

7

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR

Ali BİLGİLİ
Başak HANEDAN



Bütün Yayın Hakları Saklıdır

Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-6925-20-5

1.Baskı

25 Haziran 2023

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 7

Türkçe ve İngilizce yayın hakları Bilgin Kültür Sanat Yayın Dağıtım Pazarlama Ltd. Şti.'e aittir. Fikir ve sanat eserleri yasası gereğince yazılı izin alınmadan kısmen ya da tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Editörler

Ali BİLGİLİ

Başak HANEDAN

Yayınlayan

Engin DEVREZ

Bilgin Kültür Sanat Yayınları

Sertifika No: 20193

Selanik Cd. No: 68/10 06640 Kızılay / Ankara

Telefon: 0 (312) 419 85 67 – Fax: 0 (312) 419 85 68

<https://www.bilginyayinevi.com>



Ayşe Saba YALÇIN	732
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mezuniyet Sonrası Kariyerlerine Yönelik Düşüncelerinin Değerlendirilmesi	738
Dilek ERDEM	738
Ali BUHUL	738
Deprem Sonrası Erkeklerde Cinsel İşlev Bozukluğu	753
Müslüm ERGÜN	753
Genital Estetiğin Tarihçesi ve Kadının Kendisine Saygısındaki Yeri	760
Nurdan Yurt	760
Şeyda Yavuzkır	760
Acil Serviste Salisilat İntoksikasyonuna Güncel Yaklaşım	766
İsa Gökhan YALÇIN	766
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	773
Nurdan Yurt	773
Şeyda Yavuzkır	773
Otizm Spektrum Bozukluğu Tedavi Yaklaşımları	778
Damla BİNNETOĞLU	778
Kadınlarda Üriner İnkontinansın Tanımı, Sebepleri ve Çözüm Önerileri	787
Nurdan Yurt	787
Şeyda Yavuzkır	787
Ameliyathanede Hasta Güvenliği	795
Beyhan GÜNER	795
Polikistik Over Sendromu	819
Nurdan Yurt	819
Şeyda Yavuzkır	819
Polikistik Over Sendromu'na Moleküler Genetik Açından Güncel Yaklaşım	824
Ali Osman ARSLAN	824
Jinekolojik Aciller	839
Nurdan Yurt	839
Şeyda Yavuzkır	839
Antimikrobiyal Peptidlerin Antikanser Etkileri	844
Özge ÖZTÜRK ÇİMENTEPE	844
Absans Epilepside Fizyolojik Ve Biyokimyasal Değişikliklere Genel Bakış	862
Ayşegül HANİKOĞLU	862
Gül Büşra KAYA	862
Elif DELEN	862

Absans Epilepside Fizyolojik Ve Biyokimyasal Değişikliklere Genel Bakış

Ayşegül HANİKOĞLU
Gül Büşra KAYA
Elif DELEN

Epilepsi

Epilepsi kavramının bir hastalık olduğu düşüncesi ilk defa Mısır ve eski Babil İmparatorluğu döneminde ortaya çıkmıştır (Bennewitz & Saltzman, 2009). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) meydana gelen nöbetleri “Beyindeki anormal aşırı ya da eş zamanlı nöronal aktiviteye bağlı belirtilerin geçici olarak ortaya çıkması” şeklinde ifade etmiştir (J. Y. Liu et al., 2012). Dünya geneline bakıldığında ortalama 65 milyon kadar epilepsi hastası mevcuttur. Epilepsi nöbetleri ile ilgili komorbiditeler sıklıkla görülmekte olup, mortalite oranlarında ise ciddi bir artış meydana gelmiştir. Aynı zamanda bu tarz etkilerin artarak görülmesi, epilepsiden muzdarip olan bireylerin ekonomik anlamda zor durumda kalmalarına sebep olmaktadır (Coppola, Iapadre, Operto, & Verrotti, 2017; Joan YW Liu et al., 2012). Hastalığın gidişatına bağlı olarak, nöbet geçiren bireylerin günlük aktiviteleri kısıtlı hale gelmekte ve bu bireylerin öğrenmede sıklıkla zorluk yaşadığı da görülmektedir. Bunun yanında, epilepsi insidansı çok yüksek ve genel olarak tedavi için imkânlar kısıtlı olup, bireyler tedavi olanaklarından yeterli ölçüde yararlanamamaktadır (Temkin, 1994).

Absans Epilepsi

İlk kez 1705’de Poupart absans nöbet çeşitlerini sınıflandırmış, hemen akabinde 1770’de absans epilepsi kavramına Tissot adlı bilim insanı tekrar bir tanım getirmiştir. İlk olarak 1824’de Calmeil, “epileptik absans” tanımını kullanmıştır.

Jeneralize *grand mal* nöbetleri ifade etmek için *petit mal* terimini ilk defa 1838’de Esquirol kullanmıştır. 1881’de Gowers, absans nöbetler ile ilgili detaylı bilgiler vermeye başlamıştır. 1920’li yıllarda Hans Berger, elektroensefalografi tekniği kullanarak EEG kayıtları almaya başlamış, bu sayede absans iktal deşarjlar ile ilgili klinikte daha fazla bilgiye erişmek mümkün hale gelmiştir (Gibbs, Davis, & Lennox, 1935; Penry, Porter, & Dreifuss, 1975). EEG ile birlikte video monitörizasyonu da kullanılarak, absans epilepsinin çok daha detaylı olarak araştırılması sağlanmıştır. Tüm bu gelişimsel süreci takiben, absans epilepsi ile ilgili ortaya konulan araştırmalarla ILAE, epilepsinin sınıflandırılması ve terminolojisi ile ilgili olarak büyük katkılar sağlamıştır (N. Zhao, Liu, Qiao, & Bu, 2018).

3-13 yaş aralığında görülmeye başlayan absans epilepsi nöbetlerinin, genel olarak pik yaptığı yaş aralığı ise 6-7 yaş olarak rapor edilmiştir (Richards et al., 2003). Bununla birlikte absans epilepsi nöbetleri deney hayvanlarında ve insanlarda, en doğru şekilde nöbet tanımı yapılabilen epilepsi nöbet çeşididir (Berg et al., 2010; Kisler, Nelson, Montagne, & Zlokovic, 2017; Rogawski & Löscher, 2004).

Absans epilepsi nöbetleri ani olarak meydana gelen diken-dalga deşarjları (DDD) vasıtasıyla belirlenip, nöbetlerin tanımı yapılabilmektedir. Absans epilepsi nöbetleri, uyarılara karşı yanıtsız ve hareketsiz kalma, geçici bir bilinç kaybının meydana gelmesi, tek bir noktaya odaklanıp bakakalma şeklindeki davranışlarla tanınmaktadır. Nöbetlerin sonunda ise bireylerde görülen bu davranışlar, değişmeden sürmektedir. Klinikte ise absans nöbet geçiren bireylerde en temel ayırt edici davranışın “boş bakış” olduğu ifade edilmiştir. Gibbs ve arkadaşları ilk kez, absans nöbetlerden sonra EEG’de 3 Hz (Hertz)’lik diken-yavaş dalga kompleksi oluşumunun, kişide bilinç bozulmasını tarif eden bir durum olduğunu ifade etmiştir (Vega et al., 2011).

Absans Epilepsinin Sınıflandırılması

Absans epilepsi nöbetleri, jeneralize olup motor aktivitenin görülmediği nöbet sınıflandırılması içindedir. Absans nöbetler, ILAE tarafından 1981 yılında; hafif klonik, atonik, tonik ya da otonomik olarak bilincin zarar görmesi ile karakterize nöbet aktivitesi şeklinde sınıflandırmaya dahil edilmiştir. ILAE tarafından 2017 yılında yapılan en son sınıflandırmada absans nöbetler; atipik, tipik, miyoklonik absans epilepsi ile göz kapağı miyoklonisi biçiminde tanımlanmıştır (Blumenfeld, 2003; Treiman, 1995).

Tipik Absans Nöbetler

Tipik absans nöbetler; ani başlangıçlı, bilinçte değişim oluşturan ve şiddeti zaman içerisinde değişim gösteren jeneralize tipteki nöbetlerdir. Nöbet esnasında hafızada zayıflamalar görülse de, genellikle hafızanın ergenlik çağındaki bireylerde daha iyi korunduğu görülmektedir (Treiman, 1995). Nöbet esnasında yaygın olarak göz kapaklarında, baş kısmında, kaşta ve yüzün farklı bölgelerinde klonik hareketlere rastlanmaktadır. Genel olarak miyoklonus, ekstremitelerde fazla görülmez. Absans nöbetten önce, ağızda ve ellerde yaygın şekilde otomatizmler gözlenir ve tüm bu durumlar uzun süre boyunca sürebilmektedir. Zamanla bireylerde absans status epileptikus (ASE) nöbetleri de görülebilmektedir. ASE nöbetleri; bilişsel ve davranışsal farklılaşmanın görüldüğü, konvulsif olmayan, sürekli veya belirli aralıklarla meydana gelen idiyopatik jeneralize nöbetler içerisinde sınıflandırılan nöbetlerdir. (Karch & Goate, 2015; Treiman, 1995).

Tipik absans nöbetler esnasında diken-dalgaların oluşumu iktal evre süresince muhakkak görülür. Ergenlik döneminde görülen absans epileptik nöbetlerdeki diken-dalga deşarjlarının özelliklerine bakıldığında; düzensiz, çok daha hızlı (3.5-6 Hz) gerçekleşen ve jeneralize dalgaların çoklu şekilde görüldüğü bir nöbet tipi olduğu ifade edilebilir (Karch & Goate, 2015).

A tipik Absans Nöbetler

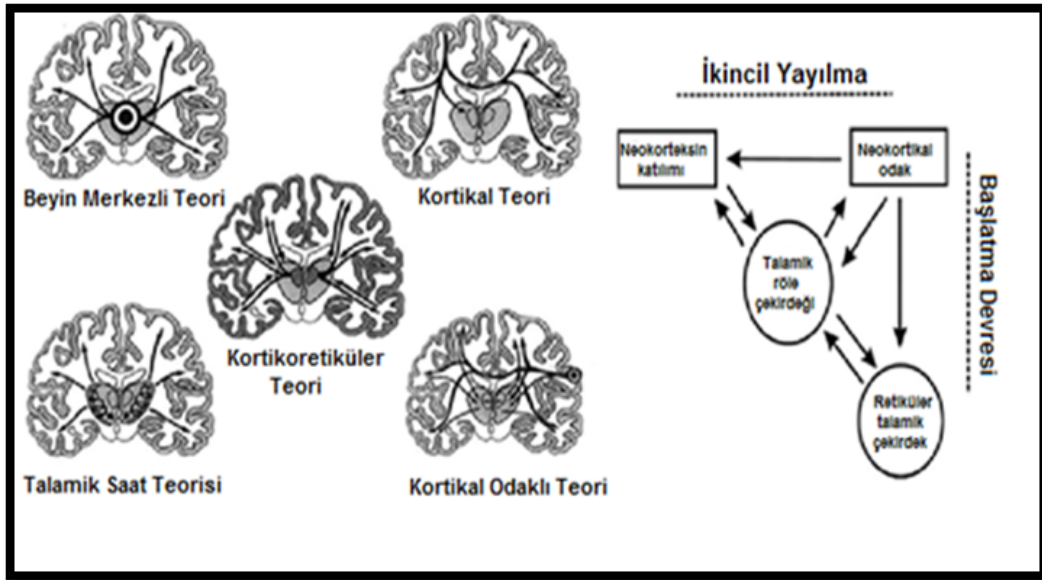
Jeneralize nöbetler sınıfına dâhil edilen diğer bir nöbet tipi de atipik absans nöbetlerdir. Bu nöbetlerde genel olarak ani başlangıç evresine az rastlanırken, bilinç kaybı yaygındır (Karch & Goate, 2015). Bu özellikleriyle atipik nöbetler, tipik absans nöbetlerden ayrılmaktadır. Nöbet esnasında gövdede ve bacaklarda çökme, baş kısmındaki kas tonusunda kayma ile hafif görülen miyoklonik gerginlik, bireylerde gözlemlenen karakteristik durumlardır.

Atipik absans nöbetler; nörolojik bozuklukların yoğun olarak meydana geldiği, epileptik ensefalopati ve öğrenme güçlüğü yaşayan Lennox-Gastaut Sendromlu çocuklarda da sıklıkla ortaya çıkan nöbetlerdir. Tipik absans nöbetler ile karşılaştırıldığında; EEG’deki iktal aşamalar çok daha yavaş seyretmekte olup, genelde 1,5-2,5 Hz aralığındaki dalgalar ortaya çıkmaktadır (Hughes, 2009).

Çocukluklarda meydana gelen tipik absans nöbetleri düzenli şekilde oluşan 3 Hz'lik jeneralize diken-dalgalar şeklindedir. Tipik absans nöbet başlangıcı 20 aylık olan 8 bebeğin EEG'leri incelenmiş, 3-4 Hz'lik diken-dalga deşarjlarının olduğu belirlenmiştir. Bu bebeklerin kendilerine uygulanan ilaç tedavisine yanıt verdikleri, bu sayede de 2-7 sene içerisinde absans nöbetlerinin düzeldiği rapor edilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkılarak, 3 yaş öncesi meydana gelen atipik absans epilepsi nöbetlerinin uygun bir prognoza sahip olduğu ifade edilebilir (Crunelli & Leresche, 2002; Shahar et al., 2007)

Absans Epilepsi Patofizyolojisi

İdiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerinin alt tipi olan absans nöbetlerin, kortikotalamik sistemle bağlantılı olarak meydana geldiği ifade edilmektedir. İdiyopatik jeneralize epilepsiler ile çocuklukta ortaya çıkan nöbetleri açıklamada, DDD oluşumunun altında yatan mekanizmaların açıklanabilmesi önem taşımaktadır (Crunelli & Leresche, 2002).



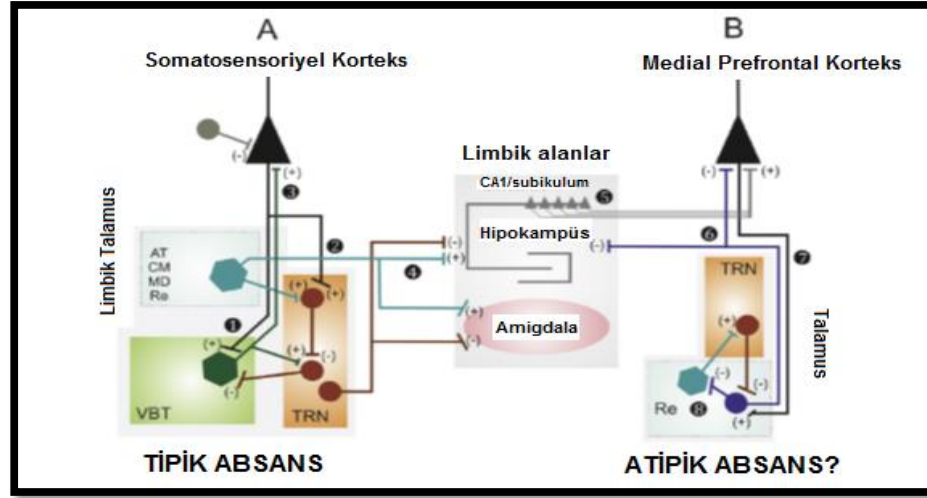
Şekil 1. Jeneralize absans epilepsi nöbetleri hakkında öne sürülen teoriler (Meeren ve ark. 2005 ve Bertram 2013'ten Türkçeleştirilmiştir.) (Bertram, 2013; Meeren, Pijn, Van Luijtelaar, Coenen, & da Silva, 2002).

Şekil 1.'de gösterildiği gibi, jeneralize absans nöbetlerin patofizyolojisinden yola çıkılarak 5 ayrı teori tanımlanmıştır. 1954'te ifade edilen Beyin Merkezli Teori'de, talamusun orta hattı boyunca oluşan deşarjların, subkortikal alanda meydana gelen uyarı odağının derin bölgelerinden açığa çıktığı açıklanmıştır.

1991'de tanımlanan Talamik Saat Teorisi'ne göre; retiküler talamik çekirdekte ve kortekste meydana gelen ritmik iletileri ifade etmek için; "Talamik saati tetikleyen (pacemaker) hücrelere sahiptir." fikri ileri sürülmüştür. 1968 yılında kabul gören bir başka teori ise Kortikoretiküler Teori'dir. Teoriye göre; DDD'lerde görülen iğ oluşumu esnasında, esas etkili olan talamokortikal mekanizmalardır.

Şekil 2.'de atipik nöbetler esnasında meydana gelen epileptiform aktivitede şematize edilmiştir. Buna göre; mediyal prefrontal korteksin (mPFC) 5.ve 6. tabakalarından başlayarak, talamus çekirdeklerinin yoğun olduğu bölümlerde (nRE) projeksiyon yapmakta ve tekrar mPFC'ye dönüş yapmaktadır. Hipokampüsün CA1 bölgesi, monosinaptik bağlantının kurulduğu alandır. Devre yansımali olarak ilerler ve retiküler talamik çekirdek (nRT), nRE ile

GABAerjik nöronların karşılıklı olarak etkileşimi ile düzenlenir. Son olarak, talamokortikal bölgenin, 4. tabakadaki nöronlarla bağlantı kurması ile döngü tamamlanır (Onat, van Luijtelea, Nehlig, & Snead III, 2013).

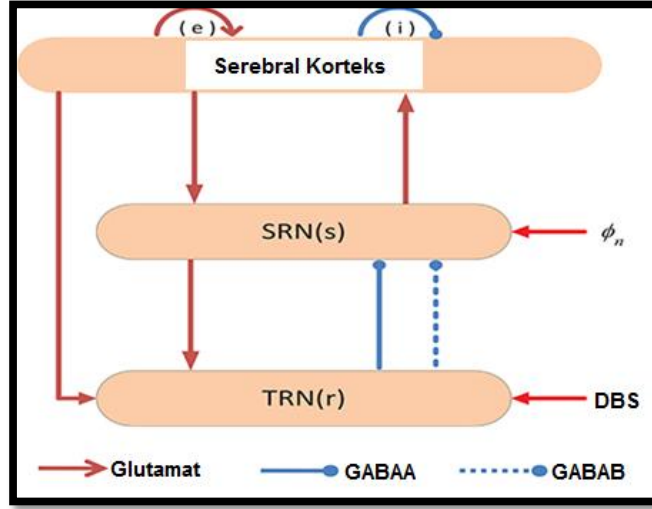


Şekil 2. Absans epilepsi nöbetlerindeki nöronal devreler (Onat ve ark. 2013'ten Türkçeleştirilmiştir.) (Onat et al., 2013).

(A) Tipik absans nöbetlerinin nöronal devre şeması. (B) Atipik absans nöbetlerinin varsayılmış devresi. (-) inhibisyonu ve (+) uyarılmayı belirtir. Şekilde gösterilen limbik sistem alanları; **AT:** Anterior Talamik Bölge, **CM:** Sentromediyen Bölge, **MD:** Medial Dorsal Bölge, **Re:** Reinuens Çekirdeği, **VBT:** Ventrobazal Talamus, **TRN:** Talamusun Kaudal Retiküler Nükleusu

Kortikotalamik ağlarda meydana gelen ileri beslemeli inhibisyonları (FFI) anlamak ve açıklamak için yapılan çalışmalar, ağ bağlantılarının oluşumu hakkında detaylı fikirlerin oluşmasını sağlamıştır. Absans epilepsi nöbetlerinin kontrol edilmesinde, talamik FFI'ların etkili olduğu ortaya konulmuştur (Han, Cortez, & Snead III, 2012; Paz & Huguenard, 2015).

Şekil 3.'te şematize edilen nöral bağlantılarla birlikte, talamik FFI'lar "mikrodevre motifi" olarak adlandırılır. Genel olarak ağ bağlantıları eksitator özellikteki glutamat ile inhibitör olarak görev yapan gama aminobütirik asit (GABA) ile yönetilir. Esas olarak bu kortikotalamik ağın içerisinde 4 önemli nöral hücre popülasyonu mevcuttur: eksitator piramidal nöron popülasyonu (e), inhibitör ara nöron popülasyonu (i), talamusun retiküler çekirdeği (TRN) (r) ve spesifik röle çekirdeği (SRN) (s) (Chen, Guo, Xia, & Yao, 2017).



Şekil 3. Kortikotalamik ağ şeması (Chen ve ark. 2014'ten Türkçeleştirilmiştir.) (Chen et al., 2014).

Kortikotalamik ağ 2 temel bölümden oluşur : (I) serebral korteks, (II) talamus. Derin beyin stimülasyonu (DBS). Uyarıcı projeksiyonlara (kırmızı oklarla gösterilmiş) glutamat aracılık ederken, inhibe edici projeksiyonlara sırayla; mavi kalın, yuvarlak başlı ve kesik çizgilerle gösterilmiş GABA_A ve GABA_B reseptörleri aracılık eder.

Bu şematik gösterime göre, TRN'de bulunan nöronlar, beyin korteksinden gelen uyarıcı sinyalleri almakta ve GABA ile oluşan inhibitör sinyalleri de talamusa ait SRN'lere iletmektedir. GABA_A ve GABA_B ile farklı dönemlerde meydana gelen inhibisyonlar, etkili bir biçimde değişik nöronlar üzerinde çoklu ateşlemeleri başlatabilir. Böylece bu inhibisyon mekanizması aracılığıyla kortikotalamik sistemdeki absans nöbetler tetiklenmeye başlar (Chen et al., 2014).

Bu konu ile yapılan pek çok ileri düzeydeki araştırma ile, GABA_A ve GABA_B aracılı TRN-SRN yolağı üzerinde gerçekleşen inhibisyonların, absans epilepsi nöbetleri için düzenleyici bir işleve sahip olduğu rapor edilmiş olup, talamus ile neokortekste yer alan nöronların aşırı uyarılması, bununla meydana gelen epileptik nöbetlerde FFI kaybında rol oynadığı gösterilmiştir (Lega, Halpern, Jaggi, & Baltuch, 2010).

Absans Epilepsi Nöbetlerinde Oluşan Davranışsal Değişiklikler

Epilepsi nöbetlerine eşlik eden ve en sık görülen durumlardan biri de bilişsel bozukluklardır. Büyük çoğunluğu, çocuklukta başlayan nöbetlerde; konuşmada güçlük çekme, psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel fonksiyonların gerilemesi gibi durumlarla beraber, dikkat eksikliği, depresyon ve özgüven eksikliği gibi durumlar da gözlenmektedir. Limbik sistem, diken-dalgı deşarjlarının oluşumunun görüldüğü temel sistemdir.

Bununla birlikte, talamokortikal bölgeler ile temporal lobun birbiriyle bağlantılı olarak aktif hale geldiği ve limbik bölgelerin neredeyse tamamının absans nöbetlerin oluşum mekanizmasına katıldığı gösterilmiştir (Faure et al., 2013; Sarkisova & van Luijtelaar, 2011)

Absans Epilepside Biyokimyasal Değişiklikler

Absans epilepsi, özellikle çocuklarda görülen ve tekrarlayan kısa süreli bilinç kaybı ve dikkat dağınıklığı nöbetleriyle karakterize olan bir epilepsi türüdür. Absans epilepsinin nörofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da, nörotransmitter seviyelerinin, genetik faktörlerin, iyon kanallarının ve beyindeki kimyasal, fiziksel etkileşimlerin absans epilepsi oluşumunda kritik rol oynadığı düşünülmektedir.

Nörotransmitter Dengesinde Bozulmalar:

GABA, beyinde inhibisyonu sağlayan ana nörotransmitterlerden biridir. Absans epilepsi, GABA'nın inhibisyonunun bozulduğu bir durum olabilir. GABA'nın sentezi, salınımı veya reseptörlerinin işleviyle ilgili anormallikler absans epilepsi ile ilişkilendirilmiştir (Willmore, 2003).

Glutamat, beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. NMDA reseptörleri, glutamatın hücre içine geçişini ve nöronların uyarılmasını düzenleyen bir rol oynar. Absans epilepsi hastalarında glutamat ve NMDA reseptörleriyle ilgili değişiklikler bulunmuştur. Bu değişiklikler, nöronların aşırı uyarılmasına ve absans nöbetlerine katkıda bulunabilir (Zavvari, Modarres Mousavi, Ejlali, Barfi, & Karimzadeh, 2020) .

T-tipi kalsiyum kanalları:

T-tipi iyon kanalları, sinir hücrelerinin zarında bulunan iyon kanallarının bir alt tipidir. Bu kanallar, hücre zarından geçiş yapabilen kalsiyum iyonlarının akışını kontrol eder. T-tipi kalsiyum kanalları, özellikle sinir hücrelerindeki elektriksel uyarıların oluşumu ve iletimi üzerinde önemli bir rol oynar.

T-tipi kalsiyum kanalları, L-tipi (uzun süreli) ve N-tipi (geçici) kalsiyum kanallarıyla birlikte sinir hücrelerinde bulunur. Her bir kanal tipinin farklı özellikleri ve işlevleri vardır. T-tipi kanallar, L-tipi kanallara göre daha düşük eşikli, daha hızlı açılıp kapanabilen ve kalsiyum akışını daha kısa süreyle sağlayan kanallardır.

Nöronlarda, T-tipi kalsiyum kanallarının en yaygın olarak bulunduğu bölgeler talamus ve korteks gibi yapılarla ilişkilidir. Bu bölgelerdeki sinir hücrelerinin elektriksel aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynarlar. T-tipi kalsiyum kanalları, hücre zarının içerisindeki negatif yüklenmeyi azaltarak hücrenin uyarılmasını sağlar ve elektriksel sinyallerin oluşumunu tetikler.

Absans epilepsisiyle ilişkilendirilen T-tipi kalsiyum kanallarında anormallikler bulunabilir. Bu kanalların aşırı aktivasyonu veya düzensiz çalışması, sinir hücrelerinin aşırı ateşlemesine ve epileptik atakların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Absans epilepsisi vakalarında, T-tipi kalsiyum kanallarının anormal aktivitesi, epileptik atakların oluşumundaki biyokimyasal mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir.

T-tipi iyon kanallarının rolü ve absans epilepsisiyle ilişkisi halen araştırılmaktadır. Bu alan, epilepsinin biyokimyasal temellerini anlamak için önemli bir odaktır ve gelecekteki çalışmalarla daha fazla bilgi elde edilecektir (Cheong & Shin, 2013).

Glikoz metabolizması:

Beyin enerji metabolizmasının bozulması, epileptik nöbetlerle ilişkilendirilmiştir. Bazı araştırmalar, absans epilepsi hastalarında glikoz metabolizmasında anormalliklerin olduğunu göstermiştir. Bu anormallikler, nöronların enerji taleplerini karşılamada zorluk yaşamasına ve nöbetlere yol açabilir (Fei, Shi, Song, & Wu, 2020) .

İnflamatuvar süreçler:

Bazı araştırmalar, absans epilepsinin inflamasyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir. İnflamatuvar sitokinlerin ve bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonu, absans epilepsi hastalarında artmış olabilir (Vezzani, French, Bartfai, & Baram, 2011).

Sitokrom P450 enzimleri:

Bazı ilaçlar, absans epilepsinin tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar gibi, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Absans epilepsi hastalarında sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesindeki değişiklikler, ilaçların metabolizmasını etkileyebilir ve tedaviye yanıtı etkileyebilir (M. Zhao et al., 2021).

Absans Epilepsi İlişkili Genetik Faktörler

Absans epilepsisi, genetik faktörlerin rol oynadığı bir epilepsi türüdür. Bu epilepsi türünün gelişimi, aile geçmişi ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir.

Gen Mutasyonları

Tüm gen mutasyonları aydınlatılamamakla birlikte tanımlanmış bazı gen mutasyonları şöyledir:

GABRG2: GABA reseptörünün alfa-1 alt birimi için kodlayan GABRG2 genindeki mutasyonlar absans epilepsisi ile ilişkilendirilmiştir.

GABRA1: GABA reseptörünün alfa-1 alt birimi için kodlayan GABRA1 genindeki mutasyonlar da absans epilepsisiyle ilişkilidir.

GABRB3: GABA reseptörünün beta-3 alt birimi için kodlayan GABRB3 genindeki mutasyonlar, absans epilepsisi dahil olmak üzere çeşitli epilepsi türleriyle ilişkilendirilmiştir.

CACNA1H: T-tipi kalsiyum kanalının alfa-1H alt birimi için kodlayan CACNA1H genindeki mutasyonlar, absans epilepsisi gelişimiyle bağlantılıdır.

SLC2A1: Glukoz taşıyıcı 1'in (GLUT1) kodlandığı SLC2A1 genindeki mutasyonlar, Glukoz Taşınmayan Epilepsi (Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome) olarak da bilinen bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendrom, absans epilepsisi gibi epilepsi nöbetlerine yol açabilir.

EFHC1: EF-hand alan içeren kalsiyum bağımlı protein 1'i kodlayan EFHC1 genindeki mutasyonlar, Juvenil Mioklonik Epilepsi (Juvenile Myoclonic Epilepsy) olarak da bilinen bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendrom, genellikle miyoklonik (kas seğirmesi) nöbetlerinin yanı sıra absans epilepsisi ve tonik-klonik (grand mal) nöbetlerine de neden olabilir (Dell'Isola et al., 2021).

Aile Geçmişi

Absans epilepsisi genellikle aile geçmişi olan bireylerde daha sık görülür. Birinci derece akrabalarda (ebeveynler, kardeşler) absans epilepsisi olan kişilerde bu hastalığın riski daha yüksektir. Ancak, bu durum tamamen genetik bir geçişe işaret etmez. Bazı vakalarda, sporadik (yeni) gen mutasyonları da absans epilepsisinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (Yadala & Nalleballe, 2023).

Absans Epilepsi İlişkili Hormonlar

Absans epilepsi oluşumundaki bir diğer etmeninde beyindeki kimyasal değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. O nedenle absans epilepside etkili olabilecek hormonlarda halen araştırılmaya devam etmektedir.

Östrojen

Bazı araştırmalar, östrojen seviyelerindeki değişikliklerin absans epilepsisi ataklarını etkileyebileceğini öne sürmüştür. Menstrüel siklusun farklı evrelerinde, östrojen seviyelerinde artış veya azalma olması, bazı kadınlarda absans epilepsisi ataklarının şiddetlenmesi veya azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Özellikle menstrüasyon öncesi dönemde östrojen düşüşüne bağlı olarak atakların arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, östrojenin absans epilepsisi üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmamıştır ve sonuçlar tutarsız olabilir. Bazı çalışmalar, östrojenin epileptik aktiviteyi azaltıcı bir etkisi olabileceğini göstermiştir. Östrojenin sinir hücrelerindeki elektriksel aktiviteyi düzenleyici etkileri olduğu ve GABA (gamma-aminobütirik asit) sistemini uyararak epileptik aktiviteyi bastırabileceği düşünülmektedir (van Luijtelea et al., 2001).

Progesteron

Absans epilepsisi ile progesteron hormonu arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Progesteron, kadınlarda üretilen bir cinsiyet hormonudur ve menstrüel döngü sırasında östrojenle birlikte değişen seviyeleri vardır.

Bazı araştırmalar, progesteronun epileptik aktiviteyi etkileyebileceğini göstermektedir. Progesteron, sinir hücrelerindeki GABA (gamma-aminobütirik asit) reseptörlerini etkileyerek epileptik aktiviteyi inhibe edici yönde etkileyebilir. GABA, merkezi sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitterdir ve normalde epileptik aktiviteyi bastırır.

Özellikle menstrüel siklusun luteal fazında, progesteron seviyeleri yükselir. Bu dönemde progesteronun epileptik aktiviteyi azaltıcı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bazı kadınlarda absans epilepsisi ataklarının menstrüasyon öncesi dönemde azaldığı bildirilmiştir, bu da progesteronun etkisinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, progesteronun absans epilepsisi üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmamıştır ve sonuçlar tutarsız olabilir (van Luijtelea, Onat, & Gallagher, 2014).

Kortizol

Absans epilepsisi ile kortizol hormonu arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Kortizol, adrenal bezler tarafından salgılanan bir stres hormonudur. Stres, epileptik aktiviteyi tetikleyebilir veya artırabilir. Bu nedenle, kortizol gibi stres hormonlarının absans epilepsisi üzerinde etkisi olabilir. Stres durumunda kortizol seviyeleri yükselir ve sinir sistemini etkileyebilir. Bazı araştırmalar, kortizol seviyelerindeki artışın epileptik aktiviteyi tetikleyebileceğini göstermektedir. Stres durumları, kortizol salınımını artırarak absans epilepsisi ataklarının sıklığını veya şiddetini artırabilir (Espinosa-Garcia, Zeleke, & Rojas, 2021)

Adrenalin Ve Noradrenalin

Adrenalin (epinefrin) ve noradrenalin (norepinefrin), sempatik sinir sistemi tarafından salgılanan önemli hormonlardır. Bu hormonlar vücutta stres tepkisi, dikkat, uyanıklık ve enerji düzenlemesinde rol oynarlar. Ancak, absans epilepsisi üzerindeki spesifik etkileri tam olarak anlaşılmamıştır.

Bazı araştırmalar, adrenalın ve noradrenalin gibi katekolaminlerin epileptik aktiviteyi artırıcı etkileri olabileceğini öne sürmüştür. Bu hormonlar, sinir hücrelerindeki nörotransmitter sistemlerini etkileyerek epileptik aktiviteyi tetikleyebilir veya artırabilir. Özellikle yüksek düzeyde adrenalın veya noradrenalin salınımı durumlarında, epileptik aktivitenin artabileceği düşünölmektedir.

Ancak, bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır ve sonuçlar çelişkili olabilir. Epilepsi ve katekolaminler arasındaki ilişki karmaşıktır ve birçok faktörden etkilenebilir. Epileptik aktiviteyi etkileyen mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır (Coenen, Drinkenburg, Inoue, & van Luijtelaar, 1992; De Deurwaerdere et al., 2022).

Bahsedilen biyokimyasal değişiklikler, absans epilepsinin nörofizyolojik temellerini anlamaya yönelik yapılan araştırmaların bazı sonuçlarıdır. Gelecekteki çalışmalarla birlikte absans epilepsinin biyokimyasal mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir.

KAYNAKÇA

Bennewitz, M. F., & Saltzman, W. M. (2009). Nanotechnology for delivery of drugs to the brain for epilepsy. *Neurotherapeutics*, *6*(2), 323-336. doi: 10.1016/j.nurt.2009.01.018

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., . . . Mathern, G. W. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685.

Bertram, E. H. (2013). Neuronal circuits in epilepsy: do they matter? *Experimental neurology*, *244*, 67-74.

Blumenfeld, H. (2003). From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, *44*, 7-15.

Chen, M., Guo, D., Wang, T., Jing, W., Xia, Y., Xu, P., . . . Yao, D. (2014). Bidirectional control of absence seizures by the basal ganglia: a computational evidence. *PLoS Computational Biology*, *10*(3), e1003495.

Chen, M., Guo, D., Xia, Y., & Yao, D. (2017). Control of absence seizures by the thalamic feed-forward inhibition. *Frontiers in computational neuroscience*, *11*, 31.

Cheong, E., & Shin, H. S. (2013). T-type Ca(2)(+) channels in absence epilepsy. *Biochim Biophys Acta*, *1828*(7), 1560-1571. doi: 10.1016/j.bbame.2013.02.002

Coenen, A. M., Drinkenburg, W. H., Inoue, M., & van Luijtelaar, E. L. (1992). Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res*, *12*(2), 75-86. doi: 10.1016/0920-1211(92)90029-s

Coppola, G., Iapadre, G., Operto, F. F., & Verrotti, A. (2017). New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Design, Development Therapy*, *11*, 643.

Crunelli, V., & Leresche, N. (2002). Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(5), 371-382.

De Deurwaerdere, P., Casarrubea, M., Cassar, D., Radic, M., Puginier, E., Chagraoui, A., . . . Di Giovanni, G. (2022). Cannabinoid 1/2 Receptor Activation Induces Strain-Dependent Behavioral and Neurochemical Changes in Genetic Absence Epilepsy Rats From Strasbourg and Non-epileptic Control Rats. *Front Cell Neurosci*, *16*, 886033. doi: 10.3389/fncel.2022.886033

Dell'Isola, G. B., Vinti, V., Fattorusso, A., Tascini, G., Mencaroni, E., Di Cara, G., . . . Verrotti, A. (2021). The Broad Clinical Spectrum of Epilepsies Associated With Protocadherin 19 Gene Mutation. *Front Neurol*, *12*, 780053. doi: 10.3389/fneur.2021.780053

Espinosa-Garcia, C., Zeleke, H., & Rojas, A. (2021). Impact of Stress on Epilepsy: Focus on Neuroinflammation-A Mini Review. *Int J Mol Sci*, *22*(8). doi: 10.3390/ijms22084061

Faure, J. B., Akimana, G., Carneiro, J. E., Cosquer, B., Ferrandon, A., Geiger, K., . . . Nehlig, A. (2013). A comprehensive behavioral evaluation in the lithium–pilocarpine model in rats: effects of carisbamate administration during status epilepticus. *Epilepsia*, *54*(7), 1203-1213.

Fei, Y., Shi, R., Song, Z., & Wu, J. (2020). Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. *Front Neurol*, *11*, 592514. doi: 10.3389/fneur.2020.592514

Gibbs, F. A., Davis, H., & Lennox, W. G. (1935). The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 34(6), 1133-1148.

Psychiatry, 34(6), 1133-1148.

Han, H. A., Cortez, M. A., & Snead III, O. C. (2012). GABAB receptor and absence epilepsy *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]*. 4th edition: National Center for Biotechnology Information (US).

Hughes, J. R. (2009). Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy*

behavior, 15(4), 404-412.

Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, 77(1), 43-51.

Kisler, K., Nelson, A. R., Montagne, A., & Zlokovic, B. V. (2017). Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 419.

Lega, B. C., Halpern, C. H., Jaggi, J. L., & Baltuch, G. H. J. N. o. d. (2010). Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiology of disease*, 38(3), 354-360.

Liu, J. Y., Thom, M., Catarino, C. B., Martinian, L., Figarella-Branger, D., Bartolomei, F., . . . Sisodiya, S. M. (2012). Neuropathology of the blood-brain barrier and pharmacoresistance in human epilepsy. *Brain*, 135(Pt 10), 3115-3133. doi: 10.1093/brain/aws147

Meeren, H. K., Pijn, J. P. M., Van Luijckelaar, E. L., Coenen, A. M., & da Silva, F. H. L. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *Journal of Neuroscience*, 22(4), 1480-1495.

Onat, F. Y., van Luijckelaar, G., Nehlig, A., & Snead III, O. C. (2013). The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy research*, 103(2-3), 111-123.

Paz, J. T., & Huguenard, J. R. (2015). Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? *Nature neuroscience*, 18(3), 351.

Penry, J. K., Porter, R. J., & Dreifuss, R. (1975). Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. A study of 374 seizures in 48 patients. *Brain: a journal of neurology*, 98(3), 427.

Richards, D. A., Manning, J.-P. A., Barnes, D., Rombola, L., Bowery, N. G., Caccia, S., . . . Crunelli, V. (2003). Targeting thalamic nuclei is not sufficient for the full anti-absence action of ethosuximide in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy research*, 54(2-3), 97-107.

Rogawski, M. A., & Löscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature reviews neuroscience*, 5(7), 553-564.

Sarkisova, K., & van Luijckelaar, G. (2011). The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological*

Psychiatry, 35(4), 854-876.

Shahar, E., Genizi, J., Nevo, Y., Kaufman, R., Cabot, S., & Zelnik, N. (2007). Typical absence epilepsy presenting prior to age of 3 years: an uncommon form of idiopathic generalized epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, *11*(6), 346-352.

Temkin, O. (1994). *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology* (Vol. 4): JHU Press.

Treiman, D. M. (1995). Electroclinical features of status epilepticus. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, *12*(4), 343-362.

van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Jaworska-Feil, L., Ellis, J., Coenen, A., & Lason, W. (2001). The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res*, *46*(3), 225-239. doi: 10.1016/s0920-1211(01)00277-7

van Luijtelaar, G., Onat, F. Y., & Gallagher, M. J. (2014). Animal models of absence epilepsies: what do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol Dis*, *72 Pt B*, 167-179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.014

Vega, C., Guo, J., Killory, B., Danielson, N., Vestal, M., Berman, R., . . . Spann, M. N. (2011). Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*, *52*(8), e70-e74.

Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, *7*(1), 31-40. doi: 10.1038/nrneurol.2010.178

Willmore, L. J. (2003). Divalproex and epilepsy. *Psychopharmacol Bull*, *37 Suppl 2*, 43-53.

Yadala, S., & Nalleballe, K. (2023). Juvenile Absence Epilepsy *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Krishna Nalleballe declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

Zavvari, F., Modarres Mousavi, S. M., Ejlali, M., Barfi, S., & Karimzadeh, F. (2020). Glutamate Signaling Pathway in Absence Epilepsy: Possible Role of Ionotropic AMPA Glutamate Receptor Type 1 Subunit. *Iran J Pharm Res*, *19*(4), 410-418. doi: 10.22037/ijpr.2020.112638.13869

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., . . . Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*, *22*(23). doi: 10.3390/ijms222312808

Zhao, N., Liu, C.-C., Qiao, W., & Bu, G. (2018). Apolipoprotein E, receptors, and modulation of Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, *83*(4), 347-357.