

**T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA miRNA ALT
TİPLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Alişan BAYRAKOĞLU

Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ferda USLU

MAYIS 2023

**T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA miRNA ALT
TİPLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Alişan BAYRAKOĞLU

Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ferda USLU

MAYIS 2023

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi
tarafından 20210408 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Alişan BAYRAKOĞLU ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**İdiyopatik Jeneralize Epilepsi Tanılı Hastalarda miRNA Alt Tiplerinin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Ferda USLU**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Zeliha MATUR**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Nerses BEBEK
İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Ferda USLU
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet KOLUKISA
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Emrah YÜCESAN
İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa

Teslim Tarihi : 10 Mayıs 2023
Savunma Tarihi : 12 Mayıs 2023

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince asistanları olmaktan gurur duyduğum ve eğitimime sağladıkları katkılar nedeniyle bir ömür boyu müteşekkir olacağım kıymetli hocalarım *Prof. Dr. Zeliha Matur, Prof. Dr. Azize Esra Başar Gürsoy, Prof. Dr. Gülsen Babacan Yıldız ve Prof. Dr. Mehmet Kolukisa*'ya,

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince her zaman yol göstericim, nöroloji ve epilepsiyi sevmeme büyük katkıları olan, ileride meslek hayatım boyunca yolumu aydınlatacak tez hocam *Doç. Dr. Ferda İlgen Uslu*'ya,

Tez çalışmamda her başım sıkıştığında kapısını çaldığım, her sorumu bıkmadan cevaplayan, mesleki bilgisi önünde düğme iliklenecek ve tezimin yazımı aşamasında her zaman desteğini hissettiğim hocam *Doç. Dr. Emrah Yücesan*'a,

Tezimin en başından beri gerek fikir aşamasında gerekse en küçük zorlukta desteğini esirgemeyen kıymetli hocam *Prof. Dr. Nerses Bebek*'e,

Engin nöroloji bilgileri ile her zaman yardımına koşan Anabilim Dalımız üyeleri *Doç. Dr. Mecbure Nalbantoğlu, Uzm. Dr. Aslı Yaman Kula, Uzm. Dr. Vildan Güzel, Uzm. Dr. Bahar Aksay Koyuncu, Uzm. Dr. İsmet Üstün, Uzm. Dr. Kadriye Alpay, Uzm. Dr. Özlem Gelişin, Uzm. Dr. Pınar Özçelik, Uzm. Dr. Tehran Aliyeva, Uzm. Dr. Nilgün Açıkgöz*'e,

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük yardımları olan *Uzm. Mol. Bio. Ceyhun Toruntay*'a

Kıdemlilerim *Uzm. Dr. Nihat Mustafayev, Uzm. Dr. Zehra Cemre Karakayalı ve Uzm. Dr. Azar Guluzada*'ye,

Asistanlık hayatımın çoğunu beraber geçirdiğim asistan arkadaşlarım *As. Dr. Sultan Kandemir, As. Dr. Zeliha Güneş, As. Dr. Sanıye Karabudak, As. Dr. Elşen Mustafayev, As. Dr. Ahmet Volkan Kurtoğlu, As. Dr. Pelin Aksoy, As. Dr. Sebile Serra Tümer ve As. Dr. Damla Demirel*,

Nöroloji Anabilim dalı sekreteri *Gamze Karakuş* başta olmak üzere tüm sekreterler ve servis hemşiremiz *Yeter Özen* başta olmak üzere tüm hemşirelere,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime,

Her zaman bana Allah tarafından verilmiş birer hediye olduklarını düşündüğüm sevgili eşim *Semanur* ve oğlum *Çağrı Mete*'ye teşekkür ederim.

Mayıs 2023

Alişan BAYRAKOĞLU

BEYAN

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

Alişan BAYRAKOĞLU

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
SEMBOLLER	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1 Nöbet	1
1.2 Epilepsi	1
1.3 Sınıflandırma	2
1.4 İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler	5
1.4.1 Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE)	8
1.4.2 Juvenil absans epilepsisi (JAE)	10
1.4.3 Juvenil miyoklonik epilepsisi (JME)	13
1.4.4 Tek başına jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi	17
1.5 miRNA (microRNA)	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1 Çalışma Kohortu	23
2.2 RNA Ekstraksiyonu ve Kantitatif gerçek zamanlı PZR	24
2.3 İstatiksel Analiz	27
3. BULGULAR	28
3.1 Demografik Özellikler	28
3.2 Klinik Özellikler	28
3.3 Genetik Özellikler	32
4. TARTIŞMA	35
4.1 Klinik Değerlendirme	35
4.2 Genetik Değerlendirme	37
5. SONUÇLAR	41
6. KAYNAKLAR	42
7. EKLER	49
8. ÖZGEÇMİŞ	56

KISALTMALAR

AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
ANI	: Anti-nöbet İlaç
cDNA	: Komplementer DNA
ÇAE	: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi
EEG	: Elektroensefalografi
ILAE	: International League Against Epilepsy
İJE	: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
JAE	: Juvenil Absans Epilepsi
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTK	: Jeneralize Tonik-klonik Nöbet
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
mRNA	: Mesajcı RNA
miRNA	: Micro RNA
ncRNA	: Non-coding RNA (Kodlamayan RNA)
OXC	: Okskarbazepin
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
qRT-PCR	: Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RISC	: RNA Induced Silencing Complex
RNA	: Ribonükleik Asit
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VPA	: Valproik Asit

SEMBOLLER

$\Delta\Delta Ct$: Eşik Değer Döngüsü



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 : qRT-PCR karışım miktarları.....	24
Tablo 2 : qRT-PCR tepkime aşamaları	25
Tablo 3 : Olguların demografik ve klinik bilgileri	29
Tablo 4 : JME olgularının nöbet tipi ve nöbet sıklıkları	30
Tablo 5 : JAE olgularının nöbet tipi ve nöbet sıklıkları	30
Tablo 6 : Tek başına JTK nöbetli epilepsi olgularının nöbet tipi ve sıklıkları.....	31
Tablo 7 : Olguların anti-nöbet ilaç kullanımı	32

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : 2017 ILAE Nöbet Sınıflaması	3
Şekil 2 : 2017 ILAE Epilepsi Sınıflaması.....	5
Şekil 3 : İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler.....	7
Şekil 4 : JAE Tanı Kriterleri	12
Şekil 5 : JME Tanı Kriterleri.....	15
Şekil 6 : JME İktal ve İnteriktal EEG Örneği	16
Şekil 7 : Tek Başına JTK Nöbetli Epilepsi Tanı Kriterleri	18
Şekil 8 : Farklı miRNA Alt Tiplerinin Epilepsi Patogenezindeki Rollerini	21
Şekil 9 : hsa-miR-132 <i>forward</i> primeri	25
Şekil 10 : hsa-miR-146a <i>forward</i> primeri	26
Şekil 11 : hsa-miR-155 <i>forward</i> primeri	26
Şekil 12 : miRNA'ların rölatif mRNA ekspresyon değerleri.....	33
Şekil 13 : miRNA'ların ROC Analizi ve AUC Değerleri.....	33
Şekil 14 : miRNA'ların korelasyon analizlerin sonuç tablosu.....	34
Şekil 15 : miRNA'ların aralarındaki ilişkinin korelasyon analizi.....	34

İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ TANILI HASTALARDA miRNA ALT TIPLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Giriş:

İdiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) tüm epilepsilerin yaklaşık üçte birini kapsamakta olup, bunların büyük kısmı da çocukluk ya da ergenlik dönemlerinde başlar. İJE tanısında kullanılan herhangi bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Daha önce birçok epilepsi hastasında miRNA alt tipleri olan miR-146a, miR-155 ve miR-132 bakılmış olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ekspresyon seviyelerinin farklılık gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda İJE hastalarında miR-132, miR-146a ve miR-155'in ekspresyon düzeyleri incelenmiş ve olası aday biyobelirteç potansiyellerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem:

Bu amaçla çalışmaya İJE tanılı 46 hasta ve 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Sırasıyla; miR-132, miR-146a ve miR-155'in ekspresyon düzeyleri qRT-PZR yöntemiyle incelenmiştir. Bu işlem için U6 snRNA *housekeeping* gen olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde ilk olarak verilerin dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakılmış, normal olmayan dağılım gösteren gruplara Mann Whitney testi yapılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca, incelenen tüm miRNA'ların biyobelirteç potansiyellerinin tespiti için ROC analizi ile AUC değerleri hesaplanmıştır.

Sonuç:

miR-132 ekspresyon seviyesi hastalarda kontrollere oranla istatistiksel olarak yüksek anlamlılık gösterilmiştir ($p < 0,0001$). ROC analizinde AUC değeri 0,727 olarak belirlenmiştir. miR-146a ekspresyon seviyesi hastalarda kontrollere oranla istatistiksel olarak yüksek anlamlılık tespit edilmiştir. ($p < 0,0001$). ROC analizinde

AUC değeri 0,760 olarak belirlenmiştir. miR-155 ekspresyon seviyeleri ise hastalarda kontrollere oranla istatistiksel olarak yüksek anlamlılık belirlenmiştir ($p < 0,0001$). ROC analizinde AUC değeri 0,879 olarak tespit edilmiştir.

Tartışma:

Çalışmada ayrıntılı olarak analiz edilen  miRNA ekspresyon seviyeleri bakımından istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bulunmakla birlikte, ayrıca AUC değerlerinin 0,700'den yüksek olması biyobelirteç olarak uygun adaylar olabileceklerini göstermektedir. İlerleyen dönemde bu miRNA'ların biyobelirteç potansiyelleri daha büyük hasta/sağlıklı gruplarıyla incelenmeli ve özellikle AUC değeri açısından en kuvvetli bulunan miR-155 ve hedefi olan genler hastalığın etiyopatogenezi açısından dikkate alınmalıdır.

EVALUATION OF EXPRESSION LEVELS OF miRNA SUBTYPES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY

ABSTRACT

Introduction:

Idiopathic generalized epilepsies (IGE) comprise approximately one-third of all epilepsies, and the majority of these begin in childhood or adolescence. There is no biomarker used in the diagnosis of IGE. The miRNA subtypes miR-146a, miR-155 and miR-132 were examined in many epilepsy patients before, and it was found that the expression levels differed statistically compared to the control group. In our study, the expression levels of miR-132, miR-146a and miR-155 in IGE patients were examined and it was aimed to determine possible candidate biomarker potentials.

Method:

For this purpose, 46 patients with IGE and 50 healthy controls were included in the study. Respectively; The expression levels of miR-132, miR-146a and miR-155 were examined by qRT-PCR method. For this process, U6 snRNA was evaluated as a housekeeping gene. In the statistical analysis, the distribution of the data was first examined with the Shapiro-Wilk test, and the Mann Whitney test was applied to the groups with non-normal distribution. A p value of <0.05 was considered statistically significant. In addition, AUC values were calculated by ROC analysis to determine the biomarker potentials of all examined miRNAs.

Conclusion:

The expression level of miR-132 was statistically significant in patients compared to controls ($p<0.0001$). In the ROC analysis, the AUC value was determined as 0.727. MiR-146a expression level was statistically higher in patients compared to controls. ($p<0.0001$). In the ROC analysis, the AUC value was determined as 0.760. MiR-155 expression levels were statistically higher in patients compared to controls ($p<0.0001$). In the ROC analysis, the AUC value was determined as 0.879.

Discussion:

Although the three miRNAs analyzed in detail in the study were found to be highly significant in terms of expression levels, their AUC values higher than 0.700 also indicate that they may be suitable candidates as biomarkers. In the future, the biomarker potentials of these miRNAs should be examined with larger patient/healthy groups, and especially miR-155, which is the strongest in terms of AUC value, and its target genes should be considered in terms of the etiopathogenesis of the disease.



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Nöbet

Nöbet, esas olarak serebral kortekste bulunan nöronların anormal, aşırı veya senkronize deşarjlarının klinik ifadesini temsil eder. Bu anormal paroksizmal aktivite aralıklı ve genellikle kendi kendini sınırlar. Saniyeler ile birkaç dakika arasında sürer.

1.1.1. Akut semptomatik nöbet

Tetiklenmiş nöbet veya reaktif nöbet olarak da adlandırılır. Akut sistemik bir hastalık veya beyin hasarı ile yakın zamansal ilişki içinde ortaya çıkan bir nöbettir [1]. Nedenler arasında hiponatremi, hipokalsemi, yüksek ateş, toksik madde maruziyeti, kafa içi kanamalar veya menenjitler sayılabilir. Akut semptomatik nöbetler, akut hastalığın ötesinde tekrarlayan bir süreç haline gelmedikçe epilepsi olarak sınıflandırılmaz [2].

1.1.2. Tetiklenmemiş nöbet

Potansiyel olarak sorumlu bir klinik durumun yokluğunda meydana gelen veya akut semptomatik nöbet için tanınan zaman aralığının ötesinde önceden var olan bir beyin lezyonu veya ilerleyici sinir sistemi bozukluğu ile ilgili olarak ortaya çıkan bir nöbettir [1].

1.1.3. Status epileptikus

Status epileptikus, uzun süreli veya bilinç geri gelmeden hemen tekrarlayan nöbetlerle tanımlanır.

1.2. Epilepsi

Epilepsi, tekrarlayan epileptik nöbetlere karşı kalıcı bir yatkınlık durumudur [3]. Birden fazla olası nöbet tipi ve sendromu, çeşitli etyolojiler ve değişken prognozlarla karakterize heterojen bir durumdur. Aşağıdakilerden herhangi biri mevcut olduğunda bir birey epilepsi hastası olarak kabul edilir [2].

- 24 saatten fazla arayla meydana gelen en az iki tetiklenmemiş(refleks) nöbetin olması. Tetiklenmemiş nöbetler, belirli dış (örn. fotik uyarı) veya içsel (örn. duygu, düşünceler) uyarılarla uyarılan nöbetlerdir [2].
- Bir tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve 10 yıl içerisinde tetiklenmemiş iki nöbetten sonra genel tekrarılama riskine benzer başka nöbet olasılığı (\geq yüzde 60). Bu, inme, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya belirli travmatik beyin hasarı türleri gibi uzak yapısal lezyonlarda söz konusu olabilir.
- Bir epilepsi sendromunun tanısı.

1.3. Sınıflandırma

Nörogörüntüleme, genetik ve moleküler biyolojideki önemli gelişmeler, nöbetler ve epilepsi için yeni bir sınıflandırma ve terminoloji sistemine olan ihtiyacı doğurmuştur. ILAE (Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik) sınıflandırma sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. En son 2010 ve 2017'de önceki sınıflamalardan birkaç önemli değişiklikle güncellenmiştir [4, 5]. ILAE sınıflandırması, üç farklı yaklaşıma göre tanıya yönlendirir:

- Nöbet tipleri
- Epilepsi tipleri (Nöbet tipine göre)
- Epilepsi sendromları

1.3.1. Nöbet tipleri

Nöbet tipi, nöbetin ilk belirtisine göre jeneralize, fokal veya bilinmeyen (nöbet başlangıcı gözden kaçmış veya belirsiz ise) olarak sınıflandırılır. Daha önce kullanılan basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize adlandırmaları tanımlamaları zor ve sıklıkla yanlış kullanıldığı için değiştirilmiştir.

Fokal ve jeneralize nöbetler, başlangıçtaki belirti ve semptomlara göre motor ve nonmotor nöbetler olarak alt gruplara ayrılır. Hem jeneralize hem de fokal nöbetler için ek tanımlayıcılar, spesifik motor veya nonmotor semptomlara dayalı olarak eklenebilir. (**Şekil 1**)

Fokal Başlangıçlı Nöbetler	Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler	Başlangıcı Belirlenemeyen - Bilinmeyen
A. a. Farkındalığın korunduğu b. Farkındalığın bozulduğu	A. a. Motor <i>Tonik</i> <i>Klonik</i> <i>Miyoklonik</i> <i>Tonik-klonik</i> <i>Miyoklonik-tonik-klonik</i> <i>Miyoklonik-atonik</i> <i>Atonik</i> <i>Epileptik spazm</i> b. Motor olmayan (absans) <i>Tipik</i> <i>Atipik</i> <i>Miyoklonik</i> <i>Göz kapağı miyoklonili</i>	A. a. Motor <i>Tonik-klonik</i> b. Motor olmayan Davranış-hareketlerde duraksama c. Sınıflandırılmayan
B. a. Motor <i>Otomatizmalı</i> <i>Atonik</i> <i>Klonik</i> <i>Tonik</i> <i>Miyoklonik</i> <i>Hiperkinetik</i> <i>Epileptik spazm</i> b. Motor olmayan <i>Otonomik</i> <i>Kognitif-Bilişsel</i> <i>Davranışlarda-hareketlerde duraksama</i> <i>Duyusal-sensoriyal</i> <i>Emosyonel</i>		
C. Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik		

Şekil 1: 2017 ILAE Nöbet Sınıflaması ([6] nolu kaynaktan alınmıştır.)

1.3.2. Nöbet alt tipine göre epilepsi tipleri

1.3.2.1. Jeneralize epilepsiler

Nöbetler, kortikal, subkortikal ya da her ikisinden kaynaklanıp hızlı bir şekilde iki tarafı da içine alırsa genellikle jeneralize epilepsi olarak adlandırılır [3, 5].

Jeneralize nöbetlerin tüm korteksi içine alması gerekmez ve asimetrik olabilir. EEG’de jeneralize diken dalga veya jeneralize paroksizmal hızlı aktivite görülür.

1.3.2.2. Fokal epilepsi

Fokal terimi, bir hemisferle sınırlı bölgeden kaynaklandığı klinik veya EEG verilerinden çıkarılan nöbetlerle ilişkili epilepsiyi tanımlamak için kullanılır [3, 5]. Fokal nöbetler, subkortikal yapılardan veya neokorteksten kaynaklanabilir. Fokal epilepsili çoğu kişi interiktal EEG’de fokal veya multifokal deşarjlar gösterir.

1.3.2.3. Jeneralize ve fokal epilepsi

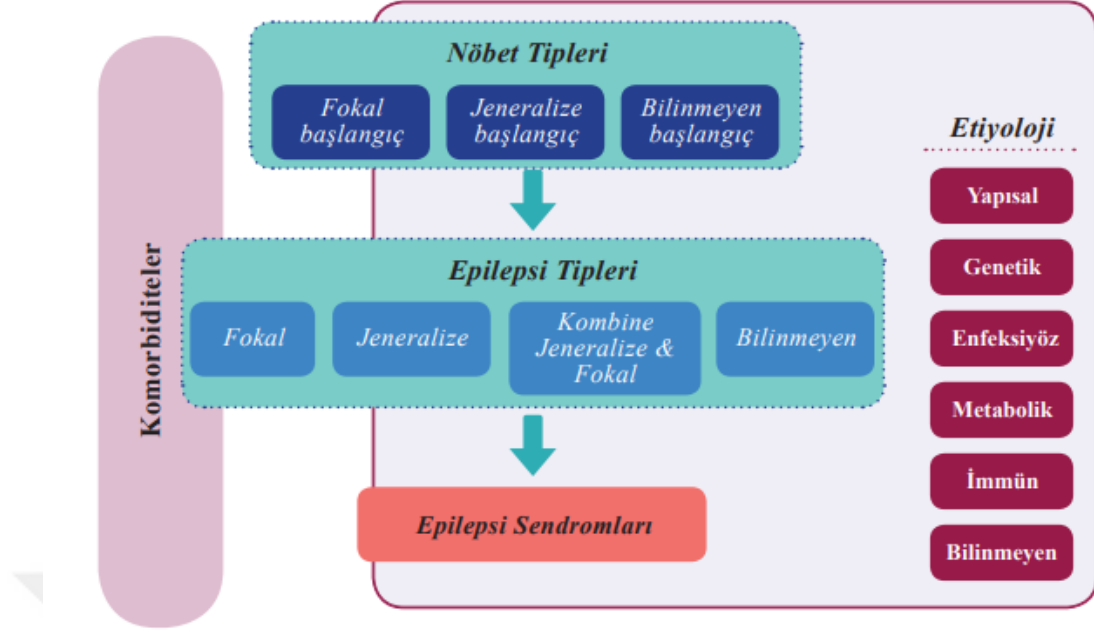
Bu terim hem jeneralize hem de fokal nöbetleri olan epilepsiler için kullanılır. Özellikle erken çocukluktaki Dravet sendromu, Lennox-Gastaut sendromu örnek gösterilebilir. Ek olarak lokal veya yaygın genetik ve metabolik etiyolojiler ile giden epilepsiler ile ilişkilendirilebilir. İteriktal EEG hem jeneralize hem de fokal/multifokal deşarjları gösterebilir veya epileptiform deşarjlar olmayabilir.

1.3.2.4. Bilinmeyen (jeneralize veya fokal olup olmadığına karar verilemeyen) epilepsi

Bu terim, başlangıcın fokal ya da jeneralize olduğu açıkça belirlenemeyen nöbetleri olan epilepsiler için kullanılır. Örneğin, fokal bir lezyonun neden olmasına rağmen jeneralize görülebilen epileptik spazmlardır.

1.3.3. Epilepsi sendromları tipleri

Bir epilepsi sendromu, birlikte ayırt edici, tanımlanabilir bir klinik nöbet bozukluğunu tanımlayan bir dizi klinik özellik, belirti ve semptomu temsil eder [3, 5]. Dravet sendromundaki SCN1A mutasyonu gibi bazı sendromlar tek bir spesifik etiyoloji ile yüksek oranda ilişkilidir. Birçok sendrom, başlangıç yaşı, nöbet tipi/tipleri, elektroensefalogram (EEG) özellikleri, etiyolojisi ve ilişkili komorbiditelere göre tanımlanabilir.



Şekil 2: 2017 ILAE Epilepsi Sınıflaması ([6] nolu kaynaktan alınmıştır.)

1.4. İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler

İdiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) terimi, fokal olmayan bir başlangıçlı olan ve genetik yatkınlık dışında tanımlanabilir bir nedeni olmayan bir grup epilepsi sendromunu tanımlar. Mevcut epilepsi sınıflandırmasında idiyopatik, “bilinmeyen neden” değil, “bireyde doğuştan var olan bir şeyin ötesinde hiçbir dış neden veya nedeni olmayan” anlamına gelir [8]. İdiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) tüm epilepsilerin yaklaşık üçte birini kapsamakta olup, bunların büyük kısmı da çocukluk ya da ergenlik dönemlerinde başlar. Çocuklar epilepsi dışında sağlıklıdırlar; tablo genetik özellik gösterir [7, 9]. (**Şekil 3**)

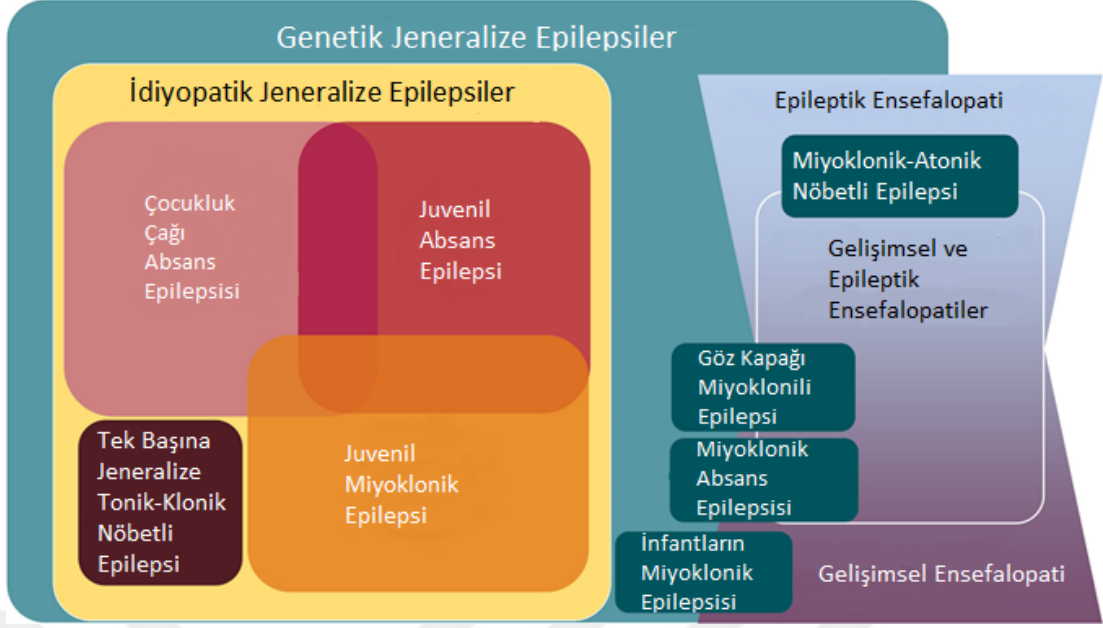
Tüm İJE formlarında ana nöbet tipleri tipik absans, jeneralize tonik-klonik ve miyoklonik nöbetlerdir. Bu nöbetlerin ağırlıkları ve epilepsinin başlangıç yaşına göre İJE’lerin çeşitli alt tipleri bulunmaktadır. İJE’lerin tanısında en verimli test EEG’dir. EEG değişiklikleri normal bir bioelektrik aktivite temelinde iktal ya da interiktal nitelikte jeneralize diken-dalga ya da multipl diken-dalga boşalmılarından oluşur. Bu boşalmalar sıklıkla hiperventilasyon ve aralıklı ışık uyarımı sırasında, ya da uyku deprivasyonu sonrasında artarlar [7, 9].

a) Epidemiyoloji

İJE, epilepsili kişilerin yaklaşık %15-20'sini oluşturan yaygın bir epilepsi grubudur [7]. İJE sendromları, tipik olarak 3 ile 25 yıl arasında değişen başlangıç yaşlarına göre farklılık gösterir. Nadiren, başlangıç 40 yıl kadar geç olabilir [10]. Bu yaştan sonra başlaması istisnai bir durumdur. Antiepileptik ilaçlara yanıt ve uzun süreli tedavi ihtiyacı bireysel sendromlar içinde değişse de, İJE sendromları genellikle ilaca duyarlıdır ve yaklaşık %80'i uygun antiepileptiklere yanıt verir [7]. İJE sendromları remisyon olasılıkları ve remisyon yaşı açısından farklılık gösterir. Hastalar bazen bir İJE sendromundan diğerine evrimleşebilir. JME, ergen ve yetişkin epilepsi vakalarının tahmini olarak %3- %11'ini oluşturan idiyopatik jeneralize epilepsilerin en yaygınıdır [7, 11].

b) Patofizyoloji

Epilepsinin patofizyolojisi temel olarak serebral kortikal nöronların anormal deşarjına neden olan etiyolojik faktöre bağlıdır. Tipik absans nöbetlerle sonuçlanan talamokortikal etkileşim, en açık şekilde anlaşılan mekanizmadır. Talamokortikal yolun salınım ritmindeki bir değişiklik, jeneralize başlangıçlı nöbetlere neden olabilir. İlgili birincil kanalın, geçici düşük eşikli kalsiyum kanalı (T-kalsiyum) akımı olduğu düşünülmektedir. Bu akımın bozulması depolarizasyona ve epileptik aktivitenin başlamasına neden olabilir. T-kalsiyum kanallarını baskılayan antikonvülzanların absans nöbetlerini önlediği gösterilmiştir. T-kalsiyum akımını artırarak talamokortikal devrenin senkronizasyonunu artıran anti-nöbet ilaçların (ANİ), hayvan modellerinde absans nöbetlerini kötüleştirdiği gösterilmiştir [12, 13].



Şekil 3: İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler ([9] nolu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

c) Elektroensefalogram (EEG)

EEG, genellikle uyuklama, uyku ve uyanma sırasında ortaya çıkan, tipik olarak 2.5-5.5 Hz olan jeneralize diken-dalga deşarjlarının klasik bulgusunu gösterir. Ancak, belirgin fokal epileptiform aktivite veya fokal yavaşlama görülmemelidir. JME (juvenil miyoklonik epilepsi) tanısı alan ve tedavi edilmemiş hastaların çoğunda, ÇAE (çocukluk absans epilepsisi) ve JAE (juvenil absans epilepsi) tanısı alan hastaların az bir kısmında aralıklı geçici fotik stimülasyon ile bir fotoparoksizmal yanıt oluşur; ancak bu, uygulanan aralıklı fotik stimülasyon metodolojisine bağlı olabilir [14, 15]. Fotosensitivite, spesifik genetik gelişimsel epileptik ensefalopatiler ile oksipital epilepsilerde de görülür. Hiperventilasyon genellikle jeneralize diken-dalga deşarjlarını tetikler. Uygun antiepileptik ilaçlar, terapötik dozlarda jeneralize diken-dalga deşarjlarını ortadan kaldırabilir. Normal bir rutin EEG, ikna edici klinik kanıtlar (yani, başlangıç yaşı uygun olan miyoklonik nöbetlerin iyi bir tanımı varsa) varlığında IJE tanısını dışlamaz. Bu gibi durumlarda, uyku deprivasyonlu veya uzun süreli bir EEG kaydı, jeneralize diken-dalga deşarjlarına neden olabilir.

d) Komorbiditeler

Duygudurum bozuklukları, anksiyete, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve öğrenme bozuklukları sıklıkla görülür, ancak daha net kanıtlar elde etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. İJE'ler mental retardasyon ve gelişimsel epileptik ensefalopatiler ile ilişkili değildir. Daha da önemlisi, İJE'ler, akademik başarının azalması dahil olmak üzere, planlanmamış gebelik riskinin artması; psikiyatrik, duygusal ve davranış sorunları ve arkadaşlarla sosyal etkileşimi azalması gibi uzun vadeli sosyal sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir [16].

e) Genetik

İJE'ler'in genetik alt yapısı poligenik bir temelden kaynaklandığı için çevresel nedenlerin etkisi olsun veya olmasın karmaşık bir kalıtım gösterir. Monozigotik ikizlerde, EEG'de görülen jeneralize diken dalga aktivitesi yüksek oranda benzerlik gösterirken, nöbetler %70 uyum gösterir [17]. Klinik genetik kanıtlara rağmen, İJE'ler için patolojik etkisi olan varyantların/genlerin tespiti aynı oranda hızlı olamamıştır. Bunda özellikle hastalığın heterojen yapısı etkili olmuştur. Bu engeli aşabilmek için benzer klinik bulgulara sahip geniş kohortların analiz edilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda, ILAE Kompleks Epilepsi Konsorsiyumu, epilepsili 15.212 kişiyi ve 29.677 kontrolü kapsayan genom çapında bir mega analiz gerçekleştirdi ve İJE'lerle ilişkili 11 lokus tanımladı [18]. Ailede jeneralize nöbetlerle ilişkili epilepsi öyküsü destekleyici olsa da İJE'li hastalarda aile öyküsü her durumda ortaya çıkmamaktadır. Bu de novo mutasyonların görülmesi veya kompleks kalıtımla açıklanabilir. Bu nedenle, genetik terimi, nedene atıfta bulunur ve kalıtsal anlamına gelmez; bu genellikle yanlış yorumlanan önemli bir ayrımdır. Mikrodelesyonlar ve mikroduplicasyonlar gibi tekrarlayan kopya sayısı varyantları İJE'li hastaların %3'ünde görülür [19]. Tamamen nedensel olmaktan ziyade, bu bozuklukların etiyojisine katkıda bulunan poligenik faktörlerden biri olmaları muhtemeldir.

1.4.1. Çocukluk çağı absans Epilepsisi (ÇAE)

Çocukluk çağı absans epilepsisi, nöbet başlangıcında 2.5-4 Hz jeneralize diken dalga karakterize günlük absans nöbetleri olan, absans nöbetleri haricinde tamamen normal olan bir çocukta ortaya çıkar. Absans nöbetleri hiperventilasyon ile tetiklenir. Nörolojik muayenesi normaldir. Gelişim ve biliş tipik olarak normaldir.

DEHB ve öğrenme güçlükleri ortaya çıkabilir. Nöbetler kısadır ancak kümeler halinde ortaya çıkabilir. Epilepsi, çocukların %60'ında, genellikle 2 yıl içinde veya erken ergenlik döneminde düzelir [9].

a) Epidemiyoloji

Çocukluk çağı absans epilepsisi(ÇAE) insidansı yılda 100.000 çocukta yaklaşık 6.3-8.0 çocuktur. Okul çağındaki çocuklarda epilepsinin yaklaşık %18'ini oluşturur [20].

b) Klinik

Başlangıç yaşı tipik olarak 4-10 yaş arasındadır. 10 yaşında ve daha büyük yaşta başlayan çocuklarda, ÇAE ve juvenil absans epilepsi (JAE) arasındaki ayrım absans nöbetlerinin sıklığına bağlıdır [21]. Tipik absans nöbetlerinin sıklıkla, en azından günlük veya tedavi edilmemiş durumda daha fazla meydana geldiği durumlarda, ÇAE tanısı daha olasıdır. ÇAE kız çocuklarda daha siktir ve olguların %60-75'i kız çocuğudur [21]. Çocukların %10-15'inde ateşli nöbet öyküsü mevcuttur. Nörolojik muayene ve baş çevresi normaldir. Zihinsel engelli bireylerde ÇAE nadiren ortaya çıkabilse de, bu gibi durumlarda diğer etyolojileri dışlamak için genetik testler de dahil olmak üzere araştırmalar düşünülmelidir. 4 yaşından küçük yaşta absans nöbetlerinin başladığı olgularda, hastaların %10'unda SLC2A1 patojenik varyantları ile ilişkili glukoz taşıyıcı 1 eksikliği bozukluğu tanısı bulunur [22].

c) Nöbet Tipleri

Tipik absans nöbetlerinin klasik belirtileri ani başlayıp ani sonlanan farkındalığın bozulması ile boş bakma, harekette durma, gözlerde kırıştırmaya, yüz ve ellerde otomatizmalar ile şekillenmektedir. Süre tipik olarak 3-20 saniyedir, ancak nadiren >30 saniye sürebilir. Nöbetler tipik olarak günde birkaç kez meydana gelir ancak çoğu zaman yeterince fark edilmez. Jeneralize tonik-klonik nöbetler, çocuklukta sık görülen absans nöbetlerinden nadiren önce gelir veya bu nöbetler sırasında ortaya çıkar. Daha yaygın olarak, ergenlikte, genellikle absans nöbetlerinin çözülmesinden sonra başlar ve juvenil miyoklonik epilepsi (JME), juvenil absans epilepsisi (JAE) veya tek başına jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi gibi başka bir

İJE sendromuna evrilir [21]. Absans nöbet sırasında ortaya çıkan ince miyoklonus dışında miyoklonik nöbetler ÇAE'de görülmez.

d) Elektroensefalogram (EEG) ve Nörogörüntüleme

İnteriktal EEG'de temel aktivite normaldir. ÇAE'li çocukların %21-30'unda 2,5-4 Hz frekansta oksipital intermitan ritmik delta aktivitesi (OIRDA) görülebilir. İktal EEG absans nöbetleri ile nöbet başlangıcının ilk saniyesinde düzenli 3 Hz (2,5-4 Hz) jeneralize diken dalga ile karakterizedir. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunda hiperventilasyon, jeneralize diken dalga ve absans nöbetlerinin her ikisini de tetikler. Tedavi almayan bir çocuk 3 dakika boyunca iyi hiperventilasyon gerçekleştirirse ve hiçbir jeneralize diken-dalga görülmezse çocukluk çağı absans epilepsisi dışlanabilir.

Nörogörüntüleme normaldir ve tipik klinikte gerekli değildir. Atipik klinikte, nöbetlerin anti-nöbet tedaviye dirençli olduğu olgularda nörogörüntüleme yapılmalıdır.

e) Genetik

İkiz çalışmaları gibi klinik genetik çalışmalar, ÇAE'nin güçlü bir kalıtsal alt yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Absans nöbetleri 4 yaşından önce başlıyorsa, çocukların %10'unda glukoz taşıyıcı 1 (GLUT-1) eksikliği olduğundan, özellikle mental retardasyon, hareket bozuklukları veya ilaca direnci gibi atipik özellikler varsa ek test düşünülmelidir (örn. SLC2A1 testi). Test sonucuna göre uygulanacak ketojenik diyet yardımıyla hastaların semptomları belirli ölçüde düzelebilmektedir. Bu nedenle şüphelenilen olgularda genetik testin yapılması oldukça önemlidir [23, 24].

1.4.2. Juvenil absans Epilepsi (JAE)

JAE, tedavi edilmemiş durumda sağlıklı bir ergende, tipik olarak bir günden daha az sık aralıklarla meydana gelen absans nöbetler ile karakterizedir [25]. Jeneralize tonik-klonik nöbetler olguların %90'ından fazlasında görülür, en sık absans nöbetlerinin başlamasından kısa bir süre sonra olur. Nörolojik muayene normaldir. Gelişim ve bilişsel fonksiyonlar tipik olarak normaldir, ancak DEHB ve öğrenme güçlükleri ortaya çıkabilir. Antiepileptikler ile nöbetler kontrol altına alınabilse de ömür boyu tedavi gerekebilir [9]. (**Şekil 4**)

a) Epidemiyoloji

JAE, toplumda ÇAE'den daha az görülür. Çocuklarda ve ergenlerde yeni başlayan epilepsilerin %2,4-%3,1'ini oluşturur [26].

b) Klinik

Tipik başlangıç yaşı çoğunluğunda 9-13 yaş olmak üzere 8-20 yaş arasındadır. 10 yaş altı vakalarda ÇAE ve JAE ayrımı yapmak genelde zordur. En önemli ayırt edici özellikler JAE'de başlangıç yaşı daha büyük olmakla birlikte, absans nöbet sıklığı ÇAE'ye göre daha azdır. Başvuruda gelişim basamakları ve kognisyon tipik olarak normaldir.

JAE genel olarak anti-nöbet ilaçlara iyi yanıt verir ancak ömür boyu ilaç kullanılması gerekebilir. Jeneralize tonik-klonik nöbet sıklığının fazla olması nedeniyle etosüksimid monoterapi olarak önerilmemektedir. Daha geniş spektrumlu anti-nöbet ilaçlar (ANI) seçilebilir. JAE tanısı alan kişilerde daha yüksek oranda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve öğrenme güçlükleri ile daha yüksek oranda depresyon ve anksiyete bozuklukları bulunmuştur [27, 28].

c) Nöbet Tipleri

Absans nöbetleri olmazsa olmazdır. Aniden başlayan farkındalık bozukluğu, boş bakma, bazısında oral otomatizma sonrasında normal aktiviteye dönüş vardır. Tipik süre 5-30 saniyedir ve ara sıra daha uzun nöbetler görülür. Absans nöbeti sırasında hafif miyoklonus eklenebilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler olguların %90'ından fazlasında görülür [29]. Bunlar genellikle absans başladıktan sonra başlar ancak vakaların %14-27'sinde absans nöbetlerden önce gelebilir [29]. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin sıklığı değişkendir. JAE'de diğer nöbet türleri beklenmez.

JAE Tanı Kriterleri

	Zorunlu Kriterler	Uyarılar ^a	Dışlayıcı Kriterler
Nöbetler	Tipik absans nöbetleri	Süresi >30 sn olan absans nöbetleri Postiktal konfüzyon ve yorgunluk Günde >10 fazla absans nöbeti	Aşağıdaki nöbet tiplerinden herhangi biri: • Aşikar miyoklonik nöbetler • Aşikar göz kapağı miyoklonisi • Miyoklonik absans nöbetler • Atonik nöbetler • Tonik nöbetler • Atipik absans nöbetler • Farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler
EEG	3–5,5 Hz jeneralize diken-dalga paroksizmleri (Geçmiş kaynaklı olabilir)	3 dakika veya daha uzun süre yeterli HV ile tedavi edilmemiş bir hastada 3,5-5 Hz jeneralize diken-dalga olmaması Sedatif bir ilaç olmadan EEG'de yavaş zemin aktivitesi	Sürekli unilateral fokal epileptiform deşarjlar Yaygın yavaş zemin aktivitesi EEG korelasyonu olmadan kaydedilen tipik göz dalması
Başlangıç yaşı			Yaş <8 veya >20
Başlangıçta gelişim		Hafif entellektüel dizabilite	Orta veya ağır entellektüel dizabilite
Nörolojik muayene		Tesadüfi bulgular hariç potansiyel olarak ilgili nörolojik muayene anormallikleri	
Komorbiditeler			Kognisyonda duraklama veya düşüş
Görüntüleme		Tesadüfi bulgular hariç potansiyel olarak ilgili anormal nörogörüntüleme	
Diğer testler: Genetik vb.			Düşük BOS glukozu ve/veya SLC2A1 patojenik varyantı (çoğu durumda test gerekli değildir, ancak mikrosefali ve/veya hafif mental retardasyon olanlarda tavsiye edilir)
Hastalık seyri		JTKN için etkili olan antinöbet ilaçlarla tedavi yokluğunda, epilepsi boyunca JTKN görülmemesi	
Tanı için MRG gerekli değildir. İnteriktal çalışmanın uyanıklık sırasında 3–5.5 Hz jeneralize diken dalga deşarjının paroksizmlerini göstermesi koşuluyla, teşhis için ıktal bir EEG gerekli değildir. Bununla birlikte, tedavi edilmeyen hastaların çoğunda rutin EEG'de kayıtlı bir absans nöbeti olacaktır. Laboratuvar doğrulanması olmayan sendrom: Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde, HV ile tipik bir absans nöbetine tanık olmuşlarsa, diğer tüm zorunlu ve hariç tutma kriterlerini karşılayan uyarıları olmayan kişilerde JAE teşhisi konulabilir.			

Kısaltmalar: BOS, beyin omurilik sıvısı; EEG, electroensefalogram; JTKN, jeneralize tonik klonik nöbetler; HV, hiperventilasyon; JAE, juvenil absans epilepsi; MRG, magnetik rezonans görüntüleme.

^aSendromu olan hastaların büyük çoğunluğunda olmayan ancak nadiren görülebilen kriterler. Uyarılar tek başına sendromu dışlamaz, ancak klinisyenin tanıyı yeniden düşünmesine ve diğer durumları ekarte etmek için daha fazla araştırma yapmasına neden olmalıdır. Ne kadar çok uyarı varsa, kişi belirli bir sendromun teşhisi konusunda o kadar az emin olabilir.

Şekil 4: JAE tanı kriterleri ([9] nolu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

d) Elektroensefalogram (EEG) ve Nörogörüntüleme

Temel aktivitesi normaldir. 3-4 Hz'lik (3–5,5 Hz aralığında) olağan frekansta, uykuda fragmente jeneralize diken dalga paroksizmleri görülür [30]. Jeneralize deşarjlar, hem uyanık hem de uyku kayıtlarında uyku deprivasyonu ile artar. Deşarjlar, JAE'de ÇAE'ye göre daha siktir [31].

3–5,5 Hz jeneralize diken dalga, absans nöbetlerinin başlangıcında ortaya çıkar [30, 31]. Düzensiz deşarjlar, JAE'de ÇAE'den sekiz kat daha yaygındır [30].

Nörogörüntüleme normaldir. Klinik bulgular ve EEG, JAE için tipik ise ve atipik özellikler yoksa görüntüleme gerekli değildir.

e) Genetik

Genetik çalışmalar, mevcut rutin tanı değerlendirmesinin bir parçası değildir. Ancak hastalığın başlangıç yaşının erken olması nedeniyle, hastaların çevresel etkenlere maruziyetinin sınırlı olacağı bilindiğinden JAE'de genetik mekanizmaların etken olma ihtimali yüksektir. Bu durum gerçekleştirilen ikiz çalışmaları gibi klinik genetik çalışmalarda, JAE'nin ÇAE ile önemli ölçüde örtüşen güçlü bir genetik bileşene sahip olduğunu gösterilmesiyle doğrulanmıştır [32]. Bu sendrom için risk oluşturan genler arasında GABRG2, GABRA1, CACNA1A, SLC2A1 başlıcaları olarak yer alır [33, 34]. Mental retardasyon veya ilaç direnci gibi atipik özellikler mevcut olduğunda test yapılması düşünülmelidir.

1.4.3. Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)

En yaygın ergen ve erişkin başlangıçlı idiyopatik jeneralize epilepsi sendromudur. Normal bir bireyde miyoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerle karakterizedir. Miyoklonik nöbetler tipik olarak uyandıktan kısa bir süre sonra ve yorgunken ortaya çıkar. Uyku deprivasyonu önemli bir provoke edici faktördür. Yaşam boyu tedavi genellikle gereklidir [9]. (Şekil 5)

a) Epidemiyoloji

JME yaygın görülür. Nüfusa dayalı çalışmalarda 1-3/10.000'e kadar değişen bir prevalansa sahiptir [35]. Tüm epilepsilerin yaklaşık %9,3'ünü oluşturur [36].

b) Klinik

Tipik başlangıç yaşı 10-24'tür (8-40 yaş). Vakaların %5-15'i ÇAE'den JME'ye dönüşür [37]. Miyoklonik nöbetler 8 yaşından önce başlarsa başka bir tanı düşünülmelidir. Hastaların yaklaşık %4-5'inde ateşli nöbet öyküsü görülür [38]. Antenatal öyküsü ve doğum öyküsü ile birlikte kognisyon tipik olarak normaldir, ancak bazı yüksek kortikal fonksiyonlarda (örn. yürütücü işlevler, dikkat, karar verme) bozukluklar görülebilir [27]. Nöbet başlangıcından sonra kognisyonda progresif bir kayıp, progresif miyoklonik epilepsileri düşündürmelidir. Ayrıca, genel popülasyona kıyasla JME'li hastalarda daha yüksek anksiyete ve depresyon oranları vardır [39].

JME'li hastaların %65-92'sindeki nöbetler, uygun antiepileptikler kullanıldığında ilaca yanıt verir [40]. Bilinen bir nöbet tetikleyicisi uykusuzluktur. Miyoklonik nöbetlerin kontrol edilmesi, jeneralize tonik-klonik nöbetlerden daha zor olabilir. Karbamazepin, okskarbazepin ve fenitoin gibi sodyum kanal blokerleri JME'de sıklıkla miyoklonik nöbetleri ve absans nöbetlerini şiddetlendirir [41]. Lamotrijin bazı hastalarda miyoklonik nöbetleri şiddetlendirebilir [42]. JME genellikle ömür boyu süren bir hastalık olarak kabul edilir ve genellikle ömür boyu tedavi gerektirir [40].

c) Nöbet Tipleri

Tanı için miyoklonik nöbetler zorunludur [25]. En yaygın olarak uyandıktan sonraki ilk bir saat içinde ortaya çıkarlar ve uykusuzluk ile tetiklenirler [25]. Hastalar miyoklonik kasılmaları nöbet olarak algılamayabilir; jeneralize tonik-klonik bir nöbetle prezente olduktan sonra sıklıkla geriye dönük olarak tanınırlar [25]. Miyoklonik status epileptikus nadiren ortaya çıkabilir [43]. Miyoklonik nöbetler tek taraflı veya bilateral olabilir. Miyoklonik nöbetler vücudun bir tarafında baskın olabilir ve sıklıkla üst ekstremiteleri tutmakla birlikte, alt ekstremiteleri de tutabilir ve düşmelere neden olabilir.

Miyoklonik nöbetler, fotik stimülasyon ile tetiklenen refleks nöbetler olabilir [25]. Jeneralize tonik klonik nöbetler, olguların %90'ından fazlasında görülür; bunlardan önce sıklık ve şiddeti artan, miyoklonik-tonik-klonik nöbetle sonuçlanan bir dizi miyoklonik nöbet gelir [25]. Bunlar genellikle uyanma sırasında veya uyku deprivasyonu ile ortaya çıkar. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin sıklığı değişkendir. Jeneralize tonik-klonik status epileptikus yaygın değildir [44].

Absans nöbetleri vakaların üçte birinde görülür [40]. Bunlar kısa sürelidir (3-8 saniye). Absans status epileptikus nadiren ortaya çıkabilir. Fokal nöbetler ve jeneralize tonik veya atonik nöbetler beklenmez.

JME Tanı Kriterleri

	Zorunlu Kriterler	Uyarılar ^a	Dışlayıcı Kriterler
Nöbetler	Miyoklonik nöbetler	Jeneralize tonik-klonik status epileptikus Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin başlangıcında sürekli unifokal semiyoloji(örn; sürekli aynı tarafta aynı bölgede) Sürekli unifokal miyoklonus	<ul style="list-style-type: none">Miyoklonik absans nöbetleriAtonik nöbetlerTonik nöbetlerAtipik absans nöbetleriFarkındalığın bozulduğu fokal nöbetlerAğrılı olarak veya yalnızca uyku sırasında miyoklonusYalnızca okumayla ortaya çıkan miyoklonik nöbetlerMiyoklonusun eşlik ettiği kortikal tremor
EEG	3–5.5-Hz jeneralize diken-dalga veya jeneralize çoklu diken-dalga (geçmişte saptanmış olabilir)		Çoklu diken ve diken dalga deşarjının yokluğunda EEG'de yakalanan alışılmış miyoklonik olay Fokal yavaşlama Sürekli unilateral fokal epileptiform anormallikler <2,5 Hz frekansta jeneralize yavaş diken dalga (daha yüksek frekanslı bir burst sonunda olmadığı sürece) Postiktal dönemle sınırlı olmayan yaygın yavaş zemin aktivitesi
Başlangıç yaşı		8–9 yaş veya 25–40 yaş	<8 yaş or >40 yaş (CAE bazen JME'ye evrilebilir; bu gibi durumlarda, kişilerde absans nöbetleri başlayabilir, ancak 8 yaşından önce JTKN veya miyoklonik nöbetler olmayabilir)
Başlangıçta gelişim		Hafif entellektüel dizabilite	Orta veya ağır entellektüel dizabilite
Nörolojik muayene		Potansiyel olarak ilişkili nörolojik muayene anormallikleri, insidental bulgular hariç	
Görüntüleme		Potansiyel ilişkili nörogörüntüleme anormallikleri, insidental bulgular hariç	
Hastalık seyri			Progresif kognitif yıkım Bozulmuş ince motor beceri ile progresif miyokloni

Tanı için MRG gerekli değildir.

Tanı için iktal EEG gerekli değildir.

Laboratuvar doğrulaması olmayan sendrom: Kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde, diğer tüm zorunlu ve dışlayıcı klinik kriterleri karşılayan, uyarıları olmayan kişilerde JME teşhisi konulabilir.

Kısaltmalar: CAE, çocukluk çağı absans epilepsisi; EEG, electroensefalogram; JTKN, jeneralize tonik-klonik nöbetler; JME, juvenil miyoklonik epilepsi; MRG, magnetik rezonans görüntüleme.

^a Sendromu olan hastaların büyük çoğunluğunda olmayan ancak nadiren görülebilen kriterler. Uyarılar tek başına sendromu dışlamaz, ancak klinisyenin tanıyı yeniden düşünmesine ve diğer durumları ekarte etmek için daha fazla araştırma yapmasına neden olmalıdır. Ne kadar çok uyarı varsa, kişi belirli bir sendromun teşhisi konusunda o kadar az emin olabilir.

Şekil 5: JME tanı kriterleri ([9] nolu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

d) Elektroensefalogram (EEG) ve Nörogörüntüleme

İnteriktal EEG'de temel aktivitesi normaldir. JME'nin kesin tanısı için jeneralize diken dalga aktivitesinin, tipik olarak jeneralize çoklu diken dalga ile kaydedilmesi zorunludur, sadece klinik bulgularla tanıdan şüphelenebilir. Hem uyanıklık hem de uykuda 3–5.5 Hz frekansında düzensiz, jeneralize çoklu diken ve

Absans nöbetleri, nöbet başlangıcında 3–5.5 Hz'lik jeneralize çoklu diken dalga veya jeneralize diken dalga deşarjı ile ilişkilidir.

Nörogörüntüleme normaldir. Klinik bulgular ve EEG JME için tipik ise görüntüleme gerekli değildir.

e) Genetik

Genetik test, mevcut rutin tanı değerlendirmesinin bir parçası değildir. CACNB4, GABRA1, GABRD ve EFHC1 dahil olmak üzere bir dizi gende birey bazlı nadir patojenik varyantlar rapor edilmiştir. Ancak ilerleyen dönemde daha geniş kohort çalışmaları ile yapılan analiz sonuçlarına göre bu genlerin çoğu hastalığın moleküler etiopatogenezinin açıklanması noktasında anlamlı bulunmamıştır [45].

1.4.4. Tek başına jeneralize tonik klonik nöbetli epilepsi

Bu sendrom yaygın bir İJE sendromudur ve başlangıçta uyanma sırasında grand mal nöbetleri olan epilepsi olarak adlandırılır. Bireyler, genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekatında başlayan ve tipik olarak uyku deprivasyonu ile tetiklenen, değişken sıklıkta jeneralize tonik-klonik nöbetlere sahiptir. Diğer nöbet türleri izlenmez. Remisyon oranı düşüktür, ömür boyu tedavi gerekebilir [9]. (**Şekil 7**)

a) Epidemiyoloji

Epidemiyolojik veriler sınırlıdır, ancak bir çalışmada tek başına jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsi, adölesan başlangıçlı tüm İJE'lerin üçte birini oluşturmaktadır [46].

b) Klinik

Tipik başlangıç yaşı 10-25'tir (5-40 yaş). Nöbet başlangıç yaşı, JAE veya JME'den ortalama 2 yıl sonradır [46]. Net bir cinsiyet farkı yoktur. Antenatal öykü ve doğum öyküsü tipik olarak normaldir. Febril nöbet öyküsü olabilir. Kognisyon normaldir; bununla birlikte yürütme işlevi, dikkat ve karar verme gibi bilişsel alanlarda bozulmalar görülebilir [27]. Ayrıca daha yüksek kaygı ve depresyon oranları vardır.

c) Nöbet Tipleri

Bu epilepsi sendromu için jeneralize tonik-klonik nöbetler zorunludur. Bunlar genellikle uyanma sırasında meydana gelir ancak diğer zamanlarda da görülebilir. Absans veya miyoklonik nöbetler gibi diğer nöbet tipleri dışlayıcıdır ve eğer varsa başka bir İJE sendromunu (örn., JAE, JME) düşündürür.

Tek Başına JTKN Epilepsi

	Zorunlu Kriterler	Uyarılar ^a	Dışlayıcı Kriterler
Nöbetler	Jeneralize tonik-klonik nöbetler	Nöbet başlangıcında sürekli unifokal semiyoloji (sürekli aynı tarafta ve aynı vücut bölgesinde)	Jeneralize miyoklonik-tonik-klonik nöbetler (JME'yi destekler) Diğer nöbet tipleri
EEG	3–5,5-Hz jeneralize diken-dalga veya çoklu diken-dalga (Geçmişte saptanmış olabilir)		Fokal yavaşlama Sürekli unilaterale fokal epileptiform deşarjlar <2,5 Hz frekansta jeneralize yavaş diken dalga (daha yüksek frekanslı bir burst sonunda olmadığı sürece) Postiktal dönemle sınırlı olmayan yaygın yavaş zemin aktivitesi
Başlangıç yaşı		5–9 veya 26–40 yaş	<5 veya >40 yaş
Başlangıçta gelişim		Hafif entellektüel dizabilite	Orta-ağır entellektüel dizabilite
Nörolojik muayene		Potansiyel olarak ilişkili nörolojik muayene anormallikleri, insidental bulgular hariç	
Komorbidite			
Görüntüleme		Potansiyel ilişkili nörogörüntüleme anormallikleri, insidental bulgular hariç	Nedensel lezyonun olduğu anormal görüntüleme
Hastalık seyri			Progresif kognitif yıkım
Her hastada MRG gerekli değildir, ancak uyarılar varsa veya olası bir yapısal lezyon için klinik endişe durumunda düşünülmelidir. Tanı için iktal EEG gerekli değildir.			
Laboratuvar doğrulaması olmayan sendrom: Kaynak sınırlı bölgelerde, tek başına JTKN epilepsi, jeneralize diken-dalga aktivitesini gösteren interiktal EEG olmadan tanı koyulamaz, çünkü EEG olmadan fokal başlangıç dışlanamaz.			

Kısaltmalar: EEG, electroensefalogram; JTKN, jeneralize tonik-klonik nöbetli; JME, juvenil miyoklonik epilepsi; MRG, magnetik rezonans görüntüleme.

^aSendromu olan ancak nadiren görülebilen hastaların büyük çoğunluğunda bulunmayan kriterler. Tek başına uyarılar sendromu dışlamaz, ancak klinisyenin tanıyı yeniden düşünmesine ve diğer koşulları dışlamak için daha fazla araştırma yapmasına neden olmalıdır. Ne kadar çok uyarı mevcut olursa, spesifik bir sendromun teşhisi ile ilgili olabilir.

Şekil 7: Tek başına JTK nöbetli epilepsi ([9] nolu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

d) Elektroensefalogram (EEG) ve Nörogörüntüleme

EEG temel aktivitesi normaldir. Jeneralize yavaşlama sadece postiktal dönemde görülür. Sürekli olarak bir alanda görülen fokal yavaşlama, yapısal bir beyin anormalliği düşündürmelidir.

Tanı için 3–5.5 Hz'de jeneralize diken dalga veya çoklu diken dalga zorunludur. Ancak bu zorunlu bulgunun tespiti için uyku kaydı gerekebilir. Bir fotoparoksizmal yanıt görülebilir. İnteriktal epileptiform aktivite uyku deprivasyonu ile artar. Fokal diken dalga fragmanları nadiren tek bir alanda tutarlı bir şekilde

görülebilmek ancak bu gibi durumlarda fokal epilepsi de düşünölmelidir. Yavaş diken dalga (<2,5 Hz) görülmez.

Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde iktal EEG sıklıkla artefakt tarafından belirsizleşir. Tonik aşamada jeneralize hızlı ritmik dikenler görülür. Diken burstleri ve ardından gelen yavaş dalgalar, klonik sıçramalar ile eş zamanlı kaydedilebilir. Postiktal dönemde düzensiz yavaşlama görölebilmek.

Nörogörüntüleme normaldir. Klinik bulgular ve EEG tipik ise görüntüleme gerekli değildir. Bununla birlikte, atipik özellikler, ilaca dirençli nöbetler veya EEG'de devam eden fokal yavaşlama ile görüntüleme düşünölmelidir.

e) Genetik

Genetik test mevcut rutin tanı değerlendirmesinin bir parçası değildir.

1.5. miRNA (microRNA)

MikroRNA'lar (miRNA'lar), hedef genlerin transkripsiyon sonrası susturulmasını düzenleyen 19-25 nükleotit boyutunda kısa RNA molekülleridir. Tek bir miRNA, yüzlerce mRNA'yı hedefleyebilir ve genellikle fonksiyonel etkileşim yolunda yer alan birçok genin ekspresyonunu etkileyebilir. (Şekil 8)

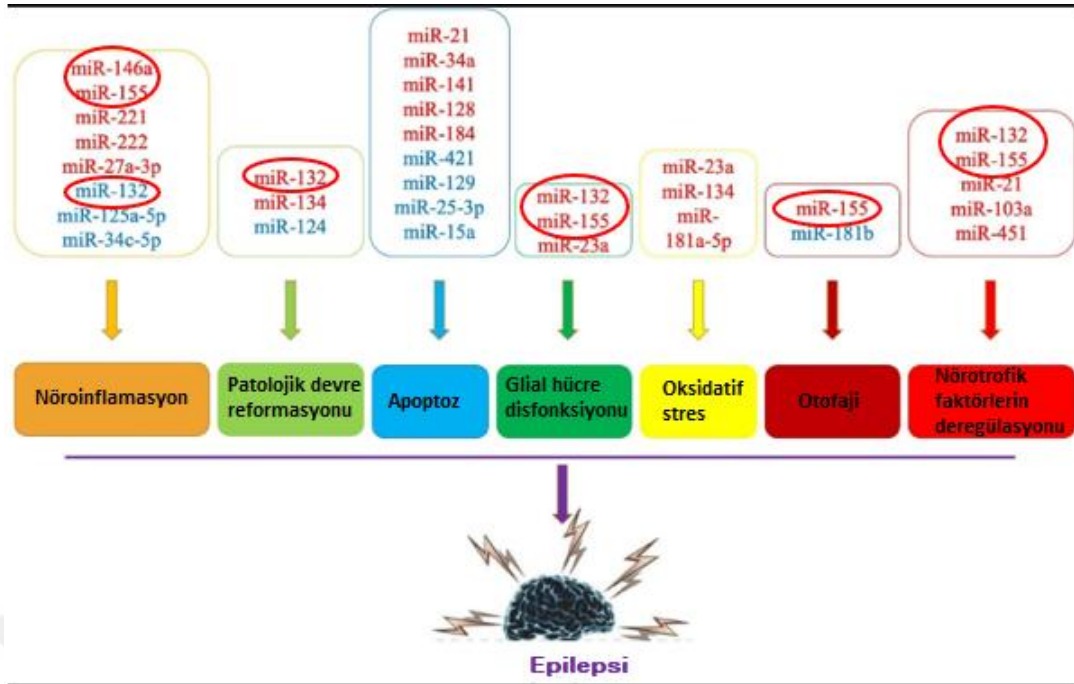
İnsan genomu, tahmin edilen tüm insan genlerinin %1-5'ini oluşturan çok sayıda miRNA geninden oluşur ve memeli miRNA'larının tüm protein kodlayan genlerin yaklaşık %30'unu düzenlediği bilinmektedir [47,48].

miRNA'lar, ncRNA'ların terapötik amaçlarla kullanılan en geniş grubudur, bunun en önemli nedeni de miRNA'ların biyogenezinin ve fonksiyonlarının gerçekleştirilen çok sayıda araştırma sonucunda net olarak anlaşılmış olmasıdır. Bu sebeple, bu kısımda öncelikle miRNA'ların biyogenezine ve işlevlerine değinilecektir.

miRNA'lar, ilk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'da (*C.elegans*) gösterilmiştir ve bu miRNA lin-4 olarak adlandırılmıştır [49]. İnsanda keşfedilen ilk miRNA ise let-7'dir [50]. Güncel verilere bakacak olursak, miRNA veri tabanı miRBase'in son yayınlanan katalogunda (v22.1), 271 organizmada tanımlanmış 48860 olgun miRNA listelenmiştir [51]. miRNA'lar genomda muhtemelen gen duplikasyonu yoluyla ortaya çıkan miRNA gen aileleri olarak bulunurlar, bilinen 34

miRNA gen ailesi *C. elegans*'tan insana kadar filogenetik olarak korunmuştur, 196 miRNA gen ailesi ise memeliler arasında korunmuştur [52].

miRNA'lar, hücre çekirdeğinde intragenik veya intergenik bölgelerden RNA polimeraz II/III aracılığıyla 1-3 kilobazlık (Kb) primer miRNA (pri-miRNA) olarak transkribe olurlar. pri-miRNA'lar çekirdekte RNaz III enzimi Drosha ve çift zincire bağlanan RNA bağlayıcı proteinler yardımıyla kesime uğrarlar ve yaklaşık 70-100 nükleotidlik sap-ilmek (stem-loop) yapısında 2-3 nükleotidlik çıkıntısı olan pre-miRNA'lar oluşur. pre-miRNA'lar çekirdekten sitoplazmaya, daha ileri kesimlerin gerçekleşeceği bölgeye Exportin-5 proteini ile taşınır ve bir diğer RNaz III enzimi Dicer, 19-23 bazlık çift zincirli olgun miRNA:miRNA yapılarını oluşturur. Bu çift zincir yapısı ayrıldıktan sonra ipliklerden birisi RNA ile indüklenen susturma kompleksine (RNA Induced Silencing Complex-RISC) dahil olur. Diğer iplik ise yolcu miRNA adını alır ve sıklıkla yapısı bozulan bu miRNA, miRNA homeostazında düzenleyici rolü oynar. İnsanlarda hangi zincirin RISC kompleksine dahil olan Argonaute (Ago, insanlarda Ago1-4) proteinine yükleneceği miRNA'nın 5' ucunun termodinamik stabilitesine veya birinci nükleotid konumundaki 5'U (Urasil) olmasına göre seçilir [53]. RISC'e dahil olan miRNA hedefi olan mRNA'nın genellikle 3'UTR bölgesine bağlanarak mRNA'nın bozunmasını tetikler ya da mRNA'nın translasyon makinesinde bağlanmasını engelleyerek translasyonunun baskılanmasına neden olur [54]. Olgun miRNA'ların 5' ucunda bulunan 2. ve 7. nükleotidler arasında bulunan dizi, mRNA hedefinin tanınmasında oldukça önemlidir ve bu bölge 'miRNA seed' olarak adlandırılır [52].



Şekil 8: Farklı miRNA alt tiplerinin epilepsi patogeneziindeki yollara epileptik devre oluşumu açısından katkıları ([55] nolu kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.)

1.5.1. miR-132

miR-132, mRNA'nın kontrollü yıkımı veya transkripsiyon inhibisyonu yoluyla gen ekspresyonunun posttranskripsiyonel regülasyonunu kontrol eden küçük, endojen bir RNA'dır. Sinir sisteminde miR-132, nöronal farklılaşmayı, olgunlaşmayı ve işleyişi düzenlemek için önemlidir. Akson gelişimi, nöral göç ve plastisiteye geniş ölçüde katılır. miR-132, mRNA ekspresyonu, sinyal kaskadları gibi faktörlerden etkilenir [56].

miR-132, özellikle sinir sisteminde olmak üzere birçok hastalığın patogeneziini etkileyebilir. miR-132'nin disregülasyonu, alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı ve epilepsi gibi nöral gelişimsel, dejeneratif hastalıkların; depresyon ve şizofreni dahil psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına ve şiddetlenmesine neden olur. miR-132 ekspresyonunun düzenlenmesi hastalığın semptomlarını ve şiddetini hafifletebilir ve nihayetinde tedaviye yönelik bir basamak oluşturur [56].

1.5.2. miR-146a

Tipik olarak miR-146a, inflamatuvar yanıtları farklı yollar üzerinden kontrol eden bir anti-inflamatuvar miRNA'dır. Regülatuar aktivitesi, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerinde ve ayrıca monositler, T lenfositler, astrositler ve beyin endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde gözlemlenmiştir [57].

1.5.3. miR-155

miR-155, tipik birden çok fonksiyona sahip olan miRNA tiplerinden bir tanesidir. Son veriler, miR-155'in farklı ekspresyon profillerine sahip olduğunu ve hematopoez, immünite, enflamasyon, kanser süreçleri ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir [58].

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Kohortu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi polikliniğine başvurup idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı alan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmaya 46 idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) hastası (14 erkek, 32 kadın) ve 50 sağlıklı kontrol (15 erkek, 35 kadın) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontroller herhangi bir nörolojik veya sistemik hastalığı olmayan gönüllülerden alındı.

Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (#10.03.2021/3-11). Tüm hastalardan ve sağlıklı kontrollerden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

2.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Klinik ve elektrofizyolojik olarak idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı olmuş olmak:
 - Klinik semiyolojik olarak: tipik absans, miyoklonik nöbetler ve/veya jeneralize tonik klonik nöbetlerin olması,
 - Tonik-atonik nöbetlerin olmaması
 - EEG’de temel aktivitenin normal olması ve jeneralize diken-dalga aktivitesinin görülmesi
- İJE dışında herhangi bir nörolojik (Migren, nörodejeneratif hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar vb) ve sistemik hastalık (Hipertansiyon, diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları vb) olmaması
 - Son üç ay içerisinde antinöbet ilaç rejiminde değişiklik olmaması
 - Çalışmaya katılmaya onam vermiş olmak

2.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Fokal epilepsi tanısı almış olmak
- Ek nörodejeneratif hastalık (Demans, Parkinson hastalığı vb) tanısı almış olmak
- Beyinde yapısal lezyonu olmak (inme, beyin tümörü, kavernom vb)
- Çalışmaya katılmaya onay vermemiş olmak

2.2. RNA Ekstraksiyonu ve Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR)

Tam kandaki toplam hücresel RNA, QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Almanya) ile ekstre edildi. Ekstre edilen RNA'nın kalitesi ve miktarı Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific, Boston, MA, ABD) tarafından incelendi. Komplementer DNA (cDNA), miRNA All-in-One cDNA sentezi (AbmGood Vancouver, BC, Kanada) yoluyla RNA'dan sentezlendi. Üretici firma tarafından verilen protokole göre, BlasTaq 2X qPCR MasterMix (AbmGood Vancouver, BC, Kanada) aracılığıyla kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) gerçekleştirildi. qRT-PCR, dahili referans olarak U6 primeri ile Bio-Rad CFX96 Connect Real-time PCR sistemi (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, ABD) üzerinde gerçekleştirildi.

Gerçekleştirilen qRT-PCR koşulları şu şekildedir:

Tablo 1: PCR işlemi ve tepkime aşamaları

Karışım	Miktar
2x SYBR Green PCR Master Mix	12,5 µl
10x miScript Universal Primer	2,5 µl
10x miScript Primer Assay	2,5 µl
RNase-free su	5,5 µl
Şablon cDNA	2 µl
Toplam Hacim	25 µl

Tablo 2: PCR işlemi ve tepkime aşamaları

Tepkime Aşamaları	Sıcaklık	Süre
Ön Denatürasyon	95 ⁰ C	15 dk
Denatürasyon	94 ⁰ C	15 sn
Bağlanma	Değişken	30 sn
Uzama	70 ⁰ C	30 sn
Döngü Sayısı	40 Döngü	


Kullanılan miRNA primerleri, AbmGood Vancouver, BC, Kanada'dan temin edildi. Bu primerler *universal 3'* miRNA *reverse* primer (#MPH00000) ile birlikte *hsa-miR-132 forward* (#MPH01144), *hsa-miR-146a forward* (#MPH01169) ve *hsa-miR-155 forward* (#MPH01188) primerleri idi. (Şekil 9-11)

Accession MI0000449 ([change log](#))

Symbol [HGNC:MIR132](#)

Description *Homo sapiens* miR-132 stem-loop

Gene family MIPF0000065; [mir-132](#)


Literature search  [285 open access papers](#) mention hsa-mir-132 (1553 sentences)

Stem-loop


```
5' cgc gcgcu cu c gggc accguggcu gauuguuacu gg
   |||  ||||  ||  ||||  |||||  |||||  |||||  ||
3' gcg cgca ga g cccg ugguaaccga cugacaauagg ca
   c cacc c c c c cau aggu a
```

[Get sequence](#)

Şekil 9: hsa-miR-132 *forward* primeri

Accession	MI0000477 (change log)
Previous IDs	hsa-mir-146
Symbol	HGNC:MIR146A
Description	<i>Homo sapiens</i> miR-146a stem-loop
Gene family	MIPF0000103; mir-146
Literature search	 749 open access papers mention hsa-mir-146a (6672 sentences)
Stem-loop	<pre> c - - - - - u u uu c u g uc 5' cgaug guaucc cagcu gagaacugaauu ca ggguu ug a g 3' gcuac uauagg gucga uucuugacuuuaa gu uccag ac u u ugucuc - -c a c - ug </pre> <p>Get sequence</p>

Şekil 10: hsa-miR-146a *forward* primeri

Accession	MI0000681 (change log)
Symbol	HGNC:MIR155
Description	<i>Homo sapiens</i> miR-155 stem-loop
Gene family	MIPF0000157; mir-155
Literature search	 1009 open access papers mention hsa-mir-155 (8229 sentences)
Stem-loop	<pre> c a -u c 5' cuguuaaugcuaau gug uagggguu uug c 3' gacaauuacgauua uac auccucag aac u - - uc c </pre> <p>Get sequence</p>

Şekil 11: hsa-miR-155 *forward* primeri

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics 21 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) aracılığıyla gerçekleştirildi. Grafikler, GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., CA, ABD) aracılığıyla çizilmiştir.

İlgili miRNA'ların ekspresyon seviyeleri, $\Delta\Delta Ct$ yöntemiyle hesaplandı [59]. Shapiro-Wilk normallik testi sonucuna göre analiz edilen bu miRNA'ların ekspresyon seviyeleri normal dağılım göstermedi. Böylece grupların farklılıkları parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Hastalarda miRNA ekspresyon düzeylerinin korelasyon analizi Spearman's rank korelasyon testi ile yapıldı. Eğri altındaki alan (AUC) belirlenerek miRNA'ların ekspresyon düzeylerinin tanısal değerinin değerlendirilmesi için alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrileri çizildi. ROC eğrisi analizinde cut off değeri Youden J İndeksine göre belirlendi.

P değerlerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Demografik Özellikler

Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalında epilepsi polikliğine ardı sıra başvurmuş ve idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı almış 110 hasta incelendi. 110 hasta arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 hasta çalışmaya alındı. Çalışma sırasında teknik nedenlerden dolayı 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubunda ise 35 kadın ve 15 erkek olmak üzere 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. **(Tablo 3)**

Çalışmaya alınan 46 hastanın, %69,5'i (n=32) kadın, %30,5'i (n=14) erkek hastalardan oluşmaktaydı. 46 hastanın %67,4'ü (n=31) JME, %13'ü (n=6) JAE ve geri kalan %19,6'sı (n=9) tek başına JTK nöbetli epilepsi tanısı ile takip edilmekteydi. **(Tablo 3)**

Hasta grubunda JME alt grubunun yaş ortalaması $27,22 \pm 7,96$ (18-48 yaş aralığında), JAE alt grubunun yaş ortalaması $27 \pm 8,62$ (19-42 yaş aralığında), tek başına JTK nöbetli epilepsi alt grubunun yaş ortalaması $27 \pm 7,05$ (21-39 yaş aralığında) idi ve grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. **(Tablo 3)**

3.2. Klinik Özellikler

Hasta alt gruplarında nöbet başlangıç yaşları incelendi. Nöbet başlangıç yaşı JME alt grubunda $15,22 \pm 4,45$, JAE alt grubunda $12 \pm 4,14$, tek başına JTK nöbetli epilepsi alt grubunda $14,11 \pm 4,25$ idi ve grupların nöbet başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. **(Tablo 3)**

Hasta alt gruplarında tek tek nöbet tipleri incelendi. JME alt grubunda miyoklonus başlangıç yaşı $15,22 \pm 4,44$, absans başlangıç yaşı $19 \pm 5,95$, JTK başlangıç yaşı $17,04 \pm 4,89$ idi. JAE alt grubunda miyoklonus başlangıç yaşı $14 \pm 5,65$, absans başlangıç yaşı $12 \pm 4,14$, JTK başlangıç yaşı $12 \pm 6,05$ idi. Tek başına JTK nöbetli epilepsi alt grubunda tanım gereği miyoklonus ve absans nöbeti yoktu. JTK nöbet başlangıç yaşı $14,11 \pm 4,25$ idi. **(Tablo 3)**

Tablo 3: Demografik ve klinik veriler

	JME (n=31)	JAE (n=6)	JTKN (n=9)	SK (n=50)	Sig.
Cinsiyet(K:E)	22:9	3:3	7:2	35:15	-
Yaş (Ortalama \pm SS)	27,22 \pm 7,96	27 \pm 8,62	27 \pm 7,05	33,80 \pm 9,93	0,003*
Nöbet başlangıç yaşı (Ortalama \pm SS)	15,22 \pm 4,45	12 \pm 4,14	14,11 \pm 4,25	-	0,279*
Miyoklonus başlangıç yaşı (Ortalama \pm SS)	15,22 \pm 4,44	14 \pm 5,65	-	-	-
Absans başlangıç yaşı (Ortalama \pm SS)	19 \pm 5,95	12 \pm 4,14	-	-	0,047**
JTK başlangıç yaşı (Ortalama \pm SS)	17,04 \pm 4,89	12 \pm 6,05	14,11 \pm 4,25	-	0,081*
* Kruskal-Wallis Test **T-Test					
NOT: Miyoklonus başlangıç yaşı karşılaştırması, örneklem yetersizliğinden dolayı yapılamamaktadır.					
Kısaltmalar: E, erkek; JAE, juvenil absans epilepsi; JME, juvenil miyoklonik epilepsi; JTK, jeneralize tonik-klonik nöbet; JTKN, tek başına JTK nöbetli epilepsi; K, kadın; SK, sağlıklı kontrol; SS, standart sapma; sig, anlamlı fark					

Hasta grubunda iki hastada ek hastalık olarak takip süresince de ek tedavi gerektirmeyen hafif seyirli migren mevcuttu.

Hastaların %4,3'ünde (n=2) çok sayıda uygun ilacı uygun dozda kullanmasına rağmen miyoklonik nöbetleri devam etmekteydi. İki hastamızda febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Bir hastamızda ani ilaç kesimi sonrasında status epileptikus öyküsü mevcuttu.

Hastaların %15'inde (n=7) anti-nöbet ilaç (ANİ) kullanımı ile birlikte gebelik öyküsü mevcuttu. %10,8'i (n=5) bir antinöbet ilaç tedavisi kullanırken gebelik öyküsü mevcut iken, %4,2'sinde (n=2) iki adet antinöbet ilaç kullanım öyküsü mevcut idi. Bir adet ANİ kullanırken gebelik takibi yapılan hastaların %60'ı (n=3) levetirasetam (LEV) kullanırken, %40'ı (n=2) düşük doz (<750 mg/gün) valproik asit (VPA) kullanmaktaydı.

Hastaların %30,4'ünde (n=14) ailede epilepsi öyküsü mevcuttu. Ailede epilepsi öyküsü olan hastaların %57,2'sinde (n=8) birinci derece akrabalarda, %21,4'ünde (n=3) ikinci derece akrabalarda, %21,4'ünde (n=3) ise üçüncü derece akrabalarda epilepsi öyküsü mevcuttu. Hastaların %15,2'sinde (n=7) anne-baba arasında akrabalık ilişkisi mevcuttu.

JME hasta grubunda hastaların başlangıç nöbet tipi ve ilaç sonrası nöbet sıklığı değerlendirildi. JME grubunda, başlangıç nöbet tipi hastaların %19,3'ünde (n=6) miyokloni, %70,9'unda (n=22) miyokloni ve JTK nöbet, %9,8'inde (n=3) ise miyokloni, absans ve JTK nöbeti. (**Tablo 4**)

JME grubunda ilaç sonrası nöbet sıklığı ise hastaların %74,1'i (n=23) nöbetsiz iken %25,9'u (n=8) nadir miyokloni ile takip edilmekteydi. (**Tablo 4**)

Tablo 4: JME olgularının nöbet tipi ve nöbet sıklıkları

	JME (n=31)
Başlangıç Nöbet Tipi	
Miyokloni	6
Miyokloni ve JTK nöbet	22
Miyokloni, Absans ve JTK nöbet	3
İlaç Sonrası Nöbet Sıklığı	
Nöbetsiz	23
Nadir Miyokloni	8

Kısaltmalar: JME, juvenil miyoklonik epilepsi; JTK, jeneralize tonik-klonik nöbet

JAE hasta grubunda hastaların başlangıç nöbet tipi ve ilaç sonrası nöbet sıklığı değerlendirildi. JAE grubunda, başlangıç nöbet tipi hastaların %16,7'sinde (n=1) absans, %16,7'sinde (n=1) absans ve miyokloni, %66,6'sında (n=4) absans ve JTK nöbeti. (Tablo 5)

JAE grubunda ilaç sonrası nöbet sıklığında ise hastaların %66,6'sı (n=4) nöbetsiz, %16,7'si (n=1) nadir absans iken %16,7'si (n=1) nadir absans ve nadir JTK nöbet ile takip edilmekteydi. (Tablo 5)

Tablo 5: JAE olgularının nöbet tipi ve nöbet sıklıkları

	JAE (n=6)
Başlangıç Nöbet Tipi	
Absans	1
Absans ve Miyokloni	1
Absans ve JTK nöbet	4
İlaç Sonrası Nöbet Sıklığı	
Nöbetsiz	4
Nadir absans	1
Nadir absans ve nadir JTK nöbet	1

Kısaltmalar: JAE, juvenil absans epilepsi; JTK, jeneralize tonik-klonik nöbet

Tek başına JTK nöbetli epilepsi hasta grubunda ise hastaların başlangıç nöbet tipi ve ilaç sonrası nöbet sıklığı benzer şekilde değerlendirildi. Tek başına JTK

nöbetli epilepsi grubunda, başlangıç nöbet tipi hastaların %44,4'ünde (n=4) bir JTK nöbet iken %55,6'sında (n=5) birden fazla JTK nöbet idi. (Tablo 6)

Tek başına JTK nöbetli epilepsi grubunda ilaç sonrası nöbet sıklığı ise hastaların tamamı (n=9) nöbetsiz olarak takip edilmekteydi. (Tablo 6)

Tablo 6: Tek başına JTK nöbetli epilepsi olgularının nöbet tipi ve sıklıkları

	JTKN (n=9)
Başlangıç Nöbet Tipi	
Bir JTK nöbet	4
Birden fazla JTK nöbet	5
İlaç Sonrası Nöbet Sıklığı	
Nöbetsiz	9

Kısaltmalar: JTKN, tek başına JTK nöbetli epilepsi; JTK, jeneralize tonik-klonik nöbet

Hastaların %84,7'si (n=39) bir adet anti-nöbet ilaç (ANİ) kullanırken %15,3'ü (n=7) iki adet ANİ kullanmaktaydı. JME alt grubunda hastaların %80,6'sı (n=25) bir adet ANİ kullanırken, %19,4'ü (n=6) iki adet ANİ kullanmaktaydı. Bir adet ANİ kullanan hastaların %48'i (n=12) LEV, %12'si (n=3) lamotrijin (LTG) kullanırken %40'ı (n=10) VPA kullanmakta idi. İki adet ANİ kullanan hastaların %50'si (n=3) LEV ve LTG, %33,4'ü (n=2) LEV ve VPA kullanırken, %16,6'sı (n=1) LEV ve okskarbazepin (OXC) kullanmakta idi. (Tablo 7)

JAE alt grubunda hastaların %83,3'ü (n=5) bir adet ANİ kullanırken, %16,7'si (n=1) iki adet ANİ kullanmaktaydı. Bir adet ANİ kullanan hastaların %40'ı (n=2) LEV kullanırken %60'ı (n=3) VPA kullanmakta idi. İki adet ANİ kullanan hastaların tamamı (n=1) LEV ve LTG birlikte kullanmakta idi. (Tablo 7)

Tek başına JTK nöbetli epilepsi alt grubunda hastaların tamamı (n=9) bir adet ANİ kullanmaktaydı. Bir adet ANİ kullanan hastaların %44,4'ü (n=4) LEV, %22,2'si (n=2) LTG kullanırken %33,4'ü (n=3) VPA kullanmakta idi. Tek başına JTK nöbetli epilepsi alt grubunda iki adet ANİ kullanan hasta yoktu. (Tablo 7)

Tablo 7: Olguların anti-nöbet ilaç kullanımı

	JME (n=31)	JAE (n=6)	JTKN (n=9)
1 adet antinöbet ilaç kullananlar (n=39)	25	5	9
LEV	12	2	4
LTG	3	-	2
VPA	10	3	3
2 adet antinöbet ilaç kullananlar (n=7)	6	1	-
LEV-LTG	3	1	-
LEV-VPA	2	-	-
LEV-OXC	1	-	-

Kisaltmalar: JAE, juvenil absans epilepsi; JME, juvenil miyoklonik epilepsi; JTKN, tek başına JTK nöbetli epilepsi; LEV, levetirasetam; LTG, lamotrijin; OXC, okskarbazepin; VPA, valproik asit

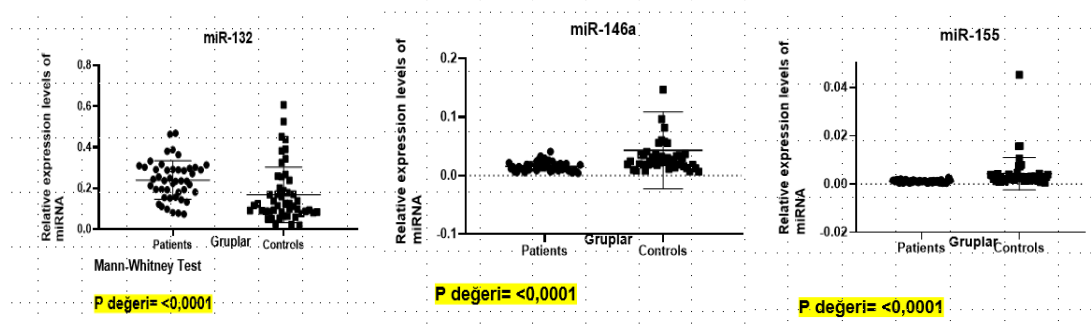
Hasta grubunda yapılan EEG incelemelerinde, hastaların %23,9'unda (n=11) son EEG incelemeleri normaldi. Hastaların %63'ünde (n=29) EEG incelemesinde 3-5,5-Hz jeneralize diken-dalga veya çoklu diken-dalga izlendi. Bu hastaların içinde dört hastada ışığa duyarlı, bir hastada göz kapamaya duyarlı, bir hastada hem ışığa hem de göz kapamaya duyarlı epileptiform aktivite izlendi.

Hastaların %6,5'inde (n=3) EEG incelemesinde 3 Hz diken-dalga aktivitesi izlendi. Bir hastada jeneralize asimetrik çoklu diken yavaş dalga aktivitesi izlendi. Bir hastanın EEG incelemesinde sol frontal fokal aktivite izlenirken bir hastada ise hemisfer arka yarılarında diken-dalga aktivitesi izlendi.

3.3. Genetik Özellikler

3.3.1. İncelenen miRNA'ların Rölatif Ekspresyon Seviyeleri

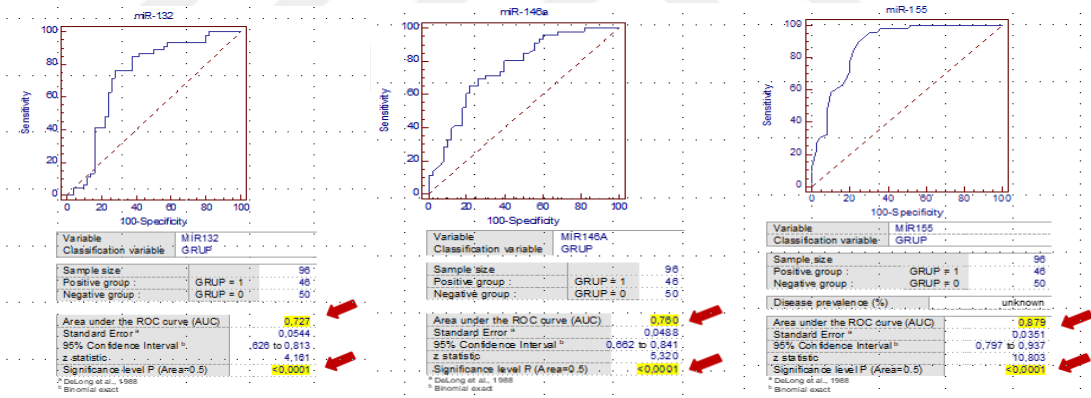
Çalışmaya dahil edilen her üç miRNA'nın rölatif ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). (**Şekil 12**)



Şekil 12: Çalışmaya dahil edilen miRNA'ların rölatif ekspresyon değerleri. (p: istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.)

3.3.2. İncelenen miRNA'ların ROC Analizi ve AUC Değerleri

miR-132 için ROC analizinde AUC değeri 0,727 olarak belirlenmiştir. miR-146a için ROC analizinde AUC değeri 0,760 olarak belirlenmiştir. miR-155'in ROC analiz sonucunda belirlenen AUC değeri ise 0,879 olarak hesaplanmıştır. (Şekil 13)



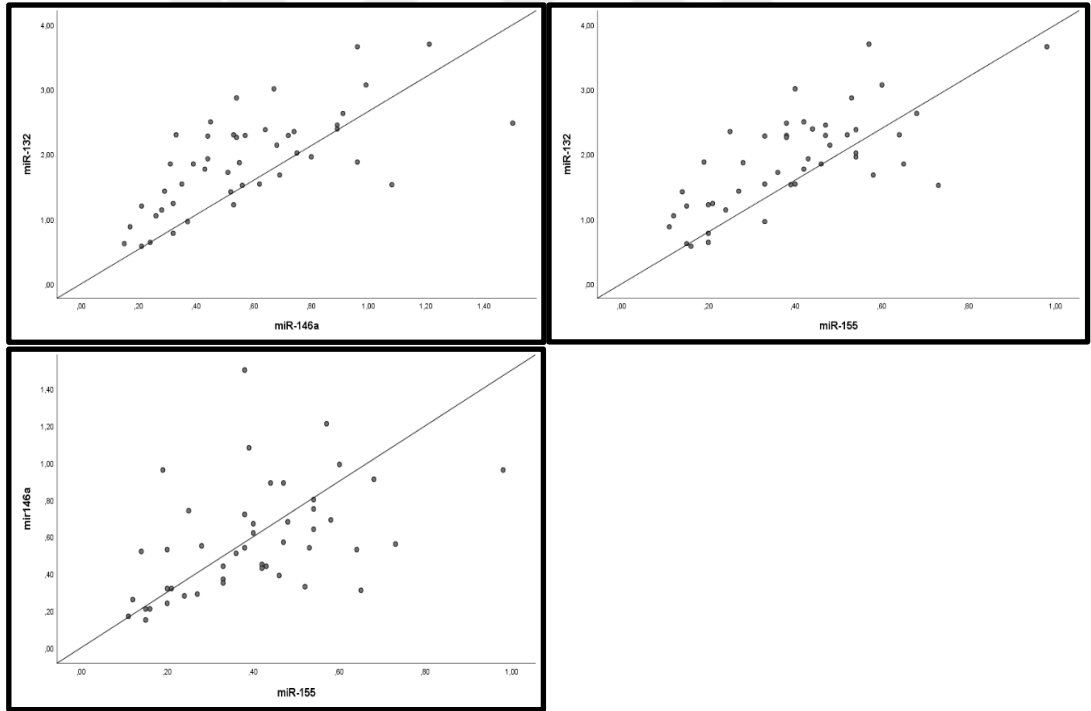
Şekil 13: Çalışmaya dahil edilen miRNA'ların ROC Analizi ve AUC Değerleri

3.3.3. İncelenen miRNA'ların Korelasyon Analizleri

Çalışmaya dahil edilen miRNA'lar kendi aralarındaki ilişkilerinin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizine tabi tutulmuştur (Şekil 14). Korelasyon analizi sonuçları Şekil 15' de gösterilmiştir.

Correlations			mir132	mir146a	mir155
Spearman's rho	mir132	Correlation Coefficient	1,000	,728**	,685**
		Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
		N	46	46	46
	mir146a	Correlation Coefficient	,728**	1,000	,566**
		Sig. (2-tailed)	0,000		0,000
		N	46	46	46
	mir155	Correlation Coefficient	,685**	,566**	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
		N	46	46	46

Şekil 14: Çalışmaya dahil edilen miRNA'ların birbirleriyle olan ilişkilerinin gösterildiği korelasyon analizi sonuç tablosu. (N: örneklem sayısı.)



Şekil 15: Çalışmaya dahil edilen miRNA'ların aralarındaki ilişkinin korelasyon analizi

4. TARTIŞMA

4.1. Klinik Değerlendirme

İdiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) hastalarında tanı süreci çok önemlidir. Anamnezdeki öykü, nöbet tipleri, başlangıç yaşı, aile öyküsü detaylı olarak sorgulanmalıdır [25]. Ek olarak elektroensefalografi (EEG), İJE'nin tanı ve takibinde en sık kullanılan destekleyici tetkiktir. İJE tanısı konulduğu anda tedavi süreci başlamaktadır [25]. Tanı ile tedavi arasında geçen süre hastalığın seyri açısından mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Bu nedenle erken tanı için biyobelirteçlerin bulunması oldukça önemlidir. Bununla birlikte, hastalığın heterojen doğası nedeniyle kesin bir biyobelirteç belirlemek kolay değildir. Epilepsi için iyi bir biyobelirteç epilepsi durumunun gelişimini tahmin edebilen, nöbet oluşturabilen dokunun varlığını ve ciddiyetini belirleyebilen, epilepsi geliştikten sonra progresyonu ölçebilen, potansiyel antiepileptojenik-antinöbet ilaçlar ve cihazların daha uygun maliyetli taranması için hayvan modelleri oluşturmak için kullanılabilen ve deneme popülasyonunu zenginleştirerek potansiyel antiepileptojenik klinik deneylerinin maliyetini azaltmak için kullanılabilir olmalıdır [60]. Şu anda epilepsi tanı ve takibinde kullanılan hiçbir yöntem bu kriterleri tam olarak karşılamamaktadır. Bu nedenle bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Bu konu ile ilgili çoğunlukla temporal lob epilepsisi grubunda biyobelirteç olarak kullanılmak üzere çok sayıda miRNA çalışılmıştır. Biz de daha önce sadece bir çalışmada İJE grubunda kullanılmış ve anlamlı bulunmuş seçilen miRNA'ları bizim grubumuzda da analiz ederek potansiyel bir biyobelirteç/belirteçleri tespit etmeyi ve mevcut bulguyu desteklemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, juvenil absans epilepsi (JAE), juvenil miyoklonik epilepsi (JME) ve tek başına jeneralize tonik-klonik nöbetli (JTKN) epilepsi tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında miRNA alt tiplerinin ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Nöroinflamasyon, apoptoz, glial hücre disfonksiyonu, otofaji ve nörotrofik faktörlerin deregülasyonu gibi hücrel aktivitelere etkili olduğu bilinen

üç miRNA (miR-132, miR-146a, miR-155)'yı inceledik [55]. Hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç miRNA alt tipi ekspresyon değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak birbirleri ile karşılaştırıldığında miR-155'in ileri derecede anlamlılık göstererek idiyopatik jeneralize epilepsi hasta grubunda çok iyi bir biyobelirteç adayı olduğu gösterilmiştir.

Epidemiyolojik olarak değerlendirilen İJE hastalarında literatürde cinsiyet olarak K:E oranının yaklaşık olarak 3:2 olduğu bildirilmiştir [61]. Olgu grubumuzda ise K:E oranı 7:4 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda epidemiyolojik bir amaç olmadığından sadece çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların analizi yapılmış, klinik bilgiler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarımızın ortalama yaşı 26,9 (18-48 yaş arasında) bulunmuştur. Hastalarımızın çoğunluğunu oluşturan JME grubunda, nöbet başlangıç yaşı 15,22 saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Pietrafusa ve ark'larının [62] olgu grubunda JME hastalarının ortalama nöbet başlangıç yaşı 14,8 iken Genton ve ark'larının [63] çalışmasında 14,3 olarak bildirilmiştir.

İdiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında miyoklonik jerkler, absans ve jeneralize tonik-klonik nöbetler görülen başlıca nöbet tipleridir. Grubumuza baktığımızda hastaların %13'ünde sadece miyoklonik jerkler, %2,1'inde sadece absans nöbeti görülürken %19,5'inde sadece JTK nöbetleri saptanmıştır. Miyokloni ve absans nöbetleri olan %2,1 iken %47,8'inde miyoklonik jerkler ve JTK nöbetler, %8,6'sında absans ve JTK nöbetler saptanmıştır. Her üç nöbet tipi ise hastaların %6,5'inde görülmüştür. Ek olarak olgu grubumuzda tedavi sonrasında hastaların %78,2'si nöbetsiz olarak takip ediliyorken %17,3'ünde tedavi sonrasında nadir miyokloni ve %4,3'ünde nadir absans nöbeti görülmüştür. Oysa İJE'nin epidemiyolojik özelliklerinin belirlendiği çalışmalarında Gesche ve ark'larının sadece miyoklonik jerkleri olan hastaları %2,2, sadece absans nöbeti olanları %4,7 iken sadece JTK nöbeti olanları %27,4 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada hastaların %20,5'inde miyoklonik jerkler ve JTK nöbetleri, %22,1'inde absans ve JTK nöbetleri görülürken %21,2'sinde her üç nöbet tipi bildirmiştir [61]. Buna göre biz grubumuzda miyoklonik nöbetleri daha sık, JTK nöbetleri daha az saptamış olduk.

Epilepsi hastalarının yaklaşık üçte birinde uygun ANİ kullanmasına rağmen nöbetler devam etmekte olup bu gruba ilaç dirençli epilepsi denir. Dirençli epilepsi en az iki farklı uygun ANİ'nin monoterapi veya kombinasyon halinde maksimum tolere edilebilir dozda kullanılmasına rağmen nöbetlerin devam etmesi durumudur

[64]. Hastalarımızın %4,3'ü bu sınıflamaya göre dirençli epilepsi tanısı almıştı. Baykan ve ark.'ları çalışmasında [65] dirençli epilepsi oranı %16,7 bildirilmiş iken yine başka bir çalışmada Gesche ve ark.'ları hastalarının %12,3'ünde dirençli epilepsi olduğunu bildirmiştir [61]. Bu fark diğer çalışmalarda hasta grubunun çoğunluğunu oluşturan grubun JME olmasından ve hastanemizin tersiyer bir merkez olması nedeni epilepsi polikliniğinden düzenli takibe gelen ve ilacını düzenli kullanan hastalardan oluşması olabilir.

Elektroensefalografi, idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarının tanı algoritmasında önemli bir yer teşkil eder. Kesin tanı için gerekli olmasa da özellikle JME hastalarının tanısında göz ardı edilemeyecek bir destekleyici tetkiktir. Grubumuzda hastaların %23,9'unda EEG normal, %71,7'sinde tipik jeneralize diken dalga aktivitesi ve iki hastada (%4,3) ise fokal bulgular saptanmıştır. Çalışmalarda bu oran çalışmaya alınan popülasyona göre farklı sunulmuştur. JME'li birçok hasta bu tanıyı dışlatmayacak bir şekilde normal bir EEG'ye sahip olabilir. Genton ve ark.'ları çalışmasında hastaların %27'sinde EEG normal iken %20'sinde spesifik olmayan veya yanıtıcı değişiklikler olmasına karşın hastaların %54'ünde EEG'de tipik değişiklikler bildirmiştir [63]. Dhanuka ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada hastaların %26,66'sında EEG normal iken %6,66'sında fokal bulgular bildirilmiştir [66]. Gesche ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise idiyopatik jeneralize epilepsi tanılı hastaların %9,4'ünde EEG normal, %82,7'sinde 3-6 hz jeneralize diken-dalga kompleksleri, %2,7'sinde minör fokal bulgular saptanırken hastaların %4,7'sinin EEG bulgusuna ulaşamadığı bildirilmiştir [61]. Çalışmamızda hasta grubumuzda saptanan EEG bulguları literatürde bildirilen EEG bulguları benzer oranlardaydı.

4.2. Genetik Değerlendirme

RNA temelli terapötik stratejilerin hastalıkların moleküler mekanizmasına yönelik uygulanmasının tarihi çok eskilere dayanmamaktadır. İlk olarak, 1978 yılında Rous sarkoma virüs (RSV) enfeksiyonuna karşı antisens oligonükleotid yüklü lipozomlar aracılı olarak uygulanmış ve RSV inhibisyonu sağlanmıştır [67]. 1990'ların sonunda, RNA interferans (RNAi) mekanizmasının bir kurtçuk olan *Caenorhabditis elegans* (*C. Elegans*) başta olmak üzere model organizmalar aracılığıyla keşfedilmesi, RNA temelli terapötik stratejilerde yeni bir döneme geçişi sağlamıştır. Bu işlem sayesinde ncRNA'ların terapötik ajan olarak hastaların

belirlenen dokularına gönderilmesi ve böylece, hedef genin ekspresyonun değiştirilebildiği gösterilmiştir.

Serumdaki mikroRNA stabilitesi, analitik sürecin hızlılığı, düşük maliyeti ve invazif olmaması nedeniyle miRNA'ları biyobelirteç çalışmaları için çekici adaylar haline getirir. İyi tanımlanmış mikroRNA'ların yaklaşık %70'inin beyinde eksprese olduğu bilinmektedir [68]. Bu nedenle birçok farklı klinik ve etiyolojik nedene bağlı nörolojik hastalıkta miRNA çalışmaları son dönemlerde sık kullanılmaktadır [68, 69]. Epilepsi açısından bakıldığında ilk yapılan çalışmalarda daha çok fokal ve özellikle temporal lob epilepsisinde tek miRNA kullanılarak yapılmıştır [70, 71]. Ayrıca jeneralize ve fokal epilepsi ayrımı yapmadan 2 grubu da çalışılan araştırmalar da mevcuttur. An ve arkadaşları tarafından 90 fokal ve jeneralize epilepsi hastası ile sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği bir çalışmada önceden bilinen miR-106b, miR-146a, miR-194-5p ve miR-301a miRNA alt tipinin epilepsi ile ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. Bu dört miRNA alt tipinin ekspresyon düzeyi değişimlerinin sonuçlarına göre hepsinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Bu çalışmada miR-106b ve miR-146a alt tiplerinin epilepsi için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır [72].

Daha önce yapılan 2 çalışma İJE grubu hastaları içermekteydi. Bunlardan Moustafa ve ark.'larının yaptığı çalışmada 15 İJE ve 15 fokal epilepsi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada miR 194-5p, miR 106b ve miR 146a bakılmış, sonuç olarak İJE için anlamlı bulunmuştur [73]. Diğer çalışma ise Martins-Ferreira ve ark'ları yaptığı sadece İJE'li hastaları dahil eden ilk çalışmaydı [74]. Bu çalışmada İJE grubunun hasta alt grupları JME veya JME olmayan olarak ayrılmıştır. Onların çalışmasında elde edilene bulgular ile miR-146a, miR-155 ve miR-132 sonuçları değerlendirildiğinde bu 3 miRNA birlikte kullanıldığında potansiyel bir biyobelirteç olabileceği dikkati çekmiştir [74]. Buradan anlaşılacağı üzere miRNA'ların genetik biyobelirteçler olarak klinik kullanımı genel olarak nörolojik hastalıklarda, özel olarak da epilepsi hastalarında ümit verici görünmektedir.

Martins-Ferreira ve ark'larının yaptığı çalışmada miR-146a ve miR-155 serum seviyeleri, kontrollere kıyasla İJE hastalarında sırasıyla 3,13 kat ve 6,05 kat artmış olarak bulunmuştur. MiR-132 dolaşım seviyeleri de 1.72 kat artmasına rağmen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [74]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dahil edilen her üç miRNA'nın rölatif mRNA ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. (**Şekil**

12) Martins-Ferreira ve ark'larının çalışmasında ROC analizinde miR-146a AUC değeri 0,741 , miR-155 AUC değeri 0,796 bulunmuştur. miRNA'ların kombine analizinde ise miR-146a ve miR-155'in AUC değeri 0,813 iken incelenen üç miRNA alt tipinin kombine değerlendirmesinde daha yüksek bir tanısal değer göstererek AUC değeri 0,857 bulunmuştur [74]. Bizim olgu grubumuzda yapılan miRNA'lara tek tek bakıldığında ROC analizinde AUC değeri benzer ve hatta bir miktar daha yüksek saptanmıştır. miR-132 AUC değeri 0,727, miR-146a AUC değeri 0,760, miR-155 AUC değeri ise 0,879 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda onlardan farklı olarak miRNA eş zamanlı değerlendirildiğinde miR-132 ve miR-146a'nın birlikte bakılmasının daha iyi sonuç verdiği düşünülmüştür (AUC değeri 0,728). Üç miRNA'nın birlikte değerlendirilmesinde daha yüksek anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Martins-Ferreira ve ark'larının çalışmasında en yüksek tanısal değer her üç miRNA alt tipinin kombine olarak değerlendirilmesi olarak bulunmuşken bizim çalışmamızda en yüksek tanısal değer miR-155'in tek başına ve/veya miR-132 ve miR-146a birlikte bakılması sonucunda olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda son 10 yıl içerisinde nörogenetikte yer edinen miRNA'ların, epilepsi hastaların geniş bir kısmını içeren idiyopatik jeneralize epilepsi hasta grubunda özellikle tanı ve belki sonraki süreçlerde tedavi takibinde kullanılacak güçlü bir biyobelirteç adayı olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden ilki iyi analiz edilmiş, uzun süre yakın takip edilmiş, homojen ve ek hastalığı olmayan bir grupta yapılmış olmasıdır. Önceki çalışmaya benzer şekilde bu üç miRNA'nın İJE grubunda farklı demografik özellikler içeren bir popülasyonda tekrar edilmiş olması da güçlü yönlerinden birisidir.

Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri hasta alımına başlamadan önce yaptığımız istatistiksel güç analizinde çıkan sonuçlara göre yeterli sayıda hasta almamıza rağmen çalışmamızın önerdiği günlük pratikte rutin olarak kullanılacak bir biyobelirteç için hasta sayısının az olmasıdır. Ek olarak çalışmamıza aldığımız hastalar uzun süredir takipli, ANİ kullanan ve çoğunluğu iyi kontrollü hasta grubundan oluşmaktaydı. Literatür bilgileri miRNA'ların ANİ kullanımından etkilenmediğini [75] bildirmiş olsa da yeni tanı almış, ANİ kullanmayan hastalarda çalışmanın yapılması daha uygun olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre İJE için belirlediğimiz ve daha önce de literatürde bir çalışmada kullanılan 3 miRNA alt tipinin güçlü birer biyobelirteç adayı

olduklarını ve bir önceki çalışmanın sonuçlarının bağımsız başka bir popülasyonda benzer ve anlamlı bir şekilde tekrar edilebilir olduğunu göstermiş olduk.



5. SONUÇLAR

Çalışmamızda idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında demografik, klinik bulgular ışığında 3 farklı miRNA alt tipinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan ekspresyon düzeylerini inceledik. İncelenen miRNA alt tiplerinin bu hasta grubunda biyobelirteç adayı olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

İlk olarak hasta grubumuzda klinik olarak nöbet başlangıç yaşı, ANİ kullanımı öncesinde klinik nöbet tipleri, ANİ kullanımı sonrasında nöbetsizlik durumu ve elektrofizyolojik olarak EEG sonuçları literatür ile karşılaştırıldığında büyük oranda benzer bulgular elde edilmiştir.

Literatürde daha çok diğer nörolojik hastalıklarda, epilepsi özelinde ise daha çok temporal lobe epilepsilerinde miRNA ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. İdiyopatik jeneralize epilepsi grubunda miRNA düzeylerini inceleyen çalışma sayısı çok az olmakla, çalışmamızda bu hasta grubunda farklı bir popülasyonda miRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırılarak literatüre katkı sağlanmıştır. Çalışmamızda da sağlıklı kontrollere göre miRNA ekspresyon düzeyleri ileri derecede anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamız gelecekte kullanımının yaygınlaşması ile birçok hastalık grubunda biyobelirteç olarak kullanılacak olan miRNA'ları bu kadar izole bir grupta değerlendirerek ve sonuçların aynı hasta grubunda farklı popülasyonda tekrar edilebilir olduğunu göstererek literatüre katkı sağlamıştır. Değerlendirmelerin daha geniş olgu serilerinde yapılması çalışmamızın açtığı bu yolda daha güvenli verilerin elde edileceği kanaatini vermektedir. Sadece biyobelirteç olarak değil aynı zamanda birçok hastalıkta tedavi amacıyla kullanılmaya başlanan miRNA'lar gelecekte belki epilepsi tedavisi için de umut vad edebilir. Bu nedenle epilepsi ve miRNA ilişkisinin benzer ve farklı gruplarda araştırılmaya devam edilmesi biyobelirteç potansiyeli ve tedavi olasılıklarına katkısını netleştirecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Wiley Online Library; 2010.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
6. https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/40838/0/epilepsi-klinik-protokolupdf.pdf?_tag1=00757F01B05F0CD56130BB0051A76EFFCC27071E
7. Classification Co, Epilepsy TotILA. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
8. Dervent A, GÖKYİĞİT A. Çocukluk ve Ergenlikte Başlayan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2014;20.
9. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022.
10. Reichsoellner J, Larch J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Luef G, et al. Idiopathic generalised epilepsy of late onset: a separate nosological entity? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(11):1218-22.

11. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013;81(24):2128-33.
12. McCormick DA. Cellular mechanisms underlying cholinergic and noradrenergic modulation of neuronal firing mode in the cat and guinea pig dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Neuroscience*. 1992;12(1):278-89.
13. Hosford DA, Clark S, Cao Z, Wilson Jr WA, Lin F-h, Morrisett RA, et al. The role of GABAB receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science*. 1992;257(5068):398-401.
14. Trenité DGK-N, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends. *Epilepsy & Behavior*. 2013;28:S87-S90.
15. Kasteleijn- Nilst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*. 2012;53(1):16-24.
16. Gesche J, Antonson S, Dreier JW, Christensen J, Beier CP. Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies—A case- control study. *Epilepsia*. 2021;62(5):1158-69.
17. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso C, Schachter S, Milne R, Hopper JL, et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology*. 2004;62(7):1127-33.
18. Kälviäinen I. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. 2018.
19. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13. 3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature genetics*. 2009;41(2):160-2.
20. Cavazzuti G. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia*. 1980;21(1):57-62.
21. Wirrell EC, Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996;47(4):912-8.
22. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Annals of neurology*. 2012;72(5):807-15.
23. Wang D, Kranz- Eble P, De Vivo DC. Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut- 1 deficiency syndrome. *Human mutation*. 2000;16(3):224-31.

24. Castellotti B, Ragona F, Freri E, Solazzi R, Ciardullo S, Tricomi G, et al. Screening of SLC2A1 in a large cohort of patients suspected for Glut1 deficiency syndrome: identification of novel variants and associated phenotypes. *Journal of Neurology*. 2019;266(6):1439-48.
25. Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disorders*. 2020;22(4):399-420.
26. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999;40(4):439-44.
27. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, García MEG, Di Capua D, García-Morales I. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018;89:99-104.
28. Gruenbaum BF, Sandhu MRS, Bertasi RA, Bertasi TG, Schonwald A, Kurup A, et al. Absence seizures and their relationship to depression and anxiety: Evidence for bidirectionality. *Epilepsia*. 2021;62(5):1041-56.
29. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *Journal of neurology*. 2004;251(10):1235-41.
30. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia*. 2009;50(6):1572-8.
31. Seneviratne U, Hepworth G, Cook M, D'Souza W. Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy? *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2017;34(3):213-21.
32. Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, Heron SE, Eckhaus J, Key D, et al. Genetics of epilepsy: the testimony of twins in the molecular era. *Neurology*. 2014;83(12):1042-8.
33. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABAA receptor γ 2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nature genetics*. 2001;28(1):49-52.
34. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11. 2 and 16p13. 11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010;133(1):23-32.
35. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county—A population based study. *Epilepsia*. 2015;56(5):699-706.

36. Syvertsen M, Hellum MK, Hansen G, Edland A, Nakken KO, Selmer KK, et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people < 30 years of age—a population- based study in Norway. *Epilepsia*. 2017;58(1):105-12.
37. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006;129(5):1269-80.
38. Jain S, Padma M, Puri A, Maheshwari M. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta neurologica scandinavica*. 1998;97(1):1-7.
39. Almane DN, Jones JE, McMillan T, Stafstrom CE, Hsu DA, Seidenberg M, et al. The timing, nature, and range of neurobehavioral comorbidities in juvenile myoclonic epilepsy. *Pediatric neurology*. 2019;101:47-52.
40. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure*. 2017;44:48-52.
41. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129(5):1281-92.
42. Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2001;56(10):1424-5.
43. Oğuz-Akarsu E, Aydın-Özemer Z, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A, Baykan B. Status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: frequency, precipitating factors and outcome. *Epilepsy & Behavior*. 2016;64:127-32.
44. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long- term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow- up. *Epilepsia*. 2012;53(8):1379-86.
45. Heyne HO, Artomov M, Battke F, Bianchini C, Smith DR, Liebmann N, et al. Targeted gene sequencing in 6994 individuals with neurodevelopmental disorder with epilepsy. *Genetics in Medicine*. 2019;21(11):2496-503.
46. Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long- term outcome in adolescent- onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58(7):1244-50.
47. Bentwich I. The expression of Argonaute 2 and related microRNA biogenesis proteins in normal and hypoxic trophoblasts. *Nat Genet*. 2005;37:766-71.
48. Filipowicz W. Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight. 102-14.

49. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *cell*. 1993;75(5):843-54.
50. Roush S, Slack FJ. The *let-7* family of microRNAs. *Trends in cell biology*. 2008;18(10):505-16.
51. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic acids research*. 2019;47(D1):D155-D62.
52. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2014;15(8):509-24.
53. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:402.
54. Vishnoi A, Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. *MicroRNA Profiling*. 2017:1-10.
55. Wang J, Zhao J. MicroRNA dysregulation in epilepsy: from pathogenic involvement to diagnostic biomarker and therapeutic agent development. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2021;14:650372.
56. Qian Y, Song J, Ouyang Y, Han Q, Chen W, Zhao X, et al. Advances in roles of miR-132 in the nervous system. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:770.
57. Aslani M, Mortazavi-Jahromi SS, Mirshafiey A. Efficient roles of miR-146a in cellular and molecular mechanisms of neuroinflammatory disorders: An effectual review in neuroimmunology. *Immunology Letters*. 2021;238:1-20.
58. Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, Bonmassar E. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2009;1792(6):497-505.
59. Riedel G, Rüdrieh U, Fekete-Drimusz N, Manns MP, Vondran FW, Bock M. An extended Δ CT-method facilitating normalisation with multiple reference genes suited for quantitative RT-PCR analyses of human hepatocyte-like cells. *PloS one*. 2014;9(3):e93031.
60. Engel Jr J, Pitkänen A, Loeb JA, Edward Dudek F, Bertram III EH, Cole AJ, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*. 2013;54:61-9.
61. Gesche J, Christensen J, Hjalgrim H, Rubboli G, Beier CP. Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. *European Journal of Neurology*. 2020;27(4):676-84.
62. Pietrafusa N, La Neve A, De Palma L, Boero G, Luisi C, Vigeveno F, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term prognosis and risk factors. *Brain and Development*. 2021;43(6):688-97.

63. Genton P, Sanchez G, Saltarelli A, Bureau M, Dravet C, Roger J. Misleading aspects of the standard electroencephalogram in juvenile myoclonic epilepsy: a retrospective study of 56 consecutive cases. *Neurophysiologie clinique= Clinical neurophysiology*. 1995;25(5):283-90.
64. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Wiley Online Library*; 2010.
65. Baykan B, Altindag E, Bebek N, Ozturk A, Aslantas B, Gurses C, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008;70(22 Part 2):2123-9.
66. Dhanuka A, Jain B, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure*. 2001;10(5):374-8.
67. Zamecnik PC, Stephenson ML. Inhibition of Rous sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1978;75(1):280-4.
68. Kou X, Chen D, Chen N. The regulation of microRNAs in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:288.
69. Lanza M, Cuzzocrea S, Oddo S, Esposito E, Casili G. The Role of miR-128 in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6024.
70. Aronica E, Fluiter K, Iyer A, Zurolo E, Vreijling J, Van Vliet E, et al. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31(6):1100-7.
71. Song Y-j, Tian X-b, Zhang S, Zhang Y-x, Li X, Li D, et al. Temporal lobe epilepsy induces differential expression of hippocampal miRNAs including let-7e and miR-23a/b. *Brain research*. 2011;1387:134-40.
72. An N, Zhao W, Liu Y, Yang X, Chen P. Elevated serum miR-106b and miR-146a in patients with focal and generalized epilepsy. *Epilepsy research*. 2016;127:311-6.
73. Moustafa M, Abokrysha NT, Eldesoukey NA, Amin DG, Mounir N, Labib DM. Role of circulating miR-194-5p, miR-106b, and miR-146a as potential biomarkers for epilepsy: a case-control study. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;56:1-8.
74. Martins-Ferreira R, Chaves J, Carvalho C, Bettencourt A, Chorão R, Freitas J, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for genetic generalized epilepsies: a three microRNA panel. *European Journal of Neurology*. 2020;27(4):660-6.

75. Brennan GP, Bauer S, Engel T, Jimenez-Mateos EM, Del Gallo F, Hill TD, et al. Genome-wide microRNA profiling of plasma from three different animal models identifies biomarkers of temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*. 2020;144:105048.



7. EKLER

EK 1: Hasta Onam Formu

EK 2: Etik kurul onayı



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (BGOF)

ÇALIŞMANIN ADI:

“İdiopatik Jeneralize Epilepsilerde miRNA alt tipleri ekspresyon düzeylerinin incelenmesi”

*Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**’nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir./ Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Bu çalışmanın devam etmesi için öngörülen süre 1 yıldır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 110 kişidir.*

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle giden, uzun seyirli, toplumda sık görülen bir hastalıktır. Epilepsi hastalığının tanısı, hastanın şikâyetleri ve doktora başvuru kliniği, elektroensefa-lografik(EEG) ve radyolojik görüntüleme yöntemleri eşliğinde konulur. Epilepsi hastalarının bazılarında hastalığa sebep olan genetik nedenler belirlenmiştir. Ancak epilepsi hastalığının tanısını koyabilmek için belirlenmiş, tescilli bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışmada amacımız epilepsinin genetik tanısında yardımcı olabilecek biyobelirteç belirlemektir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmada, doktorunuz tarafından sizden 1 tüp kan alınacak olup bu kanda miRNA denilen ve hücre metabolizmasında önemli görevleri olan çeşitli proteinlerin doğru sentezlenmesinde görev alan moleküller bakılacaktır.

ÇALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

MiRNA seviyeleri idiopatik jeneralize epilepsi hastalarında tanı ve gelecekteki olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılması uygun olan ama araştırması devam eden bir moleküldür. Bu molekülün epilepsili hastalardaki düzeyleri gelecekte yeni tanı ve tedavi yöntemlerini belirtebilir ve bilime katkı sağlayacaktır.

Nöroloji alanında çalışan uzmanların müdahalesini içeren çalışmamızda yer aldığınız için teşekkür ederiz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

ADI : Alişan BAYRAKOĞLU
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : ***

CALIŞMAYA KATILMA ONAYI

“Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda belirtilen hekim tarafından yapıldı. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir”.

<i>Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Vasi (var ise) Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Görüşme Tanığı* Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i>	Dr. Öğr. Üyesi Ferda USLU	<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

*: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi