olduğu gibi bu nöbetlerin gündüz saatlerinde ve uyanıklıkta olduğu bildirilmektedir (142). Erişkin hastaların yer aldığı bir çalışmada oksipital lob nöbetleri 16:00-19:00 saatleri arasında pik yaparken, çocuk hastaları içeren farklı bir çalışmada oksipital lob nöbetlerinin bizim çalışmamız ile aynı saatlerde pik yaptığı görülmüştür (7,133).

Bu çalışmada parietal lob nöbetleri gün içinde belirgin bir dağılım göstermezken daha çok uyanıklıkta görülmüştür. Literatürde parietal lob nöbetleri ile ilgili çalışmalar da oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmalarda parietal lob nöbetlerinin daha çok gece ve uykuda olduğu belirtilmiştir (7,131,133). Bu durum çalışmamızda parietal lob nöbetlerinin (20 nöbet) sayısı olarak çok az olması ile ilişkili olabilir.

Jeneralize nöbetler çalışmamızda gündüz, uyanıklıkta ve 12:00-18:00 arasında sık görülmüştür. Çalışmalarda bizim çalışmamızı destekler şekilde nöbetlerin gündüz ve uyanıklıkta olduğu görülmüştür (6,7). Fakat bu çalışmalarda jeneralize nöbetler genellikle 06:00-12:00 saatlerinde sık görülmüştür (6). Bununla birlikte idiopatik jeneralize epilepsili hastalarda yapılan bir çalışmada fokal epilepsili hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kortikal

uyarılabilirliğin özellikle juvenil myoklonik epilepsili hastalarda sabah saatlerinde arttığı bildirilmiştir (144). Bu çalışmaların bizim çalışmamızla farklı olma nedeni bizim jeneralize nöbetlerimiz içinde idiyopatik jeneralize epilepsili hastaların bulunmaması olabilir.

Çalışmamızda lezyonel fokal epilepsisi olan hastaların nöbetleri daha çok gündüz ve uyanıklıkta görülmüştür. Bu bulgu literatürde çocukluk çağında lezyonel fokal epilepsili hastaların nöbetlerinin değerlendirildiği tek çalışma ile de uyumluluk göstermektedir (145).

Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi epileptik nöbetler sirkadiyen bir ritim izlemektedir fakat bu ritimlerin oluşumunda altta yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde ana ritim oluşturucu olan suprakiazmatik nükleusla bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (99). Anterior hipotalamusta yer alan SKN beyinde pineal bez, talamus ve limbik sistem ile bağlantılıdır. Bu şekilde de epileptik ağ içerisinde önemli rolleri bulunan merkezlerle de bağlantısı bulunmaktadır. Bu durum bizim hastalarımızda da olduğu gibi epilepsi hastalarındaki farklı nöbet tipleri ve lokalizasyonların duyarlılık ve uyarılmasındaki sirkadiyen değişiklikleri açıklayabilir (73,99).

Başta uyku-uyanıklık döngüsü olmak üzere santral vücut sıcaklığı, kan basıncı, melatonin ve kortizol gibi birçok hormonun sentezi ve salınımı, dikkat, kısa süreli hafıza gibi çeşitli vücut fonksiyonları sirkadiyen sistem tarafından düzenlenmektedir. Bu sirkadiyen faktörler de nöbetlerin oluşumunu etkilemektedir. Ancak, şu anda hangi sirkadiyen faktörlerin nöbete yatkınlığı

etkilediği ve bu faktörlerin niçin farklı nöbet odaklarını farklı etkilediği tam olarak bilinmemektedir (132).

Çok çeşitli endojen ve eksojen maddeler uyku/uyanıklık periyotlarının düzenlemesinde, sirkadiyen döngüde ve nöbet duyarlılığında yer alabilir. Belirli endojen maddeler nöbet eşiğini değiştirebilir (132). Bunların örnekleri arasında uzun süreli uyanıklık ile artan; uyku ile düşen adenosin sayılabilir. Adenosin GABA'nın nöronal eksitabilitesinin modülasyonunda görev alır. Adenozin aynı zamanda endojen bir antikonvülzandır (114,116). Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemlerinde adenozin seviyesinde bir düşme görülür, bu düşme nöbetlerin uykuda daha sık olmasının muhtemel bir açıklaması olabilir (99). Yine aynı şekilde melatonin de beynin eksitabilitesini ve nöbet eşiğini etkilemektedir. Epilepsili hastalarda melatonin tedavisinin nöbetleri azalttığı gösterilmiştir (106-109). Fakat bu etki nöbetlerin kortikal lokalizasyonu ile da ilgili olabilir. Çünkü kemirgenlerde yapılan bir çalışmada karanlıkta melatonin reseptörlerinin aktivasyonunun hipokampal GABA_A reseptörlerini baskıladığı ve gece daha uyarılabilir bir temporal lob oluşumuna neden olduğu görülmüştür (113). Diğer endojen maddeler arasında kortizol, serotonin, histamin, dopamin, büyüme hormonu ve prolaktin sayılabilir. Bununla birlikte bu nöromediatörlerin hiçbirisi tek başına etki etmemekte, nöbetlerin sirkadiyen dağılımları nöbetin kaynaklandığı kortikal alana olan tüm bu faktörlerin etkileşimi ve kümülatif etkileri sonucu oluşmaktadır ve farklı sirkadiyen uyaranlara farklı kortikal bölgeler farklı yanıt verebilmektedir (132).

Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi karmaşık yollarla birbirlerini etkileyen homeostatik ve sirkadiyen mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Hızlı göz hareketleri (REM) uykusu ve uyku içciklerini ağırlıklı olarak sirkadiyen ritim düzenlerken, yavaş dalga uykusu homeostatik mekanizmalarla kontrol edilir. Bu farklı mekanizmalarla belirlenen NREM (non-REM) ve REM uyku interiktal ve iktal deşarjlar üzerine ters etki gösterir (142). NREM uyku beyin sapı retiküler aktive edici sistem, talamus ve korteks arasındaki etkileşimleri aracılığıyla serebral hipersenkroni ile karakterize iken REM uyku talamokortikal senkronizasyon mekanizmalarının inhibisyonu, desenkronize EEG paterni, epileptiform deşarjların yayılmasının engellenmesi ile karakterizedir (146,147). Nöbet odaklarındaki nöronlar NREM uyku esnasında meydana gelen eksitator senkron sinaptik uyarılara aşırı yanıt verebilir (142,148). Bununla birlikte uyku içciği ve epileptik aktivite arasında da güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (149). Uyku içcikleri retiküler nükleustaki inhibitör talamik nöronlar, dorsal talamik nükleuslardaki eksitatuvar talamokortikal bağlantılar ve yavaş kortikal osilasyonların bir etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Burada da talamokortikal yollar önemli rol oynamaktadır. Epileptiform deşarjlar uyku sırasında uyku içciği ve delta dalgalarının oluşumunu sağlayan bu intrinsik talamokortikal eksitatuvar yayılımına anormal bir uyarıcı tepki verebilirler (142). Bu mekanizmaların jeneralize nöbetlerin yayılımına katkı sağladığı ve seçilmiş nöbet tiplerinde nöbetlerin gece oluşumunu arttırdığı düşünülmektedir (150).

Çalışmamızı yorumlarken dikkate alınması gereken bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Birincisi, video-EEG monitorizasyon ünitesinde yatan hastaların

hastanede yatmaları nedeniyle maruz kaldıkları gürültü, ışık veya uykuyu bozucu farklı faktörler (doktor ve hemşire vizitleri, hasta yemek saatleri gibi) sirkadiyen ritimlerini etkilemiş olabilir. Bununla birlikte sirkadyen ritim ışık dışında yemek, egzersiz, yatış-kalkış zamanları ve sosyal ilişkilerin planlandığı saatler gibi farklı ritim vericiler tarafından da düzenlenir. Hastane şartlarında bu faktörler de etkilenmiş olabilir.

İkinci olarak ise hastanın klinik durumuna göre bazı hastaların antiepileptik ilaçları azaltılmış ve bazen uyku deprivasyonu uygulanmıştır. Her ne kadar bunu yaparken antiepileptik ilaç azaltılan veya uyku deprivasyonu uygulanan hastaların nöbet lokalizasyonlarına göre dağılımı rastgele olsa da bunun gibi ekzojen faktörler nöbet dağılımlarını etkileyebilmektedir. Bazı hastaların eşlik eden komorbite durumları örneğin dirençli epilepsi ve mental retarde hastalarda görülen uyku problemleri veya bazı adölesan hastalarda olabilen nöropsikiyatrik bozukluklar (depresyon gibi) sirkadiyen ritmi etkileyebilmektedir.

Çalışma tasarımı ile ilgili çeşitli faktörler de bizim sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmamızda yer alan hastalar dirençli epilepsi nedeniyle izlenen ve genellikle cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla yatırılan hastalardı. Bu nedenle bizim hasta grubu geniş popülasyonlu epilepsi hastalarından farklılık gösterebilir.

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki, nöbetler gün içinde rastgele oluşmamakta, gün içinde belirli bir dağılım göstermektedir. Bu dağılımın oluşmasında sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık döngüsü önemli bir rol oynamaktadır. Bu etkiler beynin farklı bölgelerini farklı etkilemektedir. Bu farklılıkların nedenlerini

açıklamak için sirkadiyen ritmin çeşitli kortikal bölgeler üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların yapılması ve nöbet eşiğini etkileyen faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu mekanizmaların daha net aydınlatılması yakın gelecekte nöbetlerin sirkadiyen paterninin tanısall ve tedavi amacıyla kullanılmasını sağlayabilir. Sirkadiyen patternler potansiyel nöbet odağının ve altında yatan epileptik sendromun tespitine yardımcı olabilir. Sirkadiyen ritmisite aynı zamanda kronoterapide, bireysel antiepileptik doz şemalarının oluşturulmasında, epilepside hormon tedavisinin planlanmasına da katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 170 hasta ve 909 nöbet alındı.
- Nöbetlerin 568'i (%62.5) uyanıklıkta, 341'i (%37.5) gece oldu.
- Auralar, dialeptik, myoklonik, hipomotor, atonik ve jelastik nöbetler ve epileptik spazmlar daha çok uyanıklıkta görüldü ($p<0.05$), ($p<0.001$).
- Tonik, klonik, hiperomotor nöbetler daha çok uykuda görüldü ($p<0.001$).
- Versiv, tonik-klonik, otomotor nöbetlerin uyku-uyanıklık dağılımında fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Nöbetlerin 509'u (%56) gündüz saatlerinde (06:00-18:00), 400 tanesi (%44) gece saatlerinde (18:00-06:00) oldu.
- Auralar, dialeptik, atonik ve jelastik nöbetler ve epileptik spazmlar gündüz saatlerinde daha sık görüldü ($p<0.05$), ($p<0.001$).
- Hiperomotor nöbetler gece saatlerinde daha sık görüldü ($p<0.05$).
- Tonik, klonik, versiv, tonik-klonik, otomotor, myoklonik, hipomotor nöbetlerin gece-gündüz dağılımları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Auralar (9:00-15:00), atonik, myoklonik nöbetler ve epileptik spazmlar (12:00-18:00), hiperomotor nöbetler (24:00-6:00), tonik nöbetler (24:00-09:00) ve dialeptik nöbetler (6:00-9:00 ve 12:00-15:00) spesifik sirkadiyen dağılım gösterdi ($p<0.05$).

- Jeneralize, multilobar nöbetler, temporal ve oksipital lob nöbetleri uyanıklıkta daha sık görüldü ($p<0.05$), ($p<0.001$).
- Frontal lob nöbetleri uykuda daha sık görüldü ($p<0.001$).
- Parietal lob nöbetlerinde uyku uyanıklık arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Jeneralize, multilobar nöbetler, oksipital ve parietal lob nöbetleri daha çok gündüz görüldü ($p<0.05$), ($p<0.001$).
- Frontol lob nöbetleri daha çok gece görüldü ($p<0.001$).
- Temporal lob nöbetlerinin gece-gündüz dağılımında fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Jeneralize nöbetler (12:00-18:00), frontal lob nöbetleri (24:00-06:00), temporal lob nöbetleri (06:00-09:00 ve 12:00-15:00), oksipital lob nöbetleri (09:00-12:00 ve 15:00-18:00) spesifik bir sirkadiyen dağılım gösterdi ($p<0.05$).
- Multilobar ve parietal lob nöbetlerinin sirkadiyen dağılımında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Beyin MRG'si normal olan hastaların nöbetlerinin uyanıklık-uyku, gece-gündüz ve sirkadiyen dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- Lezyonel fokal epilepsisi olan hastaların nöbetleri uyanıklıkta, gündüz ve 06:00-18:00 saatleri arasında daha sık görüldü ($p<0.001$).

7. KAYNAKLAR

1. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, Zoran MJ. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet.* 2005; 6: 544 -556.
2. Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist.*1990; 34: 185-198.
3. Gowers W. Course of epilepsy. In: Gowers W, editor. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment.* New York: William Wood; 1885. p. 157–64.
4. Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15:42– 49.
5. Hofstra WA, Grootemarsink BE, Dieker R, et al. Temporal distribution of clinical seizures over the 24-h day: a retrospective observational study in a tertiary epilepsy clinic. *Epilepsia.* 2009; 50: 2019-2026.
6. Zarowski M, Loddenkemper T, Vendrame M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children. *Epilepsia.* 2011; 52: 1076-1083.
7. Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, Gregas M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Circadian patterns of pediatric seizures. *Neurology.* 2011; 76: 145-153.
8. Fisher RS, van Emd A BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel JJr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILEA) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46: 470-472.

9. ILEA Commission Report. The epidemiology of epilepsies: future directions. International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38: 614-618.
10. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:796-803.
11. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 367: 499-524.
12. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin N Am*. 1995; 6: 419-429.
13. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised 2nd Ed. London: Springer; 2009: 16-17.
14. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluoğlu M, Karaali Savrun F, Özdemir H, Cagatay P. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. 1999; 40: 637-42.
15. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004; 19: 271-274.
16. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
17. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30:389-399.

18. Aktekin B, Kayrak N. Epilepsilerde Sınıflandırma Çalışmaları Editörler: Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 89-102.
19. İşler A, Tekgöl H. Epileptik nöbetlerde alternatif bir sınıflama: Semiyolojik nöbet sınıflaması Türkiye Klinikleri J Neur. Neur 2010; 5: 61-68.
20. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998; 39: 1006-1013.
21. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006; 70: 5-10.
22. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: 1212-1218.
23. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 2-9.
24. Norman K.SO. Epileptic Auras. Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy*. 4. ed. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins, 2006; 228-239.
25. Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial epilepsies. *Neurology*. 1992; 42: 801–808.
26. Schulz R, Lüders HO, Tuxhom H, et al: Localization of epileptic auras induced on stimulation by subdural electrodes. *Epilepsia*. 1997; 38: 1321-1329.
27. Kim DW, Lee SK, Yun CH, et al: Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome. *Epilepsia*. 2004; 45: 641–649.

28. Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguier F: Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*. 2004; 45: 1079-1090.
29. Acharya V, Acharya J, Lüders H. Olfactory Epileptic Auras. *Neurology*. 1998; 51: 56-61.
30. Chen C, Shih Y, Yen D. Olfactory Auras In Patients With Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44:257-260.
31. Kasper BS, Kasper EM, Pauli E, Stefan H. Phenomenology of hallucinations, illusions, and delusions as part of seizure semiology. *Epilepsy Behav*. 2010; 18: 13-23.
32. Henkel A, Noachtar S, Pfander M, et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology* 2002; 58: 271-276.
33. Berrin Aktekin. *Epileptik Auralar*. Editörler: Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 103-106.
34. Ebner A. Lateral (neocortical) temporal lobe epilepsy. In: Wolf P, editor. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey; 1994. p. 375–82.
35. Noachtar S, Desudchits T, Lüders HO. Dialeptic seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 361–76.
36. Swartz BE. Pseudo-absence seizures: a frontal lobe phenomenon. *J Epilepsy*. 1992; 5: 80-93.
37. Kotagal P. Seizure symptomatology of temporal lobe epilepsy. In: Lüders HO, editor. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press; 1991. p. 143–56.

38. So N. Myoclonic seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.377-89.
39. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Lüders HO. Focal Semiologic And Electroencephalographic Features In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46: 1668-1676.
40. Gastraub H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari CA, Régis H, Dravet C, Bernard R, Pinsard N, Saint-Jean M. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as 'petit mal variant') or Lennnox syndrome. *Epilepsia*. 1966; 7: 139-179.
41. Bleasel A, Lüders HO. Tonic seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, editors. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 389-411.
42. Werhahn KJ, Noachtar S, Arnold S, Pfänder M, Henkel A, Winkler PA, Lüders HO. Tonic seizures: their significance for lateralization and frequency in different focal epileptic syndromes. *Epilepsia*. 2000; 41: 1153-1161.
43. Bleasel A, Lüders H. Epileptic spasm. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.394-397.
44. Kotagal P. Tonic-clonic seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.425-431.
45. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing sign during seizure in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005; 7: 1-17.

46. Holthausen H, Hoppe M. Hypermotor seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.439-448.
47. Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Lüders H. Automatism with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology*. 1995; 45: 61-64.
48. Kotagal P. Automotor seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.449-58.
49. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1988; 23: 429-439.
50. Munari C, Quarato P, Kahane P. Gelastic and dacrystic seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.458-469.
51. Källén K, Wyllie E, Lüders HO, Lachhwani D, Kotagal P. Hypomotor seizures in infants and children. *Epilepsia* 2002; 43: 882-888.
52. Noachtar S, Lüders H. Akinetic seizures. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.489-499.
53. Werhahn K, Noachtar S. Epileptic negative myoclonus. In: Lüders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.473-80.
54. Ray A, Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord*. 2005 ; 7(4): 299-307.

55. Wiesser HG. Mesial temporal lobe epilepsy versus amygdalar epilepsy: late seizure recurrence after initially successful amygdalotomy and regained seizure control following hippocampectomy. *Epileptic Disord.* 2000; 2: 141-152.
56. Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain.* 1997; 120: 183-192.
57. Özkara Ç. Temporal Lob Epilepsileri, In: Bora I, Naz S, Gürses C. *Epilepsi* 1th Ed. Nobel tıp kitapevleri, 2008: 301-330.
58. Kotagal P, Lüders H, Morris HH, Dinner DS, Wyllie E, Godoy J, Rothner AD. Dystonic posturing in complex partial seizure of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology.* 1989; 39: 196-201.
59. McGonigal A, Chauvel P. Frontal lobe epilepsy; seizure semiology and presurgical evaluation. *Pract Neurol.* 2004; 4: 260-273.
60. Yeni NS. Ekstratemporal Epilepsiler, In: Bora I, Naz S, Gürses C. *Epilepsi* 1th Ed. Nobel tıp kitapevleri, 2008: 301-330.
61. Kim DW, Lee SK, Yun CH, Kim KK, Lee DS, Chung CK, Chang KH. Parietal lob epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome. *Epilepsia.* 2004; 45: 641-649.
62. CP panayiotopoulos. *The Epilepsies. Seizure, syndromes and management.* Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005.
63. Lee SK, Lee SY, Kim DW, Lee DS, Chung CK. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome and role of diagnostic modalities *Epilepsia.* 2005; 46: 688-695.
64. Blume WT, Wiebe S, Tapsell LM. Occipital epilepsy: Lateral versus mesial. *Brain.* 2005; 128: 1209-1225.

65. Korf HW, Von Gall C, Stehle J. The circadian system and melatonin: lessons from rats and mice. *Chronobiol Int.* 2003; 20: 697-710.
66. Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med.* 1997; 48: 253-266.
67. Kwon I, Choe HK, Son GH, Kim K. Mammalian molecular clocks. *Exp Neurobiol.* 2011; 20: 18-28.
68. Okamura H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *J Endocrinol.* 2003; 177: 3-6
69. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep, endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 349: 91-104.
70. Hastings M. The brain, circadian rhythms and clock genes. *BMJ.* 1998; 317: 1704-1707.
71. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science.* 1999; 284: 2177-2181.
72. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62: 859-875.
73. Van den Pol AN. The hypothalamic suprachiasmatic nucleus of rat: intrinsic anatomy. *J Comp Neurol.* 1980; 191: 661-702.
74. Hofman MA, Fliers E, Goudsmit E, Swaab DF. Morphometric analysis of the suprachiasmatic and paraventricular nuclei in the human brain: sex differences and age-dependent changes. *J Anat.* 1988; 160: 127-143.

75. Van den Pol AN, Powley T. A fine-grained anatomical analysis of the role of the rat suprachiasmatic nucleus in circadian rhythms of feeding and drinking. *Brain Res.* 1979; 160: 307-326.
76. Lehman MN, Silver R, Gladstone WR, Kahn RM, Gibson M, Bittman EL. Circadian rhythmicity restored by neural transplant. Immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain. *J Neurosci.* 1987; 7: 1626-1638.
77. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science.* 1990; 247: 975-978.
78. Meijer JH, Schaap J, Watanabe K, Albus H. Multiunit activity recordings in the suprachiasmatic nuclei: in vivo versus in vitro models. *Brain Res.* 1997; 753: 322-327.
79. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M and Tei H. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science.* 2000; 288: 682-685.
80. Cagampang FR, Bruce KD. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism. *Br J Nutr.* 2012; 8: 1-12.
81. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 517-549.
82. Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. *Cell.* 2006; 125: 497-508.
83. Rea MS, Figuerio MG, Bierman A, Bullough JD. Circadian light. *J Circadian Rhythms.* 2010; 8: 2-12.
84. Duffy DJ, Wright Jr KP. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms.* 2005; 20: 326-338.

85. Moore RY. Retinohypothalamic projection in mammals: a comparative study. *Brain Res.* 1973; 49: 403-409.
86. Moore RY, Speh JC, Card JP. The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells. *J Comp Neurol.* 1995; 352: 351-366.
87. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science.* 2002; 295: 1065-1070.
88. Pickard GE. Bifurcating axons of retinal ganglion cells terminate in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet of the thalamus. *Neurosci Lett.* 1985; 55: 211-217.
89. Harrington ME, Nance DM, Rusak B. Double-labeling of neuropeptide Y immunoreactive neurons which project from the geniculate to the suprachiasmatic nuclei. *Brain Res.* 1987; 410: 275-282.
90. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. *Clin Psychol Rev.* 2006; 26: 679-694.
91. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol.* 2007; 195: 187-198.
92. Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci.* 2010; 107: 20541–20546.
93. La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Buijs RM. Polysynaptic neural pathways between the hypothalamus, including the suprachiasmatic nucleus, and the liver. *Brain Res.* 2000; 871: 50- 56.

94. Bartness TJ, Song CK, Demas GE. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. *J Biol Rhythms*. 2001; 16: 196-204.
95. Buijs RM, Chun SJ, Nijima A, Romijn HJ, Nagai K. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J Comp Neurol*. 2001; 431: 405-423.
96. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A, Van Heijningen CL, Sluiter AA, Mettenleiter TC, Romijn JA, Sauerwein HP, Buijs RM. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat—functional implications. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1243-1250.
97. Scheer FA, Kalsbeek A, Buijs RM. Cardiovascular control by the suprachiasmatic nucleus: neural and neuroendocrine mechanisms in human and rat. *Biol Chem*. 2003; 384: 697-709.
98. Shibata S. Neural regulation of the hepatic circadian rhythm. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004; 280: 901-909.
99. Loddenkemper T, Lockley SW, Kaleyias J, Kothare SV. Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol*. 2011; 28: 146-153.
100. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Rev*. 2003; 42: 204-220.
101. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian rhythms. *CNS Drugs*. 2009; 23: 3-13.
102. Shochat T, Luboshitzky R, Lavie P. Nocturnal melatonin onset is phase locked to the primary sleep gate. *Am J Physiol*. 1997; 273: 364-370.
103. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1129: 275-286.

104. Lapin IP, Mirzaev SM, Ryzov IV, Oxenkrug GF. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentylenetetrazole in mice. *J Pineal Res.* 1998; 24: 215-218.
105. Mevissen M, Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett.* 1998; 257: 13-16.
106. Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlermann G, Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept.* 1999; 8: 105-110.
107. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sanchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, Molina-Font JA, Acuna-Castroviejo D. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res.* 1997; 23: 97-105.
108. Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 316- 321.
109. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia.* 2001; 42: 1208-1210.
110. Coppola G, Iervolino G, Mastrosimone M, La Torre G, Ruiu F, Pascotto A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev.* 2004; 26: 373-376.
111. Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet.* 1998; 351: 1254.
112. Sandyk R, Tsagas N, Anninos PA. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *Int J Neurosci.* 1992; 63: 125-135.

113. Stewart LS, Leung LS. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia*. 2005; 46: 473-480.
114. Jones BE. Glia, adenosine, and sleep. *Neuron*. 2009; 61: 156-157.
115. Boison D. The adenosine kinase hypothesis of epileptogenesis. *Prog Neurobiol*. 2008; 84: 249-262.
116. Boison D, Stewart KA. Therapeutic epilepsy research: from pharmacological rationale to focal adenosine augmentation. *Biochem Pharmacol*. 2009; 78: 1428-1437.
117. Monti JM. The role of dorsal raphe nucleus serotonergic and non-serotonergic neurons, and of their receptors, in regulating waking and rapid eye movement (REM) sleep. *Sleep Med Rev*. 2010; 14: 319-327.
118. Gholipour T, Ghasemi M, Riazi K, Ghaffarpour M, Dehpour AR. Seizure susceptibility alteration through 5-HT(3) receptor: modulation by nitric oxide. *Seizure*. 2010; 19: 17-22.
119. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, Kalsbeek A. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci*. 1999; 11: 1535-1544.
120. Rao ML, Stefan H, Bayer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology*. 1989; 49: 33-39.
121. Culebras A, Miller M, Bertram L, Koch J. Differential response of growth hormone, cortisol, and prolactin to seizures and to stress. *Epilepsia*. 1987; 28: 564-570.

122. Gallagher BB, Flanigin HF, King DW, Littleton WH. The effect of electrical stimulation of medial temporal lobe structures in epileptic patients upon ACTH, prolactin, and growth hormone. *Neurology*. 1987; 37: 299-303.
123. Molaie M, Culebras A, Miller M. Nocturnal plasma prolactin and cortisol levels in epileptics with complex partial seizures and primary generalized seizures. *Arch Neurol*. 1987; 44: 699-702.
124. Valdizan JR, Vergara JM, Rodriguez JP, Guallar A, Garcia C. Nocturnal prolactin and growth hormone levels in children with complex partial and generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86: 139-141.
125. Kurlemann G, Heyen P, Menges EM, Palm DG. Serum prolactin after cerebral and psychogenic seizures in childhood and adolescence: an additional useful method for differentiating the two forms of seizure. *Klin Padiatr*. 1992; 204: 150-154.
126. Hellier JL, Dudek FE. Spontaneous motor seizures of rats with kainate-induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Res*. 1999; 35: 47-57.
127. Quigg M, Straume M, Menaker M, Bertram EH 3rd. Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol*. 1998; 43: 748-755.
128. Quigg M, Clayburn H, Straume M, Menaker M, Bertram EH 3rd. Effects of circadian regulation and rest-activity state on spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41: 502-509.
129. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, Anderman F, Desbiens R, Kene D, Cendes F. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995; 118: 61-73.

130. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994; 35: 285-296.
131. Quigg M, Straume M. Dual epileptic foci in a single patient express distinct temporal patterns dependent on limbic versus nonlimbic brain location. *Ann Neurol*. 2000; 48: 117-120.
132. Pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 44-49.
133. Durazzo TS, Spencer SS, Duckrow RB, et al. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology*. 2008; 70: 1265-1271.
134. Hofstra WA, Spetgens WP, Leijten FS, et al. Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: an observational study. *Epilepsy Behav*. 2009; 14: 617- 621.
135. Ohdo S, Watanabe H, Ogawa N, et al. Circadian rhythm of embryotoxicity induced by sodium valproate in mice. *Eur J Pharmacol*. 1995; 293: 281-285.
136. Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in mice. *Chronobiol Int*. 1991; 8: 35-43.
137. Guilhoto MS, Loddenkemper T, Vendrame M, Bergin A, Bourgeois BF, Kothare SV. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures. *Epilepsy Behav*. 2011; 20: 334-337.
138. Eksioglu Y, Tas E, Takeoka M, Sarco D, Rotenberg A, Kothare SV, Duffy FH, Jensen EF, Bourgeois BF, Loddenkemper T. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. *Neurology*. 2010; A434 (abstract).

139. Baxendale S. Seeing the light? Seizures and sunlight. *Epilepsy Res.* 2009; 84: 72-76.
140. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizure. *Epilepsia.* 1997; 38: 56-62.
141. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia.* 1998; 39: 150-157.
142. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep–wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology.* 2001; 56: 1453-1459.
143. Karafin M, St Louis EK, Zimmerman MB, Sparks JD, Granner MA. Bimodal ultradian seizure periodicity in human mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2010; 19: 347-351.
144. Badawy RA, Macdonell RA, Jackson GD, Berkovic SF. Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? *Neurology.* 2009; 73: 218-222.
145. Kaleyias J, Loddenkemper T, Vendrame M, Das R, Syed TU, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Sleep-wake patterns of seizures in children with lesional epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2011; 45: 109-113.
146. Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci.* 1995; 15: 623-642.
147. Chokroverty S, Quinto C. Sleep and epilepsy. In: Chokroverty S, ed. *Sleep disorders medicine.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1998: 697-727.
148. Dudek FE, Patrylo PR, Wuarin JP. Mechanisms of neuronal synchronization during epileptiform activity. In: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen

RW, Porter RJ, eds. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 699-708.

149. Shouse MN. Differences between two feline epilepsy models in sleep and waking state disorders, state dependency of seizures and seizure susceptibility: amygdala kindling interferes with systemic penicillin epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28: 399–408.
150. Beenhakker ve Huguenard, 2009 Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron*. 2009; 62: 612-632.

8. ÖZET

Çocuklarda Epileptik Nöbetlerin Uyku-Uyanıklık Paterni ve Sirkadiyen Dağılımı

Organizmadaki pek çok fizyolojik olay sirkadiyen ritim içerisinde çalışırken bazı hastalıkların da ritmisite gösterdiği yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Epileptik nöbetlerin de günlük periodisite gösterdiği 2000 yıldan beri bilinmektedir. Çalışmalarda uyku ve sirkadiyen ritmin nöbet oluşumunu, nöbet eşikini ve yayılımını etkilediği gösterilmiştir.

Bu çalışmada çocukluk çağındaki nöbetlerin uyku/uyanıklık ve sirkadiyen dağılımlarının semiyolojik nöbet subtipleri, nöbet lokalizasyonu ve etyoloji ile ilişkisini araştırmayı amaçlandık.

Video-EEG Monitorizasyon Ünitesinde 1 Ocak 2007-31 Aralık 2011 yılları arasında yatırılarak izlenen ve yatışı sırasında klinik ve elektrografik olarak nöbeti gözlenen hastaların dosyaları ve video kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu beş yıllık periyotta, 170 çocuk hasta ve 909 nöbet çalışmaya alındı.

Çalışmamızda aura, dialeptik, atonik, myoklonik, hipomotor, jelastik nöbetler ve epileptik spazmlar uyanıklıkta; tonik, hiperomotor, klonik nöbetler uykuda izlendi. Auralar, dialeptik, atonik, jelastik nöbetler ve epileptik spazmlar gündüz saatlerinde görülürken; hiperomotor nöbetler gece saatlerinde görüldü. Lokalizasyonuna göre nöbetler değerlendirildiğinde jeneralize nöbetler (12:00-18:00), frontal lob nöbetleri (24:00-06:00), temporal lob nöbetleri (06:00-09:00 ve

12:00-15:00), oksipital lob nöbetleri (09:00-12:00 ve 15:00-18:00) spesifik bir sirkadiyen dağılım gösterdi.

Sonuç olarak, epileptik nöbetler sirkadiyen bir ritim izlemektedir. Bu dağılımın oluşmasında sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık döngüsü önemli rol oynamaktadır. Bu faktörler beynin farklı bölgelerini farklı etkilemektedir. Bu farklılıkların nedenlerini açıklamak için sirkadiyen ritmin çeşitli kortikal bölgeler üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların yapılması ve nöbet eşiğini etkileyen faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu konudaki bilgilerimizin artması yakın gelecekte nöbetlerin sirkadiyen paterninin tanısal ve tedavi amacıyla kullanılmasını sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Sirkadiyen ritim, Epilepsi, Nöbet.

9. SUMMARY

Sleep-Wake Pattern and Sirkadiyen Distribution of Epileptic Seizures in Children

As many physiological events in the organism work in a circadian rhythmicity, some studies have revealed that some diseases also occurred in a circadian rhythm. Daily periodicity of seizures in epilepsy patients has been known for over 2000 years. Many studies have shown that sleep and circadian rhythm can have an effect on seizure occurrence, threshold and spread.

We aimed to evaluate the relationship of the sleep/wake, and circadian patterns of childhood seizures to semiologic seizure subtypes, seizure-onset localization, and etiology in this study.

The charts and the video recordings of the patients who were hospitalized from 1st January 2007 to 31st December 2011 at video-EEG Monitoring were retrospectively reviewed for clinico-electrographic seizures. Over a 5 year period, 170 patient and 909 seizures were included.

Auras, dialeptic, atonic, myoclonic, hypomotor, gelastic seizures and epileptic spasms occurred more often in wakefulness, while tonic, hypermotor and clonic seizures occurred more frequently in sleep ($p<0.05$). Auras, dialeptic, atonic, gelastic seizures, epileptic spasms are occurred more frequently during daytime while hypermotor seizures occurred more frequently at night ($p<0.05$).

When we evaluated seizure according to seizure onset localisation, generalized seizures (12:00-18:00), frontal lobe seizures (24:00-06:00), temporal

lobe seizures (06:00-09:00 and 12:00-15:00) and occipital lobe seizures (09:00-12:00 and 15:00-18:00) revealed specific circadian distributions ($p < 0.05$).

As a result, epileptic seizures occur in a circadian pattern. Sleep/wake cycling and circadian rhythm have an important role in the daily distribution of seizures. These factors have different effects on different brain regions. To explain these differences, future studies concerning the effects of circadian rhythm on different cortical areas and exploring the factors affecting the seizure threshold should be done. With the increasing of our knowledge, circadian patterns of seizures may be used for diagnostic and therapeutic purposes.

Key words: Circadian rhythm, Epilepsy, Seizure.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Esra

Soyadı: Gürkaş

Doğum Yeri ve Tarihi: Konya, 21.04.1977

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı (2008-2012)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (2002-2007)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (1995-2001)
- Konya Meram Anadolu Lisesi (1989-1995)
- Konya Cumhuriyet İlkokulu (1984-1989)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği