

Fotosensitif Epilepsilerde Klinik ve EEG Bulgularının GABA Reseptör Alfa 1 Alt Ünitesi (GABRA1) Geni Mutasyonları ile İlişkisinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Clinical and EEG Findings of Photosensitive Epilepsy and GABA Receptor Alpha 1 Subunit (GABRA1) Gene Mutations

Ebru Nur YAVUZ, Ayşe DEMİRKAN*, Sanne MOEN**, Özkan ÖZDEMİR*, Suzin ÇATAL, Nerses BEBEK***, Uğur ÖZBEK*, Betül BAYKAN***

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Epilepsi Merkezi, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**University of Amsterdam, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Epilepsi Merkezi ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Fotosensitif epilepsi (FE) ile sık karşılaşılmasına rağmen, henüz patofizyolojisi aydınlatılmamıştır, ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin önemli rol oynadığına işaret edilmektedir. Bu çalışmada FE'li hastalarda GABA reseptör alfa 1 alt ünitesi (GABRA1) geninde olası mutasyonlar ve polimorfizmler taranarak, klinik ve EEG özellikleri arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Uluslararası sınıflamaya (ILAE) göre FE tanısı almış 54 hasta çalışmaya alınmıştır. Her bir hastanın cinsiyet, sendrom, klinik, tedaviye alınan yanıt, elektroensefalografi (EEG) özellikleri, fotoparoksizmal yanıt (FPY) tipleri incelenmiştir. GABRA1 genine ait tüm ekzonlarda denatüre edici yüksek performans sıvı kromatografisi (DHPLC) yöntemi ile mutasyon taraması yapılmıştır.

Bulgular: FE'li hastalarda GABRA1 geninde mutasyon bulunamamıştır. GABRA1 geninde daha önce tanımlanmış olan toplam 4 tane aminoasit değişikliği yapmayan tek nükleotidlik varyasyonlar (SNP) saptanmıştır. Ayrıca SNP değişikliği olan hastalarla olmayan grup klinik ve EEG özellikleri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç: FE'li olgularda GABRA1 geninde mutasyon saptanamaması nedeniyle bu genin Türk toplumunda FE etyopatogenezinde ana sorumlu olmadığı düşünülmüştür, daha kesin kanıtlar için hasta sayısının artırılarak çalışmanın genişletilmesi ve GABA ile ilişkili diğer genlerin de taranması gerekmektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48: 39-43*)

Anahtar kelimeler: Fotosensitif epilepsi, nörojenetik, GABRA1, DHPLC

ABSTRACT

Objective: Although photosensitive epilepsy (PE) is commonly observed, its pathophysiology has not been clarified yet. However, relevant literature indicates that genetic factors play an important role. Our aim was to investigate whether there is a relationship between the clinical and electroencephalographic (EEG) features and the possible mutations/polymorphisms in the GABA receptor alpha 1 subunit (GABRA1) gene in patients with PE by scanning this gene.

Methods: 54 patients diagnosed as having PE according to International League Against Epilepsy (ILAE) criteria were included in the study. The patients were analyzed in terms of gender, clinical and syndromic features, response to treatment, EEG features, and photoparoxysmal response (PPR) types. Mutation screening was done by denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) on all exons belonging to GABRA1 gene.

Results: We could not detect any mutation in GABRA1 gene in patients with PE. Four single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in GABRA1 gene were observed, but none of them were associated with amino acid changes. Besides, when comparing the patients having these SNPs with the remaining patients without any SNPs in regard to clinical and EEG features, we were not able to find a statistically significant difference for GABRA1 gene.

Conclusion: The lack of mutations in the GABRA1 gene indicates that this gene is not predominantly involved in the etiopathogenesis of PE in the Turkish population. In order to get more precise evidence, the research should be extended by increasing the number of patients and by investigating other genes related to GABA. (*Archives of Neuropsychiatry 2011; 48: 39-43*)

Key words: Photosensitive epilepsy, neurogenetics, GABRA1, DHPLC

Giriş

Fotosensitivite ya da ışığa duyarlılık EEG'de intermittant fotik stimülasyonla (IFS) ortaya çıkan diken ya da diken dalga

aktivitesidir. Fotosensitif epilepsi (FE) ise ışıklı uyarılarla tetiklenen epilepsilerin tüm formlarını içeren bir terimdir. FE'li olguların 2/3'ü kadındır ve en çok 12-13 yaşlarında görülür. Yirmi yaşından sonra ise görülme sıklığı azalır (1-3).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ebru Nur Yavuz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Epilepsi Merkezi, İstanbul, Türkiye

Gsm: +90 532 374 37 54 E-posta: ebruvanli@hotmail.com **Geliş tarihi/Received:** 07.04.2010 **Kabul tarihi/Accepted:** 07.08.2010

Bu çalışma 45. Ulusal Nöroloji Kongresinde (10 Kasım-15 Kasım 2009-ANTALYA) poster olarak sunulmuştur

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

Fotoparoksizmal yanıt (FPY), IFS'ye verdiği anormal yanıtı göre 4 alt gruba ayrılır. Bunlar; 1- Oksipital bölgedeki normal ritimle birlikte diken, 2- Bifazik yavaş dalga ile birlikte paryetooksipital diken, 3- Frontal bölgeye yayılan bifazik yavaş dalga ile birlikte paryetooksipital diken, 4- Jeneralize diken dalga ya da multipl diken dalgalarıdır (2,4). FPY, idyopatik jeneralize epilepsili (IJE) olguların %30-35'inde görülür. Bunların %30-40'ını juvenil miyoklonik epilepsi (JME), %13-18'ini ise çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE) ya da juvenil absans epilepsisi (JAE) oluşturur. Ayrıca, FPY (%17 oranında) ergenlikte ortaya çıkan oksipital lobdan kaynaklanan renkli elementer vizüel aura sonrasında tonik göz ve baş deviasyonu şeklinde nöbetlerle seyreden idyopatik parsiyel bir epilepsi formu olan idyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisinde (IFOE) de görülür (1,5,6).

FPY ve genel anlamda fotosensitivite ile nöroloji pratiğinde sık olarak karşılaşılmamasına ve tanınmasına rağmen, bu fenomenin patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Ancak, genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Monozigotik ikiz çalışmaları FPY açısından yaklaşık %100 konkordans gösterir (7). Mekanizması hala anlaşılammış olsa da maternal kalıtımın fotosensitiviteye etkisi ortaya konulmuştur (8). Son yıllarda epilepsi genetiğindeki araştırmaların yoğunlaşmasına paralel şekilde bu konuda da genetik çalışmalar yapılmış, bağlantı analizlerinde 6p21.2, 13q31.3, 7q32 ve 16p13 bölgelerinde bağlantı bildirilmiştir (9).

Yapılan genetik çalışmalar sonucunda saptanan çeşitli mutasyonlar sonrasında IJE etyolojisinden hem direkt olarak iyon kanallarının hem de non-iyonik mekanizmaların sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu mekanizmalardan birinde; beyindeki ana inhibitör madde olan gamma aminobütrik asit (GABA) rol oynar. GABA mutasyonları sonucunda, inhibisyon için gerekli transmembran klorür gradyentinin membran depolarizasyonuna ve hipereksitabiliteye neden olabileceği düşünülmektedir. (5). Cossette ve arkadaşlarının JME'li bir ailede yaptıkları çalışmada saptadıkları mutasyon GABRA1 geninin IJE etyolojisi için etkili bir gen olduğunun altını çizmiştir (10). Ancak bugüne kadar GABRA1 mutasyonları ile fotosensitivite arasında bir ilişki henüz araştırılmamıştır.

Denatüre edici yüksek performans sıvı kromatografisi (DHPLC) bilinmeyen mutasyonların tespitinde kullanılan, en hassas ve kesin teknolojilerden bir tanesidir. Genlerin ya da gen bölgelerinin hızlı, güvenilir ve ucuz bir şekilde taranmasına olanak sağlar (11).

Bu bilgiler eşliğinde FE'de GABRA1 geninde olası mutasyonların ve polimorfizmlerin rolü, FPY tipi ve cinsiyet, nöbet tipleri ile tedaviye alınan yanıt gibi çeşitli klinik ve EEG özellikleri arasında ilişki olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Merkezinden takipli olan rutin EEG incelemesinde en az bir kez FPY saptanan ya da istirahat veya hiperventilyasyonda epileptiform EEG bulgusu olup IFS sırasında en az iki kat artış gösteren epileptik hastalar ile kendisinde ve ailesinde epilepsi anamnezi olmayan sağlıklı kontrol olguları (İ.Ü. DETAE Genetik

A.B.D'ndaki sağlıklı birey DNA bankasından) dahil edildi. Etik kurul onayını izleyerek tüm hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı.

Her olgu; cinsiyeti, doğum tarihi, memleketi, özgeçmiş özellikleri, febril konvülsiyon (FK) hikayesi olup olmadığı, akraba evliliği öyküsü, soygeçmiş (ailede epilepsi ve FK öyküsü, varsa tipi) öyküsü, ilk başvuru yaşı, son başvuru tarihi, nöbet tipleri, nöbet başlama yaşı, status epileptikus (SE) öyküsü olup olmadığı, sendrom tipi, nöbetleri tetikleyen faktörler, nörolojik muayene bulguları ve mental durumu, kranyal görüntüleme incelemeleri, JTKN sonlanma yaşı, bu sıradaki tedavisi, tüm nöbetlerde ilaçlı remisyon süresi (1 yıl, 5 yıl için olmak üzere), ilaçsız remisyon süresi, aldığı ilaçlar ve yan etkileri, son tedavisi, son nöbet sıklığı, devam eden nöbet tipleri, fotosensitivitenin prognozu, varsa nöbetlerin sonlanma yaşı açısından gözden geçirilmiş ve elde edilen verilere göre alt gruplar oluşturulmuş, son 1 yıldır ilaçlı ya da ilaçsız nöbet geçirmeyen hastalar iyi prognozlu olarak kabul edilmiştir.

FPY tipleri I-IV arası derecelendirilerek, yanıtın ışık uyarısı sonlandıktan sonra da devam edip etmediği ve alt ve üst frekans sınırları ve morfolojik özellikleri (diken sayısı, amplitüd, frekans vb) kaydedildi.

Moleküler çalışmalar için hasta ve kontrol grubuna ait 10 ml venöz kan örneği vakumlu steril etinil diamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere toplanıp, DNA izolasyon kiti kullanılarak standart şekilde izole edilmiştir. Kan veremeyen hastalar veya çocuklar için DNA elde etmek üzere tükürük kitleri kullanılmıştır. DNA izolasyonu için QIAamp DNA Blood Maxi kit (QIAGEN Science, USA) kullanılmıştır. Gen sekansları NCBI ve Ensembl veri tabanlarından alınmıştır (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.ensembl.org). Ekson dizileri belirlenip, her bir ekzonu içerecek şekilde CLC combined Workbench (CLC bio A/S, Denmark) programı kullanılarak uygun primerler seçilmiştir. Her bir ekzon için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) koşulları, bağlanma ısıları, DNTP ve MgCl₂ konsantrasyonları ayrı ayrı değiştirilip belirlenerek optimize edilmiştir. PZR aşaması sonrası amplifikasyon kontrolü %3'lük agaroz jel elektroforezi ile yapılmıştır. Elde edilen görüntülemelerin incelenmesiyle gen bölgesinin amplifiye olup olmadığı kontrol edilip, PZR reaksiyonunun çalıştığı, uygun ürün alınmış olduğu anlaşılmıştır. %3'lük jelde amplifikasyonu gösterilen örnekler, ampikonlarına göre belirlenmiş olan ısılarda DHPLC'ye yüklenip, ayrıca 2 adet standart (düşük ve yüksek standartlar) kullanılmıştır. dHPLC'de örnek analizler standart ve kontrol örneklerine göre yapılmıştır. Her bir bölge kendi içinde diğer örneklerle kıyaslanıp, farklılık gösterenlerde mutasyon olabileceği düşünülmüştür.

DHPLC'de farklılık gösteren örnekler için dizileme ve purifikasyon yapılmıştır. Dizileme sonuçlarına "online" olarak ulaşılmış ve CLC workbench 3.6.1 (Danimarka) programı kullanılarak iki yönlü analiz edilmiştir. Bulunan sonuçlar veritabanında yer alan adlandırma sistemine göre değerlendirilmiştir (örneğin GABRA1 genindeki 4'üncü eksondaki C/T dönüşümü SNP veritabanında rs35166395 şeklinde kodlanmaktadır).

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. DNA'da herhangi bir polimorfizm saptanan grupla saptanmayan grubun klinik ve EEG bulguları açısından karşılaştırılması; nonparametrik testlerden, sayılar küçük

olduğu için Fischer'in kesin testi kullanılarak analiz edildi. Anlamlılık düzeyi $p>0.05$ olarak değerlendirildi. İki yönlü p değeri alındı ve Yates'in devamlılık düzeltmesi uygulandı.

Bulgular

Klinik Veriler

Çalışmaya katılan toplam 54 hastanın 40'ı kadın, 14'ü erkekti. Son kontrol muayeneleri sırasındaki yaşları 12-63 arasındaydı. Yaş ortalaması 28.3 ± 11.2 (aritmetik ortalama±standart sapma), nöbet başlangıç yaş ortalaması ise 13.1 ± 5.5 arasında değişmekteydi. Özgeçmiş bilgilerinde 6 hastada FK vardı. 10 hastada ise birinci dereceden akraba evliliği öyküsü mevcuttu.

Hastalarda farklı nöbet tipleri birarada görülmekteydi. Sadece absans nöbeti olan 4 hasta, sadece JTKN olan 5 hasta, sadece miyokloni nöbeti olan 2 hasta mevcuttu. 2'si absans status epileptikus olmak üzere toplam 4 hastada status epileptikus öyküsü, 2 hastada fokal başlangıçlı nöbet mevcuttu. Sendrom dağılımlarına bakıldığında 54 hastanın 34'i JME, 10'u JAE, 4'ü ÇÇAE, 2'si İFOE, 1'i absans statusu ile seyreden olmak üzere 4'ü geç başlangıçlı İJE olgusuydu. Hastaların sendromik dağılım yüzdeleri Şekil 1'de görülmektedir.

Nöbeti ortaya çıkaran faktörler uykusuzluk, televizyon, video oyunu, bilgisayar, mensturasyon, uyku, açlık, ışık, patern (çizgili, kareli kumaş gibi), stres, yorgunluk ve ateş olarak bildirildi. Toplam 11 olguda ise bilinen tetikleyici faktör olmadığı saptandı. Tüm hastaların nörolojik muayeneleri ve mental durum muayeneleri normal sınırlar içindeydi.

Tüm hastaların mevcut EEG traseleri 2 araştırmacı tarafından gözden geçirildi. 45 hastanın EEG trasesinde Tip IV, 5 hastada Tip III, 4 hastada Tip II FPY görüldü. Hastaların hiçbirinde Tip I FPY olmadığı dikkati çekti. Tablo 1'de FPY tipinin sendromlara göre dağılımı görülmektedir. Hastaların jeneralize konvülsiyon (JK) sonlanma yaşlarına bakıldığında 8 hastada hiç JK olmadığı görüldü. Son JK yaşı 21.3 ± 9.7 (aritmetik ortalama±standart sapma) olarak saptandı. Son JK yaşında 14 hasta ilaç kullanmıyordu.

İlaç kullanan hastaların 14'ü 5 yıllık, 20'si ise 1 yıllık remisyondaydı. 9 hastada düzenli ilaç kullanımına rağmen nöbetler devam etmekteydi. 10 hastada ise ilaçsız en az 6 ay

olmak üzere en fazla 9 yıllık remisyon mevcuttu. İyi prognozlu hastaların sadece 8'i ilaçsızdı ve en az 1 yıldır nöbetsizdi. Kötü prognozlu hastalara bakıldığında bu hastalarda %87.5 oranında Tip IV FPY yanıt görülmekteydi. İyi prognozlu hastalarda ise Tip IV oranı %76'ydı. Tablo 2'de prognozun sendromlara göre dağılımı görülmektedir.

Genetik Veriler

GABRA1 geninde çift yönlü dizileme sonrasında ekson 3 ve 11'deki örneklerde saptanan rs41275339 heterozigot, rs11576004 heterozigot SNP'ler intronik yani muhtemelen etkisiz pozisyondaydı. Ekson 11'dekilerde saptanan rs41315924 heterozigot SNP aminoasit kodlamayan 3'UTR bölgesindeydi. Ekson 4'te farklı olan örneklerde ise rs35166395 heterozigot SNP ekzonik pozisyondaydı ancak aminoasit değişikliği göstermemekteydi (glisin aminoasidini yine glisine dönüştürüyordu).

Tablo 1. FPY tiplerinin sendromlara göre dağılımı

Sendromlar	FPY tip I	FPY tip II	FPY tip III	FPY tip IV
JME	--	2	4	28
ÇÇAE	--	--	1	3
JAE	--	1	--	9
Geç başlangıçlı İJE	--	--	--	4
İFOE	--	1	--	1

FPY: Fotoparoksizmal yanıt, JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, JAE: Juvenil absans epilepsi, ÇÇAE: Çocukluk çağı absans epilepsi, İFOE: İdyopatik fotosensitif oksipital epilepsi, Geç başlangıçlı İJE: Geç başlangıçlı idyopatik jeneralize epilepsi

Tablo 2. FPY prognozunu sendromlara göre dağılımı

Prognoz	JME	ÇÇAE	JAE	Geç başlangıçlı İJE	İFOE
İyi	18	1	5	2	2
Kötü	16	3	5	2	--

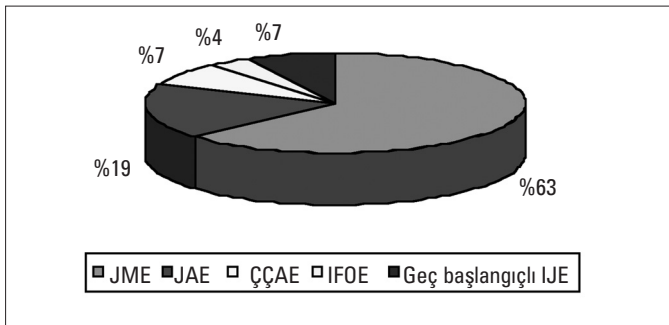
FPY: Fotoparoksizmal yanıt, JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, JAE: Juvenil absans epilepsi, ÇÇAE: Çocukluk çağı absans epilepsi, İFOE: İdyopatik fotosensitif oksipital epilepsi, Geç başlangıçlı İJE: Geç başlangıçlı idyopatik jeneralize epilepsi

Tablo 3. GABRA1 Geni için dizilemeye gönderilen ve varyasyon tespit edilen örnekler

Ekzon no	Ürün boyu bp (baz çifti)	Dizilemeye gönderilen örnekler*	Dizileme sonucu	Pozisyon	Aminoasit değişimi
3	402	33, 38, 49, 51, 55, 78	rs41275339 heterozigot	Intronik	-
4	401	7, 9, 13, 20, 24, 25, 31, 35, 45, 49	rs35166395 heterozigot	Ekzonik	Glisin>Glisin
10	295	19** 33, 38, 49, 51, 55	rs11576004 heterozigot	Intronik	-
11	595	20, 44	rs41315924 heterozigot	3'UTR	-

*Olgu no'ları ifade etmektedir

**DHPLC'de aynı paterni verdiği için dizilenmedi



Şekil 1. Hastaların sendromik dağılım yüzdeleri

JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, JAE: Juvenil absans epilepsi, ÇÇAE: Çocukluk çağı absans epilepsi, İFOE: İdyopatik fotosensitif oksipital epilepsi, Geç başlangıçlı İJE: Geç başlangıçlı idyopatik jeneralize epilepsi

DHPLC sonrası anlamlı olabileceği düşünülüp dizilemeye gönderilen ve varyasyon saptanan örnekler ile sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir. Tablo 4'te ise dizileme sonucu anlamlı olabilecek olan örneklerin klinik özellikleri gösterilmiştir. Tablo 5'te ise GABRA 1 geninde anlamlı olabilecek örnekler için taranan kontrollerin dizileme sonuçları görülmektedir.

GABRA1 geninde anlamlı bir mutasyon saptanamamıştır. Sonuçta toplam 17 hastada GABRA1 geninde SNP değişikliği mevcuttu. SNP değişikliği olan hasta grubu ile olmayan hasta grubu ayrıca rs35166395 SNP değişikliği olan grupla olmayan grup Fischer'in kesin testi ile kıyaslandı. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı dikkati çekti.

Tartışma

Çalışmamızda 54 FE'li birey incelenmiştir. FPY ile ilişkili yapılan çalışmalarda ebeveynlerden birinde FPY saptananların herhangi bir yaştaki çocuklarında FPY görülme oranı %40 olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda 25 hastada (%46) ailede epilepsi öyküsü olduğu öğrenildi. Bu veriler bu grupta genetik araştırmaların önemini vurgulamaktadır.

Nöbet tipleri değerlendirildiğinde JTKN'lerin tedaviye görece daha iyi yanıt verdiğini, buna karşın absans ve miyoklonilerin remisyon açısından görece kötü prognostik faktör olduğu dikkati çekmektedir. Literatürde FPY'nin absans nöbetleri ile ilişkisine bakıldığında kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (14).

Çalışmamıza dahil olma kriteri gereği tüm hastalarda FPY görülürken bunlardan %84'ü tip IV, yani jeneralize epileptiform bir yanıtı. Literatürde yaşla birlikte tip IV oranı azaldığı daha önce bildirilmiş olsa da 63 yaşındaki bir hastamızda görülen FPY tip IV'dü. Buna karşılık tip II görülen bir hasta ise 8 yaşındaydı.

Tablo 5. DHPLC'de anlamlı olabilecek örnekler için taranan kontrollerin dizileme sonuçları

Ekzon no	Kontrol sayısı	Dizileme sonucunda bulunan SNP'ler	Heterozigot patern sayısı
3	16	rs41275339	3
4	6	rs35166395	-
10	6	rs11576004	1
11*	6	rs41315924	-

*3' UTR bölgesi

Tablo 4. GABRA1 için dizileme sonucu SNP değişikliği olan örneklerin klinik özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Başlama yaşı	Sendrom	Tetikleyici	FPY tipi	FS prognozu
rs41275339, rs35166395, rs11576004 SNP değişikliğinin hepsi bulunan hastalar						
49	K	10	JME	Televizyon	IV	Kötü
rs41275339, rs11576004 SNP değişikliği olan hastalar						
33	K	11	JAE	Uykusuzluk,		
	IV	Kötü				
38	K	20	Geç başlangıçlı İJE	Bilgisayar	IV	İyi
51	E	7	JME	Televizyon	IV	İyi
55	K	14,5	JME	Uykusuzluk	IV	İyi
rs35166395, rs41315924 SNP değişikliği olan hastalar						
20	K	15	JME	Televizyon	IV	Kötü
24	K	17	JME	Bilgisayar, mensturasyon	IV	İyi
rs35166395 SNP değişikliği olan hastalar						
7	K	16	JME	Uykusuzluk, mensturasyon	IV	İyi
9	E	16	JME	Güneş, ışık, bilgisayar	IV	Kötü
13	K	35	Geç başlangıçlı İJE	Yok	IV	Kötü
25	K	7	ÇÇAE	Güneş	IV	Kötü
31	K	15	JME	Uykusuzluk	IV	İyi
35	K	18	JME	Yok	IV	Kötü
45	E	14	JME	Uykusuzluk, bilgisayar, yorgunluk	IV	Kötü
rs11576004 SNP değişikliği olan hastalar						
19	K	14	JME	Güneş, ışık	III	Kötü
rs41315924 SNP değişikliği olan hastalar						
44	K	13	JME	Bilgisayar, açlık	II	İyi
rs41275339 SNP değişikliği olan hastalar						
78	E	6	JME	Güneş, uyku	II	İyi

FS: Fotosensitivite, JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, JAE: Juvenil absans epilepsi, ÇÇAE: Çocukluk çağı absans epilepsi, Geç başlangıçlı İJE: Geç başlangıçlı idiyopatik jeneralize epilepsi

Tablo 6. Popülasyon genetik çalışmalarında saptanan varyantlara ait oranların grubumuzla kıyaslanması (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>)

Çalışma adı	HapMap-CEU (Avrupa'da 30 trioda)	HapMap-HCB (Çin'de 45 kişide)	HapMap-JPT (Japonya'da 44 kişide)	HapMap-YRI (Nijerya'da 30 trioda)	Çalışma grubumuz
rs 35166395* C/T Genotipi	0.317	0.600	0.400	0.100	0.185

Allel: Homolog kromozomların aynı lokuslarında yer alan, iki veya bazen daha çok sayıda alternatif karakterlere denir. Trio: Hastalıklı kişi, anne ve babadan oluşan grup. HapMap: İnsanda sık görülen genetik varyasyonların kataloglandığı proje çalışması. C: Sitozin, A: Alanin, G: Guanin, T: Timin

Bu nedenle FPY için yaşın etkisi olmakla birlikte tek belirleyici faktörün yaş olmadığı düşünülebilir.

İktal klinik bulgulardan absans nöbetlerinin JAE'li grupta daha sık görülmesi JAE'li hastaların ÇÇAE'ye göre İFS'ye daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Hastaların %37'sinde IFS kesilmesine rağmen epileptiform EEG bulguları devam etmekteydi. Bu hastaların da %65'inde klinik bulgu görülmekteydi. IFS kesildiğinde deşarjları da sonlanan grupta ise %27 oranında klinik bulgu mevcuttu. Puglia ve arkadaşları da çalışmamıza benzer şekilde IFS kesilmesine rağmen EEG bulgusu devam eden hastalarda devam etmeyenlere göre epileptiform deşarjların daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (15).

Giderek artan çalışmalar altta yatan genetik mekanizmalara işaret etmektedir. Ackerman ve arkadaşlarının çalışmasının ilk ayağı 5q34-35 bölgesine lokalize GABRA1 geninin ekzon içi mutasyon taramalarıydı. Bugüne dek bulunan idyopatik epilepsi genlerinin büyük çoğunluğunun iyon kanallarının subünitelerini kodladığı görülmektedir. GABRA1'in epileptogenezde rol alan oldukça önemli bir reseptör molekül olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (16-18).

Maljevic ve arkadaşları 98 İJE'li hastada yaptığı çalışma sonunda ÇÇAE'li bir hastada GABRA1 geninde mutasyon saptadılar. Bu "de novo" mutasyonun sporadik İJE tablosuna sebep olabileceğini, gelecekte ise başka çalışmalarda da genin promotör ve intronik bölgeyi tarandığında mutasyonun bulunabileceğini iddia ettiler (19).

Epilepsi etyolojisinde önemi açık olan GABRA1 geninin FE ile ilişkisi olup olmadığı ise bilinmemektedir ve bu nedenle çalışmamızı gerçekleştirdik. Literatür gözden geçirildiğinde çalışmamızda GABRA1 geninde saptanmış olan rs35166395 varyantına ait 4 popülasyon genetik çalışması dikkati çekmektedir. Tablo 6'da bu çalışmaların bizim grubumuzla kıyaslanması görülmektedir. Grubumuzda bazı varyantların görülme oranı çalışmalarda bildirilenlere benzerken bazılarının farklı olduğu dikkat çekmektedir. Örneğin popülasyon genetiği çalışmalarında GABRA1 rs 35166395 C/T genotipi görülmesi oranı ile bizim çalışmamızdaki oran benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak; 54 FE'li hastada GABRA1 geninde yapılan DHPLC taraması ve sorunlu örneklerin sekanslanması ile herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır. Sadece daha önce bildirilmiş olan SNP değişikliği olduğu dikkati çekmiştir. Bu değişiklikler aminoasit değişikliğine yol açmadığından anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Yine de bu sonuçların netleştirilmesi için daha fazla sayıda FE'li hastada genlerin taramasına ve sağlıklı grupla kıyaslanmasına ihtiyaç vardır. Sonuçlarımız Türk toplumunda GABRA1 geninin FE patogenezinde ana yatkınlık genleri olmadığını desteklemektedir.

Teşekkür

Hastaların takipleri konusundaki emekleri nedeniyle tüm epilepsi polikliniği çalışanlarına ve başta Prof. Dr. Ayşen Gökyiğit ve Doç. Dr. Candan Gürses'e teşekkür ederiz. Ayrıca EEG laboratuvarında görevli olan ve fotosensitivitenin araştırılmasına titiz çalışmalarıyla büyük katkıları olan teknisyenlerimiz Sayın Nazmi Aslan ve Eda Cihangirli'ye

teşekkür ederiz.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu (proje no: 1407) tarafından desteklenmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 23.05.2007 tarihinde, 05 sayılı toplantısında onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In Panayiotopoulos CP, Ed. The epilepsies: seizures, syndromes and management in. Oxford: Bladon Medical Publishing 2005; s. 455-90.
2. Doose H, Waltz S. Photosensitivity- Genetics and Clinical Significance. Neuropediatrics 1993; 23:249-55. [Abstract] / [PDF]
3. Verrotti A, Tocco A. M, Salladini C et al. Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. European Journal of Neurology 2005; 12:828-41. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
4. Waltz S, Christen HJ, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response- a genetic study. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1992; 83:138-45. [Abstract] / [PDF]
5. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanism, genetics, and pathogenesis of Juvenile myoclonic epilepsy. Current Opinion in Neurology 2005; 147-53. [Abstract]
6. Taylor I, Marini C, Johnson MR et al. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? Brain 2004; 127:1878-86. [Full Text] / [PDF]
7. Lorenz S, Taylor KP, Gehrmann A et al. Association of BRD2 polymorphisms with photoparoxysmal response. Neuroscience Letter 2006; 29:135-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. Melodie R, Shinar S and W. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? Epilepsia 2005; 46:24-30. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Bebek N, Baykan B. Epilepsilerin Genetik Yönü ve İdyopatik Epilepsi Genetiğinde Son gelişmeler. Journal of Neurological Sciences (Turkish) 2006; 23:70-83.
10. Cossette P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. Nat Genet 2002; 31:184-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
11. Kaler SG, Devaney JM, Pettit EL et al. Novel method for molecular detection of the two common hereditary hemochromatosis mutations. Genet Test 2000; 4:125-9. [Abstract] / [PDF]
12. Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49:1386-91. [Full Text] / [PDF]
13. Pinto D, Westland B, de Haan GJ et al. Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13. Hum Mol Genet 2005; 14:171-8. [Full Text] / [PDF]
14. Baykan B, Matur Z, Gurses C et al. Typical absence seizures triggered by photosensitivity. Epilepsia 2005; 46:159-63. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Puglia JF, Brenner RP, Soso MJ. Relationship between prolonged and self-limited photoparoxysmal responses and seizure incidence: study and review. J Clin Neurophysiol 1992; 9:137-44. [Abstract]
16. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. N Engl J Med 1997; 336:1575-86. [Abstract] / [Full Text]
17. Macdonald RL, Gallagher MJ, Feng HJ et al. GABA (A) receptor epilepsy mutations. Biochem Pharmacol 2004; 68:1497-506. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
18. Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. Nat Genet 2001;28:49-52. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
19. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J et al. A mutation in the GABA (A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. Ann Neurol 2006; 59:983-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]