



**TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**“2011-2014 YILLARI ARASINDA ÇOCUK NÖROLOJİSİ SERVİSİNE YATAN
EPİLEPSİ HASTALARININ ÖZELLİKLERİ”**

Dr. Fatih HAŞLAK

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nur AYDINLI

İSTANBUL

2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	5
TABLolar.....	6
ŞEKİLLER	8
KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre).....	9
ÖZET.....	10
ABSTRACT	11
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Tanım.....	14
2.1.1. Nöbet	14
2.1.2. Status Epileptikus.....	14
2.1.3. Epilepsi.....	15
2.2. Epidemiyoloji	16
2.3. İnsidans ve prevalans.....	16
2.4. Sınıflama.....	17
2.4.1. Etyolojik Sınıflama	17
2.4.2. Klinik Sınıflama	18
2.5. Yenidoğan döneminde görülen epilepsi ve epileptik sendromlar.....	24
2.5.1. Benign familial neonatal nöbetler	24
2.5.2. Benign idiyopatik neonatal nöbetler.....	25
2.5.3. Ohtahara sendromu (Erken İnfanıl Epileptik Ensefalopati; EİEE).....	25
2.5.4. Erken Miyoklonik Epilepsi (EME)	26
2.6. Süt çocukluğu döneminde görülen epilepsi ve epileptik sendromlar	26
2.6.1. Benign infanıl Nöbetler (Watanabe-Vigevano sendromu).....	26
2.6.2. Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi	28
2.6.3. Dravet sendromu (Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi).....	30
2.6.4. West sendromu	33
2.6.5. Lennox-Gastaut sendromu	37
2.6.6. Doose sendromu (Miyoklonik-astatik nöbetlerle birlikte olan epilepsi).....	40
2.6.8. Non-progresif hastalıklarda miyoklonik ensefalopati	45
2.6.9. Febril nöbet epilepsi artı (Epilepsy with febrile seizures plus; EFS+).....	47
2.7. Çocukluk çağı döneminde ve adölesan çağda görülen epilepsi ve epileptik sendromlar	48

2.7.1.	Diyaleptik Nöbetler (gözlerini dikerek bakma (durağan bakış) nöbetleri)	48
2.7.1.1.	Çocukluk çağı ve gençlik çağı (juvenil) absans epilepsisi.....	49
2.7.1.2.	Kompleks parsiyel nöbetler	50
2.7.2.	Parsiyel Nöbetler	51
2.7.3.	Edinsel epileptiform afazi (Landau-Kleffner Sendromu)	52
2.7.4.	Edinsel epileptiform operkülüm sendromu	53
2.7.5.	Gece olan otozomal dominant frontal lob epilepsisi.....	53
2.7.6.	Çocukluk çağının benign oksipital epilepsisi.....	54
2.7.7.	Çocukluk çağının santrotemporal dikenli benign epilepsisi.....	55
2.7.8.	Epilepsia parsiyalis continua (Kesintisiz olarak süren parsiyel epilepsi)	56
2.7.9.	Hemikonvülziyonlar ve hemipleji sendromu (Rasmussen sendromu).....	56
2.8.	Epilepside non-medikal tedavi yöntemleri	57
2.8.1.	Ketojenik diyet	57
2.8.2.	Vagal sinir stimülasyonu	57
2.8.3.	Cerrahi yöntemler.....	57
3.	BİREYLER VE YÖNTEM.....	59
3.1.	Tanımlar ve Sınıflandırma.....	60
3.2.	İstatiksel Değerlendirme	63
4.	BULGULAR.....	64
4.1.	Çalışma Grubu Ve Özellikleri	64
4.2.	Nöbet Prognozunun Değerlendirilmesi	68
4.3.	Nörogelişimsel Prognoz Değerlendirilmesi.....	74
4.4.	Çalışma Grubunun Çok Değişkenli Özellikleri.....	83
4.5.	Prognoz Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri	90
5.	TARTIŞMA	91
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	101
7.	KAYNAKÇA.....	103
8.	EKLER.....	121
9.	ÖZ GEÇMİŞ.....	124



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol* ve sadece hekimlik değil insanlık adına da bana ilham veren *Sayın Prof. Dr. Zeynep Elmas İnce* olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana yön veren, her zaman olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen *Sayın Prof. Dr. Nur Aydın* ve *Sayın Uzm. Dr. Edibe Pembegül Yıldız'a*,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, zorlu ve onlar olduğu için bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz *asistan arkadaşlarım* ve *uzmanlarıma*, özellikle bu süreçte desteklerini hep hissettiğim *Uzm. Dr. Murat Sütçü*, *Uzm. Dr. Ceren Melis Ulak* ve *Uzm. Dr. Gonca Bektaş'a*,

Tezim için verilerin toparlanmasında yardımcı olan başta arşiv görevlisi *Ali Bayar*, olmak üzere tüm Çocuk Nörolojisi Bilimdalı çalışanlarına,

Beni her zaman destekleyen, zorluklarla karşılaştığım her dönemde yanımda olan *anneme, babama* ve *kardeşime*,

Hayatımın her aşamasında güvenini ve desteğini esirgemeyen cefakar ve sevgi dolu eşim *Dr. Gökçe Velioğlu Haşlak'a*,

ıçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Fatih Haşlak

Kasım, 2016

TABLÖLAR

Tablo 2.1 Epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflaması

Tablo 2.2 Epilepsi ve epileptik sendromların elektroklinik sınıflaması

Tablo 2.3 Lennox-Gastaut sendromu ile Doose sendromunun farkları

Tablo 2.4 Doose sendromu için tanı kriterleri

Tablo 4.1.1 Olguların Demografik Özellikleri

Tablo 4.1.2 Olgularda incelenen risk faktörleri

Tablo 4.1.3 Olgularda incelenen diğer risk faktörleri ve prognozları

Tablo 4.2.1 Olguların demografik özellikleri ile nöbet prognozlarının karşılaştırılması

Tablo 4.2.2 Olguların cinsiyet ve nöbet başlangıç yaşlarının nöbet prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.2.3 Olguların nöbet tipleri ile nöbet prognozlarının karşılaştırılması

Tablo 4.2.4 Olguların öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri ile baş çevrelerinin nöbet prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.2.5 Olguların EEG, MRG ve nörolojik muayene bulgularının nöbet prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.2.6 Olguların hidrocefali bulguları, SE öyküleri ve nörogelişimsel prognozlarının nöbet prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.3.1 Olguların demografik özelliklerinin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.3.2 Olguların cinsiyetlerinin ve nöbet başlangıç yaşlarının nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.3.3 Olguların nöbet tiplerinin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.3.4 Olguların öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri ile baş çevrelerinin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.3.5 Olguların EEG, MRG ve nörolojik muayene bulgularının nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.3.6 Olguların hidrosefali bulguları ve SE öyküleri'nin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

Tablo 4.4.1 Olguların saptanmış olan tüm nörolojik muayene bulguları

Tablo 4.4.2 Olgularımızın saptanmış olan tüm MRG bulguları

Tablo 4.4.3 Olgularımızın saptanmış olan ailesel risk faktörleri

Tablo 4.4.4 Olgularımızın saptanmış olan prematürite dışındaki perinatal risk faktörleri

Tablo 4.4.5 Olgularımızda denenmiş olan tüm AEİ'ler

Tablo 4.4.6 Olgularımızda denenmiş olan AEİ'lerin sayıları

Tablo 4.5.1 Nöbet prognozu üzerine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

Tablo 4.5.2 Nörogelişimsel prognoz üzerine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

ŞEKİLLER

Şekil 4.2.1 Nörolojik muayene bulgusu ve ilaca yanıt ilişkisi

Şekil 4.2.2 EEG'de epileptik deşarj ve ilaca yanıt ilişkisi

Şekil 4.2.3 İlaca yanıt ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.1 Nöbet tipi ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.2 Perinatal risk faktörü varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.3 Erken gelişim basamakları ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.4 Baş çevresi ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.5 Nörolojik muayene bulgusu varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.6 EEG'de epileptiform deşarj varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.7 MRG bulgusu ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.3.8 MRG'de hidrosefali bulgusu varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Şekil 4.4.1 Olguların saptanmış olan tüm nörolojik muayene bulguları

Şekil 4.4.2 Olgularımızın saptanmış olan tüm MRG bulguları

Şekil 4.4.3 Olgularımızın saptanmış olan ailesel risk faktörleri

Şekil 4.4.4 Olgularımızın saptanmış olan prematürite dışındaki perinatal risk faktörleri

Şekil 4.4.5 Olgularımızda denenmiş olan tüm AEİ'ler

Şekil 4.4.6 Olgularımızda denenmiş olan AEİ'lerin sayıları

KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre)

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AEİ: Antiepileptik İlaç

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EEG: Elektroensefalografi

EFS+: Epilepsy with Febrile Seizure plus (Epilepsi Febril Nöbet Artı)

EM-AS: Epilepsy with Myoclonic Astatic Seizures (Doose Sendromu)

EME: Erken Miyoklonik Epilepsi

GEFS+: Generalized Epilepsy with Febrile Seizure plus (Generalize Epilepsi Febril Nöbet artı)

GGG: Global Gelişme Geriliği

GH: Gestasyon Haftası

IGE: İdiyopatik Generalize Epilepsi

ILAE: The International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği)

IQ: Intelligence Quotient (Zeka Katsayısı)

JME: Jüvenil Miyoklonik Epilepsi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

SE: Status Epileptikus

SP: Serebral Palsi

ÖZET

2011-2014 YILLARI ARASINDA ÇOCUK NÖROLOJİSİ SERVİSİNE YATAN EPİLEPSİ HASTALARININ ÖZELLİKLERİ

AMAÇ: Erken çocukluk dönemi epilepsi olgularının demografik ve klinik özelliklerini, seçilen tedavi modalitelerini, olguların nöbet prognozlarını ve nörogelişimsel prognozlarını incelemek ve etkili prognositik faktörleri saptamak amaçlandı.

YÖNTEM: İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında başvurmuş ve Çocuk Nörolojisi servisine yatışı yapılmış hastaların epikriz raporları retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubumuzu yatışı esnasındaki kronolojik yaşları 1-60 ay arasında olan ve en az iki yıl takip edilmiş 173 epilepsi tanımlı hasta oluşturdu. Olguların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından, hastaların geçmiş epikrizlerinden ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Nöbet prognozu ve nörogelişimsel prognoz ile bu veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya %42,2'si (n=73) kız ve %57,8'i (n=100) erkek olmak üzere toplam 173 hasta dahil edildi. Çalışma grubumuzdaki hastaların ilk kez nöbet şikayeti ile hastaneye yatırıldıkları kronolojik yaşları $14,2 \pm 13,4$ ay idi. 94 hasta (%54,3) ilaca yanıtlı, 79 hasta (%45,7) ise ilaca dirençli olarak değerlendirildi. 35'inin (%20,2) nörogelişimsel prognozunun normal, 138'inin (%79,8) ise anormal olduğu saptandı. İlaça direnç açısından erkek cinsiyetin, başlangıçta nörolojik muayene bulgusu olmasının, elektroensefalografide epileptiform deşarj varlığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Nörogelişimsel prognoz açısından da nöbet başlangıç yaşının küçük olmasının, spazm tipinde nöbet geçiriyor olmanın, perinatal risk faktörü varlığının, başlangıçta anormal nörolojik muayene bulgusu olmasının, mikrosefaliğin, manyetik rezonans görüntülemesinde ve elektroensefalografide patolojik bulgu olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

YORUM: Gerek farklı tedavi modalitelerinin erkenden denenebilmesi gerek ailelere öngörüselle bildirim yapma gerekliliği gibi konular göz önüne alındığında nöbet prognozlarının ve nörogelişimsel prognozların öngörülebilirliği önem kazanmaktadır. Çalışma verilerimiz literatür ile büyük oranda örtüşmekle birlikte bu konuda daha fazla olgu ile daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ilaca dirençli epilepsi, nörogelişimsel prognoz, çocukluk çağı epilepsisi,

ABSTRACT

FEAUTURES OF EPILEPSY PATIENTS WHICH HAVE BEEN HOSPITALIZED IN PEDIATRIC NEUROLOGY DEPARTMENT BETWEEN 2011-2014

OBJECTIVE: Objective of this study is to evaluate demographic and clinical features, chosen treatment regimes, long term neurodevelopmental and seizure outcomes and to detect significant prognostic factors of early childhood epilepsy patients.

METHODS: This sudy was performed at Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology. Between 1 January 2011 and 31 December 2014. 173 patients were included which were 1-60 months old when they have been hospitalized and followed-up at least 2 years in our study. Patients' data related to their prenatal, natal and postnatal periods were collected from their charts and digital database. The relation between neurodevelopmental prognosis, seizure prognosis and risk factors was analyzed statistically.

RESULTS: 73 (%42,2) female and 100 (%57,8) male patients were evaluated in this study. Patients were $14,2 \pm 13,4$ months old when they have been hospitalized. 94 patients (%54,3) were drug responsive, 79 patients were (%45,7) drug resistant. Neurodevelopmental outcome of 35 patients (%20,2) were normal, 138 patients (%79,8) were abnormal. Relations between seizure prognosis and male sex, abnormal neurological examination at admission and epileptic discharge in electroencephalography were found statistically significant. Relations between neurodevelopmental prognosis and eralier seizure onset, spazms as seizure type, existence of perinatal risk factors, abnormal neurological examination at admission, microcephaly, abnormal magnetic resonance imagination and abnormal electoencephalographic findings were found statistically significant

CONCLUSION: The predictability of epileptic and neurodevelopmental outcomes become prominent when considering the treatment with different options earlier and necessity of making a speech about predictions to families. Although our data are largely consistent with the literature, it is thought that multi-centered studies with more patients are needed in this subject.

Key words: drug resistant epilepsy, neurodevelopmental outcome, childhood epilepsy,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet; beyindeki anormal aşırı ya da senkronize nöronal aktiviteye bağlı oluşan semptom ve bulguların geçici varlığıdır (1). Herhangi bir uyaran olmadan gelişen, bir yıldan daha kısa sürede tekrarlayan nöbetler ise “epilepsi” olarak adlandırılır (2).

Epilepsinin yıllık insidansı 50/100.000 prevelansı ise 5-10/1000 olarak bildirilmiştir (3,4). Her yıl 300.000 kişi ilk epileptik nöbetini geçirmekte ve bunların 75-100.000’ini 5 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır (5).

Etyoloji hastalığa karşı ailesel eğilime ya da beyin hasarına bağlı olacağı gibi hastaların yaklaşık %70’inde herhangi bir sebep bulunamamaktadır (6,7).

Tanısal yaklaşım, uygun tedavi ve bilimsel araştırma yapılabilmesi için klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulgularına dayanan bir sınıflandırma ile nöbetlerin tipini belirlemek gerekir (6,8). Nöbet tiplerini sınıflamak için birçok nörolog “Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği” (The International League Against Epilepsy; ILAE) sınıflama sistemini kullanmaktadır (9,10,11). Bu sınıflama sistemi nöbetleri klinik ve EEG bulgularına dayanarak fokal, generalize (yaygın) ve bilinmeyen (sınıflandırılmayan) olmak üzere üç temel gruba ayırır.

Tanıda genel olarak anahtar nokta öyküdür; çünkü erişkinlerin çoğunda fizik muayene bulguları kısmen tanısal değildir (12). Çocuklarda ise fizik muayene erişkinlere göre daha kıymetlidir. Çünkü dismorfik bulgular ve cilt anormallikleri epilepsiye yol açan birçok karakteristik nörolojik hastalık için ipucudur. Kısa süre önce nöbet geçiren bir hasta görüldüğünde öncelikler; vital bulgular, solunumsal ve kardiyak destek ve eğer devam ediyor ise nöbetin tedavisidir (8). Tanısal değerlendirme; tam kan sayımı, kan biyokimya profili, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri gibi birçok laboratuvar çalışmasını, EEG ve tercihen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmak üzere görüntüleme yöntemlerini içermektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) yalnızca acil değerlendirmede ve çok küçük çocukların değerlendirmesinde pratik olduğundan seçilebilir (12).

Eğer epilepsi tanısı konulmuş ise nörolog genellikle profilaktik antiepileptik ilaç (AEİ) reçete eder. Eğer ilaçlar ile istenilen yanıt sağlanamaz ise cerrahi, özel diyet, tamamlayıcı tedavi ya da vagal sinir stimülasyonu denenebilir. Tedavinin amacı; daha fazla nöbet geçirilmesini önlemek, yan etkilerden kaçınmak ve hastaya günlük aktiviteleri için olanak sağlamaktır (8).

Epilepsi hastalığında oldukça deneyimli olan merkezimiz ise kendi verileri doğrultusunda olguların demografik ve klinik özelliklerini, seçilen tedavi modalitelerini, olguların morbidite ve prognozlarını inceleyerek ilişkilendirmek amacıyla bu çalışmayı yapmıştır.

Çalışmamızda 2011-2014 yılları arasında epilepsi tanısı ile İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Servisi'ne yatırılan 5 yaş altı çocukların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların kimlik bilgileri, yaşları, hastaneye yatış yaşları, nöbet başlama yaşları, nöbet tipleri, gestasyon haftaları, perinatal risk faktörü olup olmadığı, aile öyküleri, nörogelişimleri, baş çevreleri, fizik muayene bulguları, EEG bulguları, MRG bulguları, status epileptikus (SE) öykülerinin olup olmadığı, etyolojileri, kullanılan AEİ'leri, yanıt verdikleri AEİ'leri, nöbet prognozları, nörogelişimsel prognozları, izlem süreleri, kaç kez hastaneye yatırıldıkları ve toplam yatış süreleri kaydedilerek uygun istatistik yöntemiyle veriler analiz edilmiş ve elde edilen veriler literatürler ışığında tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

2.1.1. Nöbet

Nöbet diğer adı ile konvülziyon başlıca serebral kortekste yer alan nöronların anormal, aşırı ve senkronize elektriksel deşarjlarının klinik ifadesini temsil eder. Bu anormal paroksizmal aktivite saniyeler ya da birkaç dakika süren ve kendi kendini sınırlayan bir hadisedir (13).

Nöbetler, genellikle EEG’de başı ve sonu belli olan süreklilik gösteren anormal elektriksel aktivite ile ve anormal deşarjların morfolojisinde ve voltajında değişiklik ile karakterize olurlar (13). Kimi fokal nöbetlerin kısıtlı ve bölgesel bir başlangıç noktası vardır ve daha sonra komşu ya da daha uzak beyin bölgelerine yayılırlar. Bu tür nöbetler derin subkortikal bölgelere yayılabilir ve bilateral nöbete dönüşebilirler (generalize başlangıçlı nöbetlerden ayırımı yapamak amacıyla sekonder generalize nöbet olarak anılırlar) (9).

2.1.2. Status Epileptikus

SE, çocukluk çaının mortalite ve morbiditesi yüksek bir nörolojik acilidir. SE, epilepsinin başlangıç bulgusu veya izlemi sırasında ortaya çıkabildiği gibi, başta merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları olmak üzere çeşitli hastalıkların seyri sırasında da gelişebilir.

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamsal bulgular çok iyi desteklense dahi, 30 dakikadan uzun süren nöbetlerde belirgin nöronal yıkım olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple SE, ILAE tarafından 1981 yılında 30 dakika veya aralarda bilincin açılmasını engelleyecek sıklıkta nöbet geçirme hali olarak tanımlanmıştır. 2001 yılında ise “SE, bir nöbetin aynı tip nöbeti gösteren hastaların çoğunda durduğu sürede durmaması veya MSS işlevlerinin nöbet arası dönemde düzelmediği, tekrarlayan nöbetlerin oluşturduğu bir durumdur” şeklinde değiştirilmiştir. SE tanımında henüz kesinlik sağlanamamak ile birlikte özellikle süre ile ilgili tartışmalar süregelmektedir. Generalize tonik-klonik nöbetlerin çoğunlukla birkaç dakika içinde durduğu göz önüne alınarak generalize tonik-klonik SE’de sürenin 5-10 dakikaya kadar kısaltılması gerektiği fikri giderek kabul görmeye başlamıştır (14,15).

Kasılma ile olan nöbetler için konvülf status, kasılma olmayanlar için (örneğin absans) non-konvülf status terimleri kullanılır. SE ile üstüste tekrarlayan nöbet serilerinin ayırt edilmesi gerekir. SE’de nöbetler arasında bilinç kapalıdır. Ancak nöbet serilerinden SE’ye geçiş

kolaydır. SE sınıflamasında ön planda konvülsif olup olmadığı ve sonra generalize ya da fokal mi olduğu araştırılır (16).

2.1.3. Epilepsi

Epilepsi tarif edilen ilk beyin hastalıklarından birisidir (17). İlk defa 3000 yıl önce kadim Babil uygarlığında bahsi geçmiştir (17). Epilepsi terimi eski yunanca bir kelime olan ve atak, saldırı ya da kavramak anlamlarına gelen *epilambanein* adlı kelimedenden türemiştir. Eski çağlarda epileptik bireylerin tanrılar ya da şeytanlar tarafından ziyaret edildiğine inanılırken ilk defa M.Ö 400'lü yıllarda epilepsi *Hippocrates* tarafından bir tür beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır (17).

Herhangi bir uyaran olmadan gelişen, bir yıldan daha kısa sürede tekrarlayan nöbetler “epilepsi” olarak adlandırılır (2). Akut bir hastalığın bulgusu olarak beliren ve o hastalık ile birlikte sonlanan ya da herhangi bir uyaran olmadan sadece bir kez görülen nöbet epilepsi tanımına girmez. Epilepsi beyinde çeşitli nedenler ile meydana gelen kronik işlev bozukluğunun bir bulgusudur (2).

Hasta için aşağıdaki durumlardan biri geçerli ise epilepsi denilebilir (18);

- 24 saatten fazla ara ile en az 2 tetiklenmemiş nöbet geçirmek
- Bir tetiklenmemiş nöbet ve 10 yıl sonra dahi ortaya çıkabilecek olan iki tetiklenmemiş nöbetten sonraki genel tekrar riskine benzer şekilde daha fazla nöbet geçirebilme ihtimalinin olması. Bu inme, MSS enfeksiyonu ya da belirli travmatik beyin hasarı tipleri gibi indirekt yapısal hasarlarla ilişkili bir durum olabilir.
- Herhangi bir epilepsi sendromu tanısı almış olmak

Epilepsi, normal beyin fonksiyonlarındaki kalıcı dengesizlik ile ilişkili bir hastalık olarak görülmektedir (18). Genetik, metabolik ya da yapısal birçok sebepten dolayı ortaya çıkabilmektedir (9). Hiponatremi, hipokalsemi, yüksek ateş, toksin maruziyeti, intrakraniyal kanama ya da bakteriyel menenjitte bağlı ortaya çıkan akut semptomatik nöbetler (tetiklenmiş ya da reaktif nöbetler olarak da adlandırılırlar) akut hastalıktan sonra tekrarlamazlar ise epilepsi olarak adlandırılmazlar (18).

Nöbetler, hastalığa karşı ailesel eğilime ya da beyin hasarına bağlı ortaya çıkabileceği gibi hastaların yaklaşık %70'inde herhangi bir sebep bulunamamaktadır (7,8).

Epilepsinin tüm farklı formlarının doğal gidişleri ve tedaviye verdikleri yanıtlar birbirinden farklıdır (6). Bu farklılık muhtemelen altta yatan sebeplerin farklı etyolojik mekanizmalara sahip olmalarına ve klinik ve patolojik özellikleri bakımından birbirinden ayrılan epilepsi sendromlarının çeşitliliğine bağlıdır (8).

EEG kayıtları ve davranış değişiklikleri birbirinden farklılık gösteren birçok nöbet tipi vardır (6). Dünya nüfusunun %8-10'unun hayatı boyunca bir kez nöbet geçirme riski vardır (19). Nöbetler birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilir. Nöbetlerin açıkça seçilen başlangıcı, ortası ve sonu vardır. Hastalar ve sağlık personelleri bilinç kaybı, bakışlarda sabitleme, kol ve bacakların sıçrayıcı hareketleri gibi nöbet bulgu ve belirtilerini her zaman tanıyamayabilirler (7).

Çocuklarda epilepsi sıklığı %1'dir. Tüm epilepsi hastalarının %60'ında nöbetler çocukluk çağına ortaya çıkar. Epileptik çocuklarda kognitif fonksiyon, dil gelişimi, davranış, uyku sorunları da altta yatan nedene bağlı olarak görülebilir. Uygun AEİ tedavisinin seçimi, tedavi süresi ve seyir ile ilgili öngörüler epilepsi tipinin belirlenmesi ile mümkün olabilir. Epilepsiler ILAE'nin 1989 yılında kabul ettiği son sınıflamaya göre sınıflanır. Bu sınıflamada nöbet kliniği ve etyoloji göz önüne alınır. Daha sonraki yıllarda bu sınıflama gözden geçirilmiş ancak temel olarak değişiklik yapılmamıştır (2).

2.2. Epidemiyoloji

Epileptik nöbetler toplumun %1-2'sini çocukların ise %4'ünü etkilemektedir (20). İnsidans ve prevalans oranları çalışma yapan kliniğin epilepsi tanımına göre ve febril, neonatal, tek ya da provake nöbetleri kapsayıp kapsamamasına göre büyük değişkenlik göstermektedir. Kimi olgular kendilerini gizleme ihtiyacı duyar, durumu kabullenmez ve hekime başvurmazlar. Kimi olgular ise izleme devam etmezler. Bu gibi sebeplerden ötürü birçok olgu kaçırılmaktadır. Yöntemsel eksikliklere rağmen görülüyor ki; gelişmiş ülkelerde çocukların %6-7'si en az bir ya da daha fazla nöbet geçirmekte ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde ise iki katı olduğu (%7-15) tahmin edilmekte (21).

2.3. İnsidans ve prevalans

İnsidans; bir yılda 100.000 insanda en az iki tetiklenmemiş nöbet geçiren yeni tanı almış olgu sayısıdır. Prevalans ise; belirli bir zamanda 1000 insan arasındaki aktif epilepsi tanısı olan olgu sayısıdır. Rölandik epilepsi gibi kısa ömürlü bir hastalık yüksek yıllık insidansa sahip olabilir fakat prevalansı düşüktür. Aksine Lennox-Gastaut gibi hayat boyu sürebilen kronik hastalıkların ise düşük yıllık insidansı fakat yüksek prevalansı vardır.

Epilepsi insidansı yaş ilişkilidir. En yüksek insidans hayatın 1.haftasında görülen pik ile 1 yaş altındaki çocuklarda (100-233/100.000) görülür. Sonradan çocukluk çağının erken dönemlerinde 60/100.000'e düşer. Adölesan ve yetişkin dönemde plato yapar (30-40/100.000) ve 65 yaşından sonra tekrar yükselir (100-170/100.000).

Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek insidans oranları mevcuttur. Yapılan son çalışmalarda saptanan belirgin düşüş muhtemelen prenatal bakımdaki gelişmelere ve çocukların maruz kalabildiği travma, enfeksiyon gibi risk faktörlerinin azalmasına bağlıdır.

Prevalans; yaş ile birlikte artmaktadır (7 yaşında iken 2.3/1000, 10-15 yaş arasında iken 4-6/1000). Erkeklerde oran kızlara göre daha yüksektir (1.2/1-1.5/1). Sadece yöntemsel farklılıklardan ötürü değil, Latin Amerika ve Müslüman olmayan Afrika ülkelerindeki nörosistiserkoz gibi spesifik risk faktörlerine bağlı olarak da gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlar bildirilmiştir (Ekvador: 8/1000, Panama: 50/1000) (21).

2.4. Sınıflama

2.4.1. Etyolojik Sınıflama

Epilepsiler etyolojisine göre 3 grupta toplanır (2).

İdiyopatik Epilepsi:

Nedeni bilinmeyen, altta yatan herhangi bir patoloji bulunmayan ve genellikle genetik kökenli olan epilepsiler bu grupta yer alır. Ailede nöbet öyküsü sıktır. Epilepsi yaş ile ilişkilidir. Nörokognitif gelişim ve nörolojik muayene bulguları normaldir. Nöroradyolojik incelemelerde sorun yoktur. Okul ve ergenlik çağında görülen epilepsilerin çoğu bu gruptadır.

Semptomatik Epilepsi:

Beyin lezyonlarından kaynaklanan veya sistemik hastalıklara eşlik eden epilepsiler bu grupta yer alır. Başlıca nedenler, gelişimsel beyin anomalileri, nörokütan hastalıklar, perinatal hipoksi, MSS enfeksiyonları, toksik veya metabolik sorunlar, serebrovasküler olaylar, travmatik beyin lezyonları ve beyin tümörleridir. Semptomatik epilepsili çocuklarda sıklıkla nöropsikolojik gelişim bozukluğu, anormal nörolojik ve nöroradyolojik bulgular görülür. 5 yaş altı ortaya çıkan epilepsilerin çoğu semptomatiktir.

Kriptojenik Epilepsi:

Bu grupta yer alan epilepsilerde çocuğun nöromotor gelişimi ve görüntüleme bulguları normaldir. EEG bulguları non-spesifiktir. Bu olgular zaman içinde tıbbi teknikler ilerledikçe idiyopatik veya semptomatik gruba kayacaktır.

2.4.2. Klinik Sınıflama

Epileptik Nöbetler klinik semptomlarına ve EEG özelliklerine göre fokal ve generalize (yaygın) olmak üzere iki gruba ayrılır. Her iki grubun da alt grupları vardır (2).

Fokal Nöbetler

Beyinde belirli bir nöron grubunun deşarjları ile ortaya çıkan, EEG ve klinik yönden sınırlı kalan nöbetlerdir. Belirtileri hangi nöron grubunun tutulduğuna bağlıdır. Nöbet öncesinde sıklıkla aura olarak adlandırılan his veya davranışlar vardır. Uykuda daha sık görülür.

Basit parsiyel nöbet:

Bilinç açıktır.

Fokal motor belirtiler: Vücudun bir tarafında kolda ve/veya bacakta, yüzde motor belirtiler, konuşma ve heceleme kusuru olabilir.

Otonomik belirtiler: Kusma, solukluk, ateş basması, terleme, pupilla dilatasyonu şeklinde olabilir.

Somatosensöryel ya da özel duyuusal semptomlar: Parlak ışık görme, ses işitme, kötü koku ya da tat duyusu, baş dönmesi, pareteziler olabilir.

Psişik semptomlar: Korku, öfke, sanrılar olabilir.

Kompleks Parisyel Nöbet:

Bilinç kapanır.

Sekonder generalize nöbet:

Bir bölgeden başlar ve yayılır.

Generalize Nöbetler:

Başlangıçtan itibaren bilinç kaybı ile birlikte yaygın beliren nöbetlerdir. Motor belirtiler vücudun iki tarafında birden başlar ve sonlanır. Aura yoktur. EEG bulguları her iki hemisferde eş zamanlı belirir. Bunlar şu şekilde görülebilir.

Absans:

Dalma olarak bilinen bu nöbetlerde bilinç bulanıklığı ile birlikte gözlerde karşıya veya yukarıya doğru sabit boş bakış belirir. Hasta o anda olduğu halde hareketsiz kalır ve nöbet bitince bıraktığı yerden işine devam eder, konfüzyon yoktur. Bu şekilde sadece dalma ile seyreden nöbetler “*basit absans*” olarak adlandırılır ve en fazla 20 saniye sürer. Absans nöbetine göz kapaklarında kloniler, otomatizmalar veya tonus değişikliği de katılırsa “*kompleks absans*” denir. Otomatizmalar; ağzı şapırdatma, yutkunma, dudak yalama, elbiseyi çekiştirme, kaşıma, para sayar gibi hareketler, ayakları yere vurma, ileri geri adım atma şeklinde görülebilir. Tonus değişikliği; yere çöküp kalkma, öne veya geriye eğilme veya bir tarafa dönme şeklinde de olabilir. Kompleks absans nöbetlerinin süresi biraz daha uzundur ancak 30 saniyeyi geçmez. Bu nöbetler kompleks parsiyel nöbetle karıştırılabilir. Kompleks parsiyel nöbet genellikle 30 saniyeden uzundur. Nöbet sonrası bilincin tam açılması yavaştır ve öncesinde aura vardır.

Klonik Nöbetler:

Ekstremitelerde ritmik kasılma gevşeme hareketleri şeklindedir. Yüzde, ağız ve göz çevresinde de klonik kasılmalar olabilir. Sık olarak ağızda köpük ve hırıltılı solunum görülür.

Tonik Nöbetler:

Tüm vücutta yaygın ani kas tonusu artışı ile belirir ve genellikle çocuk düşer. Ekstremiteler ekstansiyonda veya yarı fleksiyonda kasılı kalır. Masseter kasının kasılması nedeniyle çene kenetlenebilir. Gözler açık, sabit bakar. Siyanoz gelişebilir.

Tonik-Klonik Nöbetler:

Nöbet iki dakikayı geçmeyen tonik fazda ve genellikle çığlık sesine yol açan ani bir soluk çıkışı ile başlar ve ekstremitelerde ritmik klonilerle devam eder. Hırıltılı solunum ve ağızda köpük belgindir. Bu tür nöbet süt çocuğu ve küçük çocuklarda nadir görülür.

Atonik Nöbetler:

Vücut tonusunun ani kaybı ile giden ve çocuğun düşmesine yol açan nöbetlerdir. Genellikle kısa sürelidir ve “*astatik nöbet*” olarak da tanımlanır. Düşmeler çok ani ve sert olabilir. Bu sırada kafa yaralanmaları olabilir. Tonus kaybından önce miyoklonik jerk olan nöbetler “*miyoklonik astatik*” olarak tanımlanır.

Akinetik Nöbetler:

Aniden hareketsiz kalma, gevşeme, yüzde solukluk şeklinde beliren nöbetlerdir. Küçük çocuklarda oldukça sık rastlanan bir nöbet türüdür.

Miyoklonik Nöbetler:

Kollarda, bacaklarda belirli kas gruplarını tutan ani kasılmalarla beliren sıçrama nöbetleridir.

İnfanıl Spazmlar

Süt çocuklarına özgü yaygın miyoklonik spazmlardır. Genellikle 5 saniyeden kısa süren kasılmalar arka arkaya çok sayıda görülür. Etkilenen kas gruplarına göre fleksör, ekstensör veya karışık tipte spazm olabilir.

Sınıflandırılmayan Nöbetler:

Yenidoğan nöbetleri ve gece olan nöbetlerin bir kısmı bu grupta yer alır.

Epilepsilerin sınıflamasında ilk aşamada epilepsiler nöbet tipine göre generalize olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Daha sonra her iki ana grup etyolojiye göre idiyopatik, semptomatik veya kriptojenik olmak üzere alt gruplara ayrılır. Bu ayırmada öykü, fizik ve nörolojik muayene, kraniyal görüntüleme ve diğer laboratuvar tetkikleri önemlidir. Sınıflamanın son aşamasında nöbet tipi, başlangıç yaşı, uyarıcı faktörler, etyoloji, EEG bulguları, MSS görüntüleme bulguları, genetik incelemeler değerlendirilerek epileptik sendromlar belirlenir (2). Epilepsiler ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması Tablo 1’de görülmektedir (2).

Tablo 2.1 Epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflaması (Aydınlı 2016) (2)

1. Lokalizasyona bağlı parsiyel epilepsiler

A. İdiyopatik

Sentrottemporal dikenli epilepsi

Oksipital paroksizmal epilepsi

Birincil okuma epilepsisi

B. Semptomatik

Epilepsia parsialis kontinüa

Uyaranlarla gelen epilepsi

Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsisi

C. Kriptojenik

2. Generalize epilepsiler ve epileptik sendromlar

A. İdiyopatik

Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi

Çocukluk çağı absans epilepsisi

Jüvenil miyoklonik epilepsi

Uyanınca gelen tonik-klonik nöbetli epilepsi

Uyaranlarla gelen epilepsi

Diğer idiyopatik yaygın epilepsiler

B. Kriptojenik veya semptomatik

West sendromu

Lennox-Gastaut sendromu

Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi

Miyoklonik absanslı epilepsi

Tablo 2.1 Epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflaması (Devamı) (Aydınlı 2016)

C. *Semptomatik*

Non-spesifik etyoloji: Erken miyoklonik ensefalopati, süpresyon-burst'lü erken epileptik ensefalopati, diğer semptomatik yaygın epilepsiler

Spesifik sendromlar

3. Fokal veya generalize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

A. *Fokal veya generalize nöbet özelliği olan epilepsiler*

Süt çocuğunun ciddi miyoklonik epilepsisi

Yavaş dalgalı uykuda devamlı diken dalgalı epilepsi

Edinsel epileptik afazi

Diğer bilinmeyen epilepsiler

B. *Fokal veya generalize özelliği olmayan epilepsiler*

Epilepsi ve epileptik sendromlar geniş çeşitlilik göstermektedir. Uluslararası sınıflama sistemi bu çeşitleri kavramamızı kolaylaştırır da etyolojilerinin birbirinden geniş farklılıklar göstermesi dolayısı ile farklı yaklaşımlar gerektirmeleri gerekçeleri ile yaş aralıklarına göre bu çeşitliliği incelemek yerinde olacaktır. Yazımızda da epilepsi ve epileptik sendromlar; yeni doğan (0-1 ay) döneminde görülenler, süt çocukluğu döneminde görülenler, çocukluk çağı ve adölesan döneminde görülenler adlı gruplar altında irdelenmiştir.

Tablo 2.2 Epilepsi ve epileptik sendromların elektroklinik sınıflaması (Berg 2010) (22)

Yenidoğan dönemi

Benign familyal neonatal epilepsi
Erken miyoklonik ensefalopati
Ohtahara sendromu

Süt çocukluğu dönemi

Süt çocukluğunun migratuar fokal nöbetler ile birlikte olan epilepsisi
West sendromu
İnfanıl miyoklonik epilepsi
Benign infanıl epilepsi
Benign familyal infanıl epilepsi
Dravet sendromu
Non-progresif hastalıklarda miyoklonik ensefalopati

Çocukluk çağı dönemi

Generalize epilepsi febril nöbet artı (GEFS+)
Panayiotopoulos sendromu
Doose sendromu (Miyoklonik-astatik epilepsi)
Santro-temporal dikenli benign epilepsi
Otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi
Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tip)
Miyoklonik absans ile birlikte olan epilepsi
Lennox-Gastaut sendromu
Uyku esnasında devamlı diken-dalga ile seyreden epileptik ensefalopati
Landau-Kleffner sendromu
Çocukluk çağı absans epilepsisi

Adölesan-Yetişkin dönemi

Jüvenil absans epilepsisi
Jüvenil miyoklonik epilepsi
Yalnızca generalize tonik-klonik nöbetler ile seyreden epilepsi
Progresif miyoklonik epilepsi
İşitsel semptomlar ile seyreden otozomal dominant epilepsi
Diğer familyal temporal lob epilepsileri

Tablo 2.2 Epilepsi ve epileptik sendromların elektroklinik sınıflaması (Devamı) (Berg 2010)

Yaş ilişkisi daha az spesifik

- Değişken odaklı familyal fokal epilepsi
- Refleks epilepsiler

Belirgin ayırt edici özelliği olan grup

- Hipokampal skleroz ile giden meziyal temporal lob epilepsisi
- Rasmussen sendromu
- Hipotalamik hamartom ile birlikte olan gelastik nöbetler
- Hemikonvülziyon-hemipleji epilepsisi

Yapısal-metabolik nedenlere atfedilen epilepsiler

- Kortikal gelişimin malformasyonları (hemimegalencephaly vs.)
- Nörokütan sendromlar (Tüberoskleroz, Struge-Weber vs.)
- Tümör
- Enfeksiyon
- Travma
- Anjiyom
- Perinatal hasarlar
- Strok

Nedeni bilinmeyen epilepsiler

Herhangi epilepsi formu olarak tanı almayan fakat epileptik nöbetler ile birlikte olan durumlar

- Benign neonatal nöbetler
- Febril nöbetler

2.5. Yenidoğan döneminde görülen epilepsi ve epileptik sendromlar

ILAE' nin Epilepsi ve Epileptik Sendromlarını sınıflandırmasında yenidoğan dönemine ait dört tablo yer alır. Yenidoğan döneminde görülen bu sendromlar şöyle sıralanabilir;

2.5.1. Benign familyal neonatal nöbetler

Nadir rastlanan bir nöbet türüdür. Başlangıç yaşı çoğu hastada doğum sonrası 2. ile 15. günler arasında olmakla birlikte en sık 2. ve 3.günlerde gözlenir. Nöbetler unilateral ya da

bilateral, çoğu multifokal klonik ve apneik tipte, genellikle uykuda beliren, kısa süreli fakat tekrarlayıcı karakterdedir. İnteriktal tablo ya normaldir ya da hafif bulgular gösterir. İnteriktal EEG de normaldir. Otozomal dominant kalıtımın söz konusu olduğu bu epilepsi türünde; Leppert ve arkadaşları tarafından 1989'da 20. kromozomun uzun kolunda bulunan potasyum kanalı genlerinden (EBN1) birinin mutasyonu ile gösterilen bağlantı, daha sonra yapılan çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Steinlein ve arkadaşları ise 20. Kromozomla bağlantının dışlandığı, başka soyağaçları belirlemiş ve 8. Kromozomda ikinci bir lokus (EBN2) saptamışlardır (23). Tanı diğer nöbet nedenlerinin dışlanması ve ailede yenidoğan döneminde benzer nöbet öyküsünün alınması ile konulur. Prognozu iyidir, ilaç tedavisinin 3-6 ay gibi kısa zamanda kesilmesi önerilir. İleri yaşlarda epilepsi gelişme riski %11-%15 arasındadır (24).

2.5.2. Benign idiyopatik neonatal nöbetler

Hayatın ilk haftasında, çoğunlukla da 4-6.günlerinde ortaya çıkan, bu nedenle de 5. gün nöbetleri olarak isimlendirilen bu sendromun yenidoğan nöbetlerindeki prevalansı %2-7 arasındadır (25). Nöbetler genelde multifokal klonik veya apneik olmaktadır ve tonik nöbet gözlenmez. Nöbetlerin SE'ye eğilimli olduğu ve eğer SE gelişirse ortalama 20 saat sürdüğü belirtilmiştir. İnteriktal EEG kayıtları fizyolojik aktivitenin korunduğunu ve uyku organizasyonunun bozulmadığını göstermiştir. Sıklıkla 15 gün içinde sonlanır. Etyolojisi bilinmemekle birlikte term doğum, normal bir gebelik ve doğum süreci, 8'den yüksek APGAR skoru, 4-6.günlerde başlangıç, interiktal dönemde normal nörolojik durum, normal laboratuvar bulguları tanı için gerekli kriterlerlerdir ve olumlu prognoz göstergeleridir (26).

2.5.3. Ohtahara sendromu (Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati; EİEE)

Ohtahara ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1976 yılında tanımlanmış, en erken görülen yaşa özgü epileptik sendromdur. Prevalansı %0.04 ile %0,2 arasında değişmektedir. Nöbetler hayatın ilk aylarında (0-3ay) ortaya çıksa da olguların %75'inde ilk 1 ay içinde görülür. Etyolojisinde çoğunlukla yapısal serebral anomaliler; poreensefali, lisensefali, Aicardi sendromu, olivary-dentate displazi, fokal kortikal displazi, hemimegalensefali bulunsu da nadiren sitokrom oksidaz eksikliği, Leigh ensefalopatisi, piridoksal-5-fosfat kusuru gibi metabolik nedenler de bildirilmiştir. Nöbetler 5-15 saniye aralıklarla, 10'lu-40'lı kümeler halinde 10 saniyeden kısa süreli gelen tonik spazmlar şeklindedir. Nöbet sıklığı izole nöbetlerde günde 300'e kadar çıkabiliyorken küme halinde 10-20 kez olabilir. Olguların 1/3'ünde migratuar motor nöbetler, unilateral klonik veya generalize asimetric tonik nöbetler de gözlenir. EEG'de burst supresyon paterni bu hastalık için tipik olmakla birlikte interiktal EEG'de de

periyodik burst supresyon gözlenir. Belirgin aktivite azalması, hatta elektrografik olarak tamamen sessiz dönemler içeren paroksizmal aktivite deşarjları izlenir. Paroksizmal deşarjlar; dikenlar, sessiz dalgalar ve keskin ve yavaş dalgaların düzensiz olarak iç içe geçmiş karışımından oluşur. EEG paterninde uyku uyanıklık farkının olmaması ile hipsaritmiden ayrılır. Pek çok klinisyen Ohtahara sendromunu yaşa özgü ensefalopatilerin (West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu vs.) erken bir varyantı olarak görür. Ancak bazı olgularda infantil spazmların ortaya çıkmadığı da bilinmektedir (27). Olguların %75’inde 3-6 aylarda West sendromu gelişir. Mortalite özellikle erken dönemde yüksektir ve sağ kalanlarda ağır nöromotor gerilik görülür (27).

2.5.4. Erken Miyoklonik Epilepsi (EME)

İlk olarak 1978’de Aicardi ve Goutieres tarafından tanımlanmıştır. Hayatın ilk aylarında başlayan sık miyokloniler, parsiyel nöbetler ile EEG’de stabil burst supresyon paterninin 2. haftadan sonra da sebat etmesiyle karakterize bir sendromdur (28). Bu sendrom belirlenmemiş metabolik defektler ve serebral malformasyonlar sonucunda ortaya çıkar. EME’nin klinik ve EEG özellikleri bir glisin aminoasit metabolizması bozukluğu olan nonketotik hiperglisinemi ile benzerdir. Propiyonik asidemi, Menkes hastalığı, molibden kofaktör eksikliği gibi bazı metabolik hastalıklar da bazen EME ile ortaya çıkar. Nöbetler ilk 3 ay içinde, en sık da ilk 10 günde ortaya çıkar. Multifokal düzensiz miyokloniler ve yine günde çok kez tekrarlayan parsiyel nöbetler görülür. Multifokal düzensiz miyoklonilerin belirginliği ve tonik spazmların geç ortaya çıkışı ile Ohtahara sendromundan ayrılır. Miyoklonik ensefalopati 1 yaşından sonra da devam edebilir, 4-5 aylarda West Sendromuna veya multifokal bağımsız diken odaklı ağır epilepsi tablolarına dönüşebilir. Mortalite çok yüksektir. Olguların neredeyse yarısı 2 yaşına gelmeden kaybedilir. Yaşayanlarda ağır nöromotor etkilenme mevcuttur (29).

2.6. Süt çocukluğu döneminde görülen epilepsi ve epileptik sendromlar

2.6.1. Benign infantil Nöbetler (Watanabe-Vigevano sendromu)

Benign infantil nöbetler, familial ve nonfamilial formları olan süt çocukluğunun yaş ilişkili idiopatik bir sendromudur (30,31,32,33,34,35,36,37). Nöbetler fokal karakterdedir fakat onun dışında infantlar tamamen normaldir. Watanabe nonfamilial formları, Vigevano ise familial formları tanımlar (30,31).

Önceleri bu iki form sınıflandırmada ayrı ayrı yer alsa da son ILAE raporlarında da tek bir sendrom oldukları bildirilmektedir (38).

Demografik bilgiler

Başlangıç yaşı 3 ila 20 ay arasında değişir. 5-6 aylık iken pik yapar. Sporadik formda kızlar ve erkekler eşit etkilenmiş iken ailesel formda daha çok kız olgu bildirilmiştir. Bildirilmiş 100 kadar olgu olmakla birlikte gerçek sayılarının bunun çok üzerinde olduğu düşünülmektedir (39).

Klinik bulgular

Nöbetler klasik olarak günde 5-10 kez olan kümeler şeklinde ortaya çıkarlar. 1-3 gün sürer ve sonlanırlar. 1-3 ay sonra ise tekrar ortaya çıkarlar. Nöbetler fokal, diurnal seyirli ve kısa süreli (30sn-3dk) dir. Uzun süreli nöbetler (3dk-6dk) kümelerin başlangıcında ve ailesel formlarda görülebilir.

Nöbetler; motor arrest, bilinç bozukluğu, gözlerini dikerek bakma, baş ve göz deviasyonu ve tek taraflı klonik atımlar şekline kendini gösterebilir. Basit otomoatizmalar sıkır ve genelde bir taraftan diğer tarafa yayılırlar. Nöbetler hemikonvülziyonlara ya da generalize nöbetlere ilerleyebilir (21).

Etyoloji

Ailesel form; otozomal dominant geçişli olup ilgili genetik lokuslar 19q12-13.1, 2q24 ve 16p12-q12 olarak tanımlanmıştır (40,41,42). Benign familyal infantil nöbetlerin benign neonatal nöbetler ile genetik bir bağı bulunmamaktadır.

Sporadik formlar; ailesel formların düşük ekspressiviteli özdeşleri olabileceği gibi rotavirus gibi ekzojen faktörlere de bağlı ortaya çıkıyor olabilirler (42).

Tanı

Tanıya yönelik yapılan tüm testler normal olsa da semptomatik epilepsiyi dışlamak için özellikle sporadik olgularda uygulanmaları gerekir.

EEG

İnteriktal EEG normaldir. İktal EEG’de ise komşu alanlara ya da tüm beyine yayılan hızlı aktivite ile karışık dalgaların fokal deşarjları görülür. Başlangıç frontal, parietal, temporal ya da oksipital olabileceği gibi aynı hastanın farklı nöbetleri için başlangıç yeri farklılık göstermektedir (43,44).

Ayırıcı tanı

Özellikle sporadik form için ayırıcı tanı yapmak zordur ve uzun süreli klinik takip gerektirir.

Prognoz

Prognoz genellikle iyidir (45,46). Nöbetler başlangıçtan 1 ya da 2 yıl sonra sonlanır. Tedavi edilmemiş olgularda bu süreç içerisinde izole kısa süreli nöbet kümeleri gözlenebilir. Nörokognitif gelişim etkilenmez (46).

Tedavi

Aktif nöbet geçirilen dönemde AEİ tedavisi genellikle etkilidir. Neredeyse tüm olgularda nöbetler tamamen sonlanır. Olguların üçte birinde 1-2 ay sonra rekkürens görülse de AEİ doz ayarlaması ile yine nöbetler tamamen kontrol altına alınır. Watanabe olgularında karbamazepin, Vigevano olgularında ise valproik asit ya da fenobarbital kullanılır. Benzodiazepinler ya da fenobarbital nöbet kümelerini önlemede etkisizdir (47).

2.6.2. Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi

Dravet ve Bureau tarafından ilk defa 1981’de tanımlanmıştır. 3 yaş altındaki epilepsi hastalarının %2’sinde, ilk yaş içindeki epilepsi hastalarının %1,3’ünde benign miyoklonik epilepsi bildirilir (48). Güncel ILAE sınıflanmasında ‘benign’ kelimesi kaldırılmıştır. Çünkü klinik tablonun bazı infantlarda benign seyirli olmadığı görülmüştür (49).

Demografik bilgiler

Başlangıç 6 ay ile 3 yaş arasındadır. Nadiren bazı olgular daha erken (4 ay) bazı olgular ise daha geç (4-5yaş) prezente olurlar. Erkekler kızlara göre iki kat fazla etkilenirler. 3 yaş altında başlayan epilepsiler arasındaki prevalans %1-2 civarındadır (50).

Klinik bulgular

Bilateral kısa miyoklonik jerklerle başlar. Miyokloniler vücudun üst yarısında daha belirgindir, başta ani fleksiyon ve kollarda yukarı veya yanlara ekstansiyon şeklinde görülür (48). Miyokloniler esnasında gözler yukarı sabitlenir ve jerklere muhtemelen diyaframın kasılmasının yol açtığı kısa süreli çığlıklar eşlik edebilir. Bazı nadir olgularda alt ekstremitenin etkilenmesine bağlı düşmeler olabilir. Bilinç genellikle açıktır fakat jerkler kümeler halinde geldiğinde hafifçe bulanabilir.

Jerkler genellikle 1-2 sn sürer. Bazı olgularda genellikle uyurken ya da uyanma esnasında bilinç kaybı olmaksızın siyanozun eşlik ettiği 15-20 dakika kadar sürebilen generalize klonik nöbetler olabilir. Olguların beşte birinde miyokloniler ortaya çıkmadan önce kısa süren sık olmayan basit febril nöbet öyküsü vardır. Beşte biri ise gelecekte özellikle adölesan dönemde generalize tonik klonik nöbet geçirebilmektedir.

Olguların beşte birinde hem klinik hem de EEG bulgusu olarak fotosensitivite saptanmıştır (50,51,52,53,54). Miyoklonik jerklerin %10'u ağırlıklı olarak ya da tamamen beklenmedik akustik ya da taktıl uyaran sonrası ortaya çıkmakta ve bu tip provakasyon ile ortaya çıkan jerklerin prognozu daha iyi seyretmektedir (51,52,56,57).

Etyoloji

Olguların %30'unda ailede epilepsi ya da febril nöbet öyküsü vardır. Ailesel miyoklonik epilepsi otozomal resesif olarak 16p13 kromozomu ile kalıtılır ve sadece bir ailede tanımlanmıştır. Bu ailenin etkilenmiş bireylerinde miyoklonik nöbetler yetişkin döneme dek persiste etmiş ve olguların tümü adölesan çağda generalize tonik klonik nöbetleri deneyimlemiştir (58).

Tanı

EEG dışındaki tüm testler normaldir. İnteriktal EEG normaldir (spontanöz, jerklerle ilişkisiz generalize çoklu diken dalga deşarjları hariç).

İktal EEG'de jerkler esnasında 1-3 sn süren generalize diken dalga deşarjları görülür. Bu deşarjlar sıklıkla rölandik alan ve vertex bölgesi ile sınırlıdır (59). Uyku hali ya da uykunun erken evreleri EEG deşarjlarını provake eder. Deşarjlar sıklıkla fotik stimülasyon ya da beklenmedik akustik ya da taktıl uyaranla ortaya çıkarlar.

Ayırıcı tanı

Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi hipnogajik jerkler ve Fejerman sendromu (benign non-epileptik miyoklonus) gibi non-epileptik durumlardan ayırt edilmelidir. Hipnogajik jerkler uyanık iken olmazlar ve EEG normaldir. Benign non-epileptik miyoklonus ise miyoklonik epilepsinin jerklerinden çok epileptik spazmlara daha çok benzer. Süt çocukluğunun miyoklonik epilepsisini multiform nöbetlerin olduğu, şiddetli EEG anormalliklerinin olduğu ve sıklıkla nörogelişimin geri kaldığı West, Dravet ya da Lennox-Gastaut gibi epileptik ensefalopatilerden ayırmak zor değildir.

Prognoz

Nöbetlerin başlangıcından 6 ay-5 yıl arası bir süre sonra remisyon gerçekleşir. Akustik ya da taktıl uyaran ile jerkleri provake olan olguların prognozu daha iyidir ve AEİ'ler ile ve provake eden etmenlerden kaçınmak ile nöbetleri kolaylıkla kontrol altına alınır. Tersine EEG fotosensitivitesi ise klinik remisyondan yıllar sonrasına dahi persiste edebilir.

Genel olarak olguların %10-20'si adölesan dönemde, ilacın bırakıldığı zamana denk gelecek şekilde pek de sık olmayarak generalize tonik klonik nöbet geçirirler.

Psikomotor gelişim sıklıkla normaldir. Fakat olguların %10-20'sinde, genelde tedavi edilmeyenlerde hafif kognitif, davranışsal ve motor defisit gözlenir (21).

Tedavi

AEİ'lere yanıt genellikle iyidir. Fotosensitivitesi olan olgularda kontrol daha zordur. Akustik ya da taktıl uyaran ile jerkleri provake olan olgular ya tedavi gerektirmemekte ya da 1 yıl gibi kısa bir süre medikal tedavi için yeterli olabilmektedir. Valproik asit tüm olguların %80'inde nöbetleri tamamen durdurur (21).

2.6.3. Dravet sendromu (Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi)

Dravet sendromu genetik olarak belirlenen nadir ve progresif bir epileptik ensefalopatidir (60,61,62,63,64,65,66,67,68). Dravet tarafından ilk defa 1978'de tanımlanmış, zamanla kendine özgü elektro-klinik özellikleri olan bir epilepsi sendromu olduğu anlaşılmıştır. ILAE tarafından bu sendroma "Dravet sendromu" adı verilmiştir (48).

Demografik bilgiler

Başlangıç yaşı her zaman ilk bir yaştadır ve 5 aylıkken pik yapar. Erkekler kızlardan iki kat daha fazla etkilenirler. 3 yaş altında başlayan epilepsiler arasındaki prevalansı yaklaşık %3-6'dır. İnsidansı ise 1/30.000'dir (69).

Klinik bulgular

Dravet sendromu olguların yarısından fazla görülen bir nöbet tetradı ile karakterizedir; (1) erken infantil febril nöbetler, (2) miyoklonik jerkler, (3) atipik absans, (4) komplike fokal nöbetler. Konvülsif, miyoklonik ya da absans SE sıklıdır. Tüm nöbet türleri oluşmayabilir; olguların beşte birinde miyoklonik jerkler görülmez (60,69).

Dravet sendromu ilk yaştan ortalarında (2-10 ay), genellikle febril, generalize ya da taraf değiştiren unilateral klonik uzun nöbetlerle başlar. Ateşle tetiklenme giderek azalır ve 2-3 yaşında nöbetler artık ateşsiz olmaya başlar ama yine de nöbetlere yakın bir infeksiyon ya da

aşı öyküsü alınır. Sıcak su banyoları da nöbetleri tetikleyebilir. İkinci yaşta diğer nöbet tiplerine miyoklonik nöbetler eklenir ve yüz, ekstremiteler veya aksiyel kaslarda jerkler halinde gelen hafif miyoklonilerden düşme ataklarına yol açan şiddetli generalize miyoklonilere kadar değişebilir. Miyokloniler genelde uyanınca olur ama ışık, sıcak banyo ve göz kapama ile tetiklenir. SE sık gelişir ya konvülsif ya da non-konvülsif, miyokloniler ile birlikte uyuklama halinde seyreder. Atipik absans, versif, kompleks parsiyel nöbetler gibi diğer tip nöbetler 1-4 yaş arasında ortaya çıkarlar.

Unutulmamalıdır ki; tüm olgularda miyoklonik jerkler görülmez, tüm olgularda absans nöbetler görülmez ve tüm olgular febril nöbet ile başlamaz. Bu olgular eğer diğer özellikleri uyarsa yine ‘dravet sendromu’ tanımı içine alınmaktadır. Ancak tonik nöbetler genellikle görülmediğinden varsa ayırıcı tanı önerilmektedir (48).

Etyoloji

Dravet sendromu, genetik bir sendrom olmasına rağmen kalıtım şekli tam olarak bilinmemektedir. Olguların yaklaşık yarısı epilepsi ya da febril nöbet içeren aile öyküsüne sahiptir. Olguların 2/3’ünde SCN1A geninde mutasyonlar saptanmıştır. Bu gen voltaj bağımlı bir sodyum kanalını kodlar (70). Generalize epilepsi febril nöbet + febril nöbet generalize epilepsi (GEFS+) ve süt çocuğunun ağır idiyopatik generalize epilepsisinde (IGE) de bu kanaldaki mutasyonlar saptanmıştır (39). GEFS+ son dönemde tariflenmiş otozomal dominant geçişli, hastanın ailesinde değişik nöbet fenotipleri öyküsünün olduğu bir sendromdur (39). Febril nöbetlerin 6 yaşından sonra da görülmeye devam ettiği bu durum SCN1A geni mutasyonlarının klinik spektrumunun hafif ucundayken Dravet sendromu ağır ucundadır (71).

Tanı

Biyokimyasal değerler, doku biyopsileri ve metabolik testler normaldir ve tanı için progresif miyoklonusun diğer sebepleri dışlanmış olmalıdır.

SCN1A genindeki şiddetli bir defekt Dravet sendromu için güçlü bir destekleyici bulgudur fakat tanı koydurucu değildir. Azımsanmayacak miktardaki olguda herhangi mutasyon saptanmamıştır. Kimi olgulardaki mutasyonlar ise geleneksel teknikle saptanamaz ve multiplex ligasyon bağımlı prob amplifikasyon gibi ileri genetik inceleme gerektirmektedir (72).

BT ve MRG bulguları da normaldir ya da hafif derecede serebral/serebellar atrofiye işaret ederler. MRG normal olsa dahi beynin fonksiyon görüntülemesi fokal hipoperfüzyon ya da hipometabolizmayı gösterebilir (63,64).

EEG

EEG bulguları klinik ile orantılı olarak geniş spektrumdadır. Silik klinik bulgular varlığında tamamen normal olabilirken şiddetli olgularda ileri derecede anormaldir (60). İnteriktal EEG ilk yılda genellikle normaldir, nadiren kendiliğinden veya ışık uyarısı ile beliren diken dalga deşarjları görülebilir. Epileptiform EEG bulguları 2-3 yaşlarında belirir; burst'ler halinde generalize çoklu dikenler, çoklu diken yavaş dalgalar veya diken yavaş dalgalar görülür. Deşarjlar miyokloniye eşlik etmeyebilir. Zemin aktivitesi düzensiz ya da normal olabilir. 4-5 Hz monomorf teta ritmi gösterebilir (73).

Ayırıcı Tanı

Polimorfik nöbetlerin sekansı, tedaviye dirençleri ve mental ve nörolojik olarak gerileme Dravet sendromu için tipiktir. Hayatın ilk yılı içerisindeki ikinci ya da üçüncü nöbetten itibaren güvenilir şekilde klinik kriterler kullanılarak Dravet sendromuna erken tanı konulabilir.

Eğer ki febril nöbetler 15-30 dakika ya da daha uzun sürüyorsa, unilateral, sıklıkla klonik ise, sık tekrarlıyorsa, subfebril ateşlerde dahi provoke olabiliyorsa, 1 yaşından önce başlamış ise ve non-febril nöbetler ile eş zamanlı seyir göstermeye başlamış ise pediatrist Dravet sendromundan şüphelenmelidir. Ek olarak eğer miyoklonik jerkler medikal tedaviye yanıtızsız ve nöbetlerin başlangıcından itibaren 1-2 yıl içinde nöromotor gerileme söz konusu ise tanı neredeyse kesindir.

Lennox-Gastaut sendromu tonik nöbetlerin baskın olması sebebiyle kolayca ayrılırlar. Bu sendroma sıklıkla nörolojik anormallikler eşlik eder ve febril nöbet gözlenmez.

Doose sendromu'nda fokal nöbetler ve fokal EEG anormalliklerine genelde rastlanmaz.

Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisinde ise miyokloniler kısa sürelidir, febril nöbetler daha hafiftir ve EEG bulguları belirgin derecede farklıdır.

Progresif miyoklonik epilepsilerde de benzer klinik bulgular olmasına karşın bu yaşlardaki klinik gidişleri oldukça farklılık gösterir (63,64).

Prognoz

Bu sendrom belirgin mental ve nörolojik defisite sebep olan şiddetli bir epileptik ensefalopatidir. Birkaç istisna olgu dışında tümünde prognoz kötüdür (62,63). Olguların %15'i

erkenden ölürlür. Muhtemelen olguların %10'undan azı iletişim yeteneklerini muhafaza edebilirler (21).

Tedavi

Nöbetler medikal tedaviye yanıtıdır. AEİ'ler nöbet sayısını azaltabilirler ama kontrol altına alamazlar ve klinik sonucu etkileyip etkilemedikleri şüphelidir (63,64). Valproik asit, benzodiazepinler, melatonin, fenobarbital (konvülsif nöbetlerde), etosüksimid (absans ya da miyoklonik nöbetlerde) ve bromidler geçici olarak faydalıdır (74). Karbamazepin ve fenitoin kontrendikedir. Yeni AEİ'lerden topiramet, stiripentol, zonisamid ve levetirasetam etkin bulunmuştur (60,75,76,77). Lamotrijin kontrendikedir (78). Ketonejik diyet oldukça faydalıdır ve olabildiği kadar erken başlanılmalıdır (79).

2.6.4. West sendromu

İlk kez 1841 yılında West tarafından belirlenen bu durum, birçok sebebe bağlı ortaya çıkabilen yaş ilişkili spesifik bir epileptik ensefalopatidir. İnfantil spazm adı verilen özel bir nöbet türü ile ve gross bir EEG anormallliği olan hipsaritmi ile karakterizedir.

1989 yılı ILAE komisyonu West sendromunu generalize kriptojenik ya da semptomatik epilepsiler grubuna dahil etmekteydi (80). 2001 yılı ILAE diagnostik şeması ise; West sendromunu epileptik ensefalopatiler grubuna dahil etmekte ve infantil spazm tabiri yerine epileptik spazmı tercih etmektedir (81).

Demografik bilgiler

Olguların %90'ında nöbetler 3-12 ay arası başlar (5.ayda pik yapar). Erkek olgular ağırlıktadır (%60-70). İnsidans 10.000 canlı doğumda 3-5 arasındadır (21).

Klinik bulgular

West sendromu genellikle birbirini izleyen 2 ya da 3 kez olan hafif epileptik spazmlar şeklinde sinsice başlar. Haftalar içinde klinik oturur ve her biri 20-150 atak içeren günde 1-30 kez olan kümeler şeklinde spazmlara dönüşür. Kümeler içerisindeki spazmların şiddeti önce artar daha sonra azalarak sonlanır. Nadiren bazı olgularda spazmlar küme içinde değil de ayrıca görülürler (82).

Epileptik spazmlar, aksiyel ve ekstremite kaslarının bilateral tonik kısa süreli (0.2-2 sn) kontraksiyonlarıdır. Ve tonik nöbetlerden hızlı, miyoklonik jerklerden yavaşlırlar. Geniş grupta kas liflerini tutacağı gibi sadece boynun, abdomenin ya da omuzların fleksiyonu şeklinde parça parça da tutabilir.

Spazmlar sona erdiğinde hasta genellikle yaklaşık 90 sn süreyle hareketsiz ve uyarılara yanıtızsızdır. Spazmlar esnasında soluk alıp vermede değişiklik veya duraklama sıktır (%60) fakat kalp atışlarında değişiklik olması nadir bir durumdur. Atağın sonlanması ise sıklıkla ağlama ya da kahkaha izler.

Tüm infantlarda birden fazla spazm tipi olmakla birlikte bu spazm tipi vücut pozisyonundan etkilenmektedir. En sık fleksör-ekstensör (%42-50) spazmlar görülmek ile birlikte bunu fleksör spazmlar (%34-42) izler. Eksensör spazmlar (%19-23) ise görece daha nadirdir (48).

Video EEG ile yapılan çalışmalarda tipik spazmlardan başka, semptomatik etyolojili olgularda saptanan izole kas gruplarında çok küçük kasılmalar ile seyreden ‘subtle spazm’ diye adlandırılan birçok atipik spazmlar tanımlanmıştır. Bu türden atipik spazmları tanımak çok zordur. Kolaylıkla gözden kaçabilir. Aynı tipte tekrarlayıcı nitelikte hareketler gözlenen ya da gelişimsel duraklama olan her infantta West sendromu akla gelmelidir (83).

Epileptik spazmlar genellikle simetrik olmasına rağmen %1-30’unda gözlerin ya da başın bir yana deviasyonu ya da bir ekstremitenin spazmlarının sürekli daha şiddetli olması gibi lateralize bulgular gözlenebilir (84,85,86). Ve lateralize spazmlar ile semptomatik West sendromunun kontralateral serebral lezyonları arasında yüksek korelasyon olmak ile birlikte bu tip olgularda Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)’ya yanıt genellikle yetersizdir. Gözlerde deviasyon ya da nistagmoid hareketler epileptik spazmların %60’ında olmakla birlikte izole iktal bir semptom da olabilirler.

Epileptik spazmlar daha çok uyanık durumda ortaya çıkmak ile birlikte uyku ile uyanıklık arası durum ise spazmlar için presipite edici faktör durumundadır. Ani ve yüksek sesler, infantın beslenmesi ve fotik olmayan taktıl uyaranlar da spazmları presipite edebilirler.

Düşme atakları (tonik, atonik ya da her ikisi de) geç başlangıçlı West sendromunun ilk klinik bulgusu olabilirler.

Olguların üçte ikisinde var olan nöromotor retardasyon spazmların başlangıcını erkene çekebilmektedir. Diğer üçte birinde ise zaten spazmlar başlamadan önce nöromotor gelişimleri yaşlarına uygun seyretmiştir. Bilişsel işlevlerde gerileme, genellikle epileptik spazmlar ortaya çıktıktan sonra başlar; baş kontrolünü, nesnelere ulaşmayı ve göz takibini etkilerler. Aksiyel hipotoni ve elin kavrama yeteneğinde ya da göz kontağında olan eksiklikler negatif prognostik öneme sahiptirler.

Etyoloji

Etyolojik nedene göre West sendromu (a) semptomatik, (b) kriptojenik ve (c) idiyopatik olmak üzere üçe ayrılır. Hastaların yaklaşık %75'i nöbetlerin kortikal malformasyonlar, perinatal olaylar, nörokutanöz sendromlar (tüberoskleroz, struge-weber vs.), kromozomal bozukluklar ve metabolik hastalıklara bağlı geliştiği semptomatik gruptandır. Kriptojenik grupta altta yatan neden ortaya konulamazken, idiyopatik West sendromunda hastaların nöbetler öncesinde psikomotor gelişimleri normaldir (87,88).

Genetik geçiş bazı nadir olgularda bildirilmiştir. Bu olgularda sendrom X' e bağlı resesif geçmekte ve ilgili genetik lokuslar Xp21.3-Xp22 olarak tanımlanmıştır (89,90,91).

Teofilin, H1 reseptör antagonistleri ve ketotifen gibi mast hücre stabilizatörleri gibi bazı ilaçlar epileptik spazmlara ve hipsaritmiye yol açabileceği gibi bu tür ilaçlar bırakıldıklarında söz konusu etkileri tamamen geri dönüşlüdür (92,93).

Tanı

Eksiksiz bir nörogelişimsel değerlendirme, oftalmolojik muayene ve ultraviyole ışık altında yapılan deri muayenesi tüberoskleroz ve Aicardi sendromu gibi semptomatik olgularda altta yatan nedeni ortaya çıkarabilmektedir.

Elektorilt, metabolik ya da diğer dengesizlikler için yapılan laboratuvar testleri genellikle normaldir. Enfeksiyon açısından klinik olarak uyumlu görülen infantlarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi dahil tüm gerekli testler planlanmalıdır. Sık kusan, letarjisi olan, tedaviye dirençli, tuhaf kokusu ve beklenmeyen nörolojik bulgusu olan infantlarda idrar ve serum aminoasitlerine, serum amonyak, laktat, organik asit, pirüvat ve karaciğer fonksiyon testlerine de bakılmalıdır. Çoğu pediatrist etyolojiden emin olmadığı sürece bahsi geçen testleri hastalarına yaptırmaktadır. Kromozom analizi, etyolojisi aydınlatılamamış bazı olgularda spesifik tanıyı koydurabilmektedir.

BT ve daha spesifik olarak MRG gibi görüntüleme yöntemleri gerekli olup steroid açıkça atrofi bulgularına yol açabileceğinden steroid tedavisine başlamadan önce yapılmalıdır. BT ve MRG bulguları normal olsa dahi Pozitron emisyon tomografisi (PET) fokal kortikal anormallikleri saptamakta oldukça hassastır (94).

EEG

Hipsaritmi ilk defa Gibbs ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve kalıp interiktal EEG paterni olup olguların üçte ikisinde görülmektedir (95). Bu EEG paterni beynin dev,

anormal, aritmik, asenkron olan elektrik aktivitelerinin yansıması olarak görülen yavaş ve keskin dalgalar, multifokal dikenler ve çoklu dikenlerin kaotik bir karmasıdır. Bu diken ve dalgaların yüksek amplitüdlü olmaları sebebiyle 100µV/cm hızında ölçüm yapan cihazlarla belirli içerik ya da lokalizasyon saptamak mümkün değildir. Tanınabilir bir ritim bulunmamaktadır (21).

Uyanıklık EEG'sinde hipsaritmi; generalize düzensiz yüksek voltajlı yavaş dalgalarla karışan multifokal dikenler, çoklu dikenler, keskin dalgalar ile belirgin iken uykuda hipsaritmi; periyodik, generalize düzensiz yavaş dalga, diken dalga paroksizmaları olarak belirir (87,88).

Ayırıcı tanı

West sendromu tanısını koymak çok karakteristik klinik bulguları sebebi ile görece kolay olsa da bazı subtle spazm tipleri varlığında hem aile hem de hekim tarafından farkedilmeyebilirler. Bu sebeple tekrarlayan davranışı olan ve/veya açıklanamayan nörogelişimsel bozukluğu olan infantlar West sendromu yönünden incelenmelidirler.

West sendromu çok karakteristik olan klinik ve EEG bulguları sebebi ile diğer epilepsi ve epileptik sendromlardan ziyade sıklıkla infantın benign miyoklonusu (Fejerman sendromu), benign uyku miyoklonisi ve sandifer sendromu gibi non-epileptik durumlarla karışmaktadır. Bu tanımlar anamnez ile kolayca anlaşılabilirliği gibi tümünde EEG bulguları tamamen normaldir.

Prognoz

Prognoz altta yatan nedene bağlı olmakla birlikte %80'inde değişen derecelerde bilişsel etkilenme gözlenir. İdiyopatik olguların prognozu görece daha iyidir. Olguların yaklaşık %50-70'inde epileptik spazm dışı nöbet tipleri de görülür. Bu hastalarda yaş ile beraber tonik nöbetlerle giden Lennox-Gestaut sendromu gelişebilir. Tanı ve tedavideki gecikme nöromotor gelişimi etkileyen en önemli etmenlerden biridir (83,88,96,97).

Tedavi

ACTH ve daha az sıklıkla da kortikosteroidler ve vigabatrin olguların üçte ikisinde nöbetleri kontrol etmede etkindir (98,99). Yine de herhangi tedavinin bu infantlarda nörogelişimi iyi yönde etkileyebileceğine dair kesin veri yoktur.

Lamotrijin, levetirasetam, nitrazepam, pridoksin, sultiamin, topiramet, valproik asit ve zonisamid gibi ilaçlar da ACTH ve vigabatrinin tek başına yeterli olamadığı durumlarda tedaviye eklenebilirler.

Lokalize yapısal lezyonları olan umutsuz olgularda rezektif nörocerrahi bir seçenek olabilir. Rezektif nörocerrahi henüz değerlendirme aşamasında olup hemisferektomi ya da multilobar rezeksiyon gerektirebilecek umutsuz olgulara farklı bir seçenek sunmaktadır (100,101). Peristan spazmlar olan, fokal cerrahiye uyumlu olmayan ve düşme ataklarından muzdarip olgular için anterior kallozotomi etkin olmasa da bu olgular total kallozotomiden fayda görebilmektedirler (102). Vagal sinir stimülasyonu ILAE tarafından önerilmemektedir (103).

2.6.5. Lennox-Gastaut sendromu

Lennox-Gastaut sendromu karakteristik triadı olan çocukluk çağının bir epileptik ensefalopatidir; (a) polimorfik tedaviye dirençli tonik, atonik ya da atipik absans nöbetler, (b) nöromotor retardasyon, (c) EEG’de hızlı aktivite paroksizmaları ve yavaş (<2.5 Hz) generalize diken dalga deşarjları (104,105,106,107,108).

Demografik bilgiler

Başlangıç 1-7 yaş arası olup 3-5 yaş arası pik yapar. Erkeklerde (%60) kızlara kıyasla daha sık görülür. İnsidans 10.000 canlı doğumda 2.8’dir (109).

Klinik bulgular

Bu sendrom normal çocuklarda da olabilmek ile birlikte, pek çoğu başlangıçtan önce nörolojik olarak anormaldir. İlk nöbetler genellikle toniktir ancak generalize tonik-klonik veya fokal klonik de olabilir. Tonik nöbetler en sık (%80-100) olan ve muhtemelen Lennox-Gastaut sendromu için en karakteristik olan nöbet tipidir. Vücutta katılaşma, gözlerin yukarıya doğru dönmesi, pupillaların genişlemesi, solunum biçiminde değişme olması tonik nöbetlerin tipik özellikleridir. Nöbetler çoğunlukla uykuda olur ve enürezis birlikte olan bir durum olabilir (110).

Atipik absans nöbetleri olguların üçte ikisinde gözlenir. Bilinç kaybı yoktur fakat bulanıktır. Olgular aktivitelerine devam ederler fakat daha yavaşlar ve birçok hata yaparlar. Gözlerini bir noktaya dikerek bakmaya ek olarak, göz kapaklarında ve ağızda titreme olur, bunu yüz tonusunun kaybı izler ve bu nedenle başı ileriye doğru eğilir, ağız sarkar. Atonik nöbetler; tüm olguların yarısından fazlasında görülür ve özelliği baş veya vücudun aniden düşmesidir. Lennox-Gastaut sendromu olan çocukların çoğu 5 yaşında mental olarak yaşıtlarından geri kalmıştır (110).

Miyoklonik jerkler olguların %11-28'inde görülür. Çok kısa süreli (1-2 sn) şok benzeri kas kontraksiyonlarıdır. Genelde simetrik ve bilateral olurlar. Tercihen aksiyel fleksör kasları ve üst ekstremitenin abdüktör kaslarını tutarlar. Düşmelere sebep olabilirler.

West sendromu ve diğer infantil epileptik ensefalopatilerin yarısı Lennox-Gastaut sendromuna ilerler. Lennox-Gastaut sendrom tanılı infantların ise yalnızca %10-30'u West ve diğer epileptik ensefalopatilerden köken alır.

Etyoloji

Semptomatik olguların yaklaşık %70'inde altta yatan bir beyin hastalığı bulunur. West sendromunda olduğu gibi pre-peri ve postnatal adaptasyon sorunları etyolojide büyük rol oynarlar. Fakat West sendromunun etyolojisinde geniş yer tutan Aicardi sendromu ve lizensefali Lennox-Gastaut sendromu için nadir sebeplerdir. Kortikal gelişimdeki malformasyonlar gittikçe sık bir sebep olarak tanımlanmaktadır. Olguların üçte birinde daha önceki beyin hastalığına dair öykü ya da kanıt yoktur (idiyopatik ya da kriptojenik olgular). Sendromun etyolojisinde genetik predispozisyon olduğuna dair de bir kanıt yoktur (21).

Tanı

Eksiksiz yapılan klinik bir nörogelişimsel değerlendirme, göz muayenesi ve ultraviyole ışık ile yapılan deri muayenesi semptomatik olguların çoğunda altta yatan neden hakkında fikir verir. West sendromundan ilerleyen olgularda ise etyolojik tanı mevcut ise zaten biliniyordur. Biyokimyasal, hematolojik, metabolik ve diğer çoğu testin sonucu altta yatan nedene bağlı olarak nadiren anormaldir. Neredeyse tüm hastaların MRG ve PET ile edilen beyin görüntülemeleri anormaldir (111,112,113,114). Olguların üçte birinde MRG normal olsa dahi PET ile yapılan incelemeler yüksek sensitive ile fokal kortikal lezyonları saptayabilirler (111,112,113,114).

EEG

Tanı için EEG ana öğedir. Atipik absans veya atonik nöbetler sırasında 2-2.5 Hz'lik diken dalga komplekslerinin generalize olarak patlamaları tipik özelliiktir. Tonik nöbetler 1 Hz'lik yavaş dalgaların postiktal çökme olmadan generalize hızlı deşarjlar tarafından izlenmesi ile birlikte bulunur (110).

Ayırıcı tanı

Lennox-Gastaut sendromu tanısı koymak karakteristik çoklu nöbet tiplerinin olması, öncesinde veya o esnada gelişen bir nörogelişimsel geriliğin olması ve EEG bulgularının olması

sebebiyle nispeten kolaydır. Bu sebeple ayırcı tanıya birçok epilepsi ve epileptik sendrom girse de diğer tanılardan kolayca uzaklaşılır. Ayırcı tanı da esas problem; Lennox-Gastaut sendromu ile Doose sendromunun kimi olgularda klinik olarak çok benzerlik gösterebilmesidir (115). Bu iki sendromun temel farklılıkları kısaca Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

Tablo 2.3 Lennox-Gastaut sendromu ile Doose sendromunun farkları (Panayiotopoulos 2010)		
	<i>Lennox-Gastaut Sendromu</i>	<i>Doose Sendromu</i>
Esas nöbet tipi	Tonik, atonik ve atipik absans	Miyoklonik, atonik ve miyoklonik-atonik
Tonik nöbet	Sık ve karakteristik; diurnal ve nokturnal	Muhtemelen bir dışlama kriteri
Tonik düşme atakları	Sık	Bağdaşmaz
Nöbetlerden önce nöromotor gerilik	Sık	Spesifik olgularda
Etyoloji	Semptomatik ya da muhtemelen semptomatik	İdiyopatik
Genetik predispozisyon	Yok	Sık
West sendromundan köken alma	Sık	Bağdaşmaz
EEG zemini	Kural olarak anormal	Sıklıkla normal (özellikle başlangıçta)
EEG’de epizodik hızlı aktivite ve hızlı dikenler	Sık ve genelde karakteristik	İstisnai ve genelde uykuda
EEG’de generalize diken dalga deşarjları	Sıklıkla <2-2.5Hz	Sıklıkla 2-3 Hz
Prognoz	Genellikle kötü	Nispeten iyi

Prognoz

Prognoz oldukça kötüdür; olguların %5'i ölür (109). %80-90'ında nöbetler erişkin hayatta da devam eder. Ve neredeyse olguların tümünde (%85-92) şiddetli derecede bilişsel ve davranışsal anormallikler gelişir. Normal nöromotor gelişime ulaşabilen hasta sayısı çok nadirdir. Nöromotor gelişim için kötü prognostik faktörlerin başında; semptomatik etyoloji, West sendromundan köken alma, nöbetlerin 3 yaşından önce başlaması ve SE öyküsü bulunmaktadır.

Tedavi

Nöbetlerin ilaçlarla durdurulması güçtür. İlaçlar başarılı olmadığında ketojenik diyet denenebilir. Valproik asit ve klonazepam genellikle en etkili ilaçlardır. Lamotrijin, felbamat ve topiramat hakkındaki son çalışma verileri umut vericidir. Vigabatrin etkindir fakat absans ve miyoklonik jerkleri arttırabilir (116).

2.6.6. Doose sendromu (Miyoklonik-astatik nöbetlerle birlikte olan epilepsi)

Doose sendromu (ya da EM-AS; Epilepsy with myoclonic astatic seizures) ILAE'nin yeni diagnostik şemasında bir idiyopatik generalize epilepsi türü olarak değerlendirilmektedir (81). Bu sendromun tanısını koymak için tanı kriterleri dikkatli incelenmelidir (Tablo 2.4). Karakteristik semptom olan miyoklonik-astatik nöbetler birçok çocukluk çağı epilepsi sendromunda özellikle de epileptik ensefalopatilerde de gözlenir.

Tablo 2.4 Doose sendromu için tanı kriterleri (Doose 1991, Oguni 2001) (117,118)

Tanı kriterleri
1) Nöbetler başlamadan önce nöromotor gelişimin ve MRG bulgularının normal olması 2) Miyoklonik, miyoklonik-atonik ya da atonik nöbetlerin 6 ay-7 yaş arası başlaması 3) EEG'de fokal diken deşarjları olmadan normal zemin üzerinde 2-3 Hz'lik generalize çoklu diken dalga deşarjlarının olması
Dışlama kriterleri
1) Miyoklonik atonik nöbetler ile prezente olabilen Dravet sendromu, Lennox-Gastaut sendromu, miyoklonik epilepsi gibi diğer epilepsi ve epileptik sendromlar 2) Tonik nöbet geçiriyor olmak

Demografik bilgiler

Tüm çocukluk çağı epilepsileri arasında prevelansı: %1-2 civarındadır. Olguların üçte ikisi erkektir. Başlangıç yaşı 7ay-6yaş arası olup 2-4 yaşlarında pik yapar (21).

Klinik bulgular

Doose sendromu; sıklıkla atonik, miyoklonik ve absans nöbetlerle birlikte ortaya çıkan miyoklonik astatik nöbetler ile karakterizedir. Miyoklonik-astatik SE siktir.

Çocuklar nöbetler ortaya çıkana kadar normaldirler. Olguların üçte ikisinde miyoklonik-astatik nöbetler başlamadan aylar önce febril ya da afebril generalize tonik klonik nöbetler görülür.

Miyoklonik-astatik nöbetler; tanımlayıcı nöbetler olup olguların tamamında görülür (116). Simetrik miyoklonik jerkleri kas tonusunun ani düşmesi izler. Özellikle hastalığın aktif olduğu dönemlerde bazen her gün ve günde birçok kez absans ve atonik nöbetler miyoklonik-astatik nöbetlere eşlik eder.

Atonik nöbetler; bazen tüm vücutta bazen sadece başta kısa süren, ani olan kas tonusu kaybıdır. 1-4 saniye sürer ve sık olurlar. Yere düşmeye sebep olarak yaralanmalara yol açabilirler.

Miyoklonik jerkler; atonik nöbetlerin öncesinde ya da daha nadir olarak atonik nöbetler esnasında prezente olurlar. Tonik nöbetler; bir dışlama kriteridir.

Absans nöbetler; olguların yarısından fazlası miyoklonik jerklerin eşlik ettiği kısa süreli absans nöbetlerini gösterebilirler.

Olguların üçte birinde saatler ya da günler süren non-konvülzif SE görülür (21).

Etyoloji

Doose sendromunun, multifaktöriyel, poligenik tarzda ve değişen penetranslarda genetik geçişi mevcuttur (117,119,120). Olguların üçte birinde esas olarak idiyopatik generalize epilepsi olmak üzere familyal nöbet hastalıkları mevcuttur (117,119,120). EFS+ (epilepsy with febrile seizure plus)'ın Dravet sendromu ile güçlü genetik bağı olsa da bazı nadir Doose sendromu olgularında da SCN1A geninde mutasyon saptanmıştır (121,122).

Tanı

EEG dışında tüm testler sıklıkla normal sonuçlanır.

EEG

İnteriktal EEG febril ya da afebril generalize tonik klonik nöbetlerin başlaması esnasında normal olabilir. Bu evrede parasagittal alanlarda ritmik teta aktivitesi gözlenebilir. Sonradan miyoklonik-astatik nöbetler ortaya çıktığında yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar tarafından kesintiye uğrayan 2-3 Hz'lik sık kümeler şeklinde generalize çoklu diken dalga deşarjları görülür.

Miyoklonik ve atonik nöbetlerin iktal EEG'sinde 2.5-3 Hz ya da daha fazla sıklıkta düzensiz diken dalga ya da çoklu diken dalga kompleksleri görülür.

Miyoklonik-astatik SE'de EEG'de devamlı ya da devamsız tekrarlayıcı 2-3Hz'lik generalize çoklu diken dalga deşarjları görülür (21).

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıya öncelikle süt çocuğunun benign miyoklonik epilepsisi, Dravet sendromu, Lennox-Gastaut sendromu ve geç başlangıçlı West sendromu girer. Genelde Doose sendrom tanılı çocukların nöbetleri başlamadan önce nöromotor gelişimleri normaldir, idiyopatik generalize epilepsiye dair güçlü bir aile öyküleri vardır ve öncesinde EEG ve MRG bulguları normaldir.

Prognoz

Muhtemelen kliniklerin dahil etme ve dışlama kriterlerinin arasındaki farklılıktan ötürü prognoz net değildir. Olguların yarısında nöbetler tamamen ortadan kalkar ve normal ya da normale yakın bir nöromotor gelişime ulaşırlar. Bu olgular muhtemelen idiyopatik formdur. Yalnız tedavi edilmemiş çok az sayıdaki olguda da spontan remisyon ve normal nöromotor gelişim gözlenmiştir.

Kriptojenik ve semptomatik olguların ise nöbetleri sebat etmeye ve nöromotor gelişimleri gerilemeye daha eğilimlidir. Ataksi, zayıf motor fonksiyon, dizartri ve zayıf dil gelişimi gözlenebilir (21).

Tedavi

Miyoklonik-astatik epilepsi tedavisinde ketojenik diyet özellikle dirençli olgularda oldukça etkilidir. Valproik asit ile lamotrijin veya topiramat'ın birlikte verilmesi önemli tedavi seçenekleridir (123). Miyoklonik nöbetleri arttırdığı bilinen karbamazepin, fenitoin ve vigabatrin kontrendikedir. Miyoklonik-astatik SE'de intravenöz benzodiazepinler etkindir fakat nadiren tonik SE'yi prespite edebilirler.

2.6.7. Panayiotopoulos sendromu

Panayiotopoulos sendromu açıkça tanımlanmış bir sendrom olup benign çocukluk çağı santrotemporal dikenli epilepsisinden sonra çocukluk çağının en sık görülen fokal epileptik sendromudur.

Demografik bilgiler

Olguların %76'sı ilk nöbetini 3-6 yaş arasında (pik; 4-5 yaş) geçirir. Erkek ve kızlar eşit oranda etkilenir. 3-6 yaş arası bir ya da daha fazla non-febril nöbet geçiren çocuklar arasındaki prevalansı: %13, 1-15 yaş arası çocuklar arasındaki prevalansı ise %6'dır. Genel popülasyonda ise 1000 çocuktan 2 ya da 3'ü etkilenmiştir (21).

Klinik bulgular

Nöbetlerin üçte ikisi yalnızca uyurken ortaya çıkar. Uyanırken ortaya çıktığında nöbetlere solukluk, ajitasyon, burun akıntısı ve kusma eşlik edebilir (124).

İktal kusma, diğer epilepsi türlerinde sık görülen bir semptom olmamakla birlikte panayiotopoulos sendromu olgularının yaklaşık %80'inde gözlenir. Solukluk ise eşlik eden en sık otonomik manifestasyondur.

Gözlerde deviasyon da iktal kusma gibi sık olup gene olguların yaklaşık %80'inde görülür ve sıklıkla başın aynı yöne deviasyonu eşlik eder.

Bilinç; nöbet başlangıcında açık olsa da olguların %80-90'ında nöbet ilerledikçe bozulur. Nöbet başlangıcında ya da kusma ve göz deviasyonunu takiben olguların %25-30'unda tek taraflı klonik ya da tonik-klonik nöbetler gözlenir. Sekonder generalize tonik-klonik nöbetler sıklıkla fokal motor manifestasyonlar ile başlayan nöbetleri takip eder. Bir olgu serisinde bu oran yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir (125). Olguların %30'unda ise Non-konvülf SE gözlenebilir (125). Migren benzeri baş ağrısı, inkontinans ve senkop da daha az sıklıkla gözlenen semptomlardır.

Etyoloji

Panayiotopoulos sendromu tanılı çocuklarda febril nöbet sıklığı %16-45 arasında bildirilmektedir (126). Olguların %30'unda ailede epilepsi öyküsü vardır (127). Olgularda rölandik nöbetlerin ve sentro-temporal dikenlerin bulunması ya da kardeşlerde rölandik epilepsi

ya da panayiotopoulos sendromunun olması bu iki sendrom arasında genetik bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (128). Yakın zamanda panayiotopoulos sendromlu olgularda SCN1A geninde mutasyon bildirilmiştir. SCN1A geninde mutasyon bildirilen olgularda nöbetler çok erken başlangıçlı olup aktif nöbet süresi daha uzun sürmektedir (129). SCN1A genindeki mutasyonun daha ağır klinik fenotipe neden olduğu düşünülmektedir.

Tanı

Nörolojik değerlendirme, mental durum ve MRG bulguları sıklıkla normaldir. Kusmaları sebat ederse olgular birçok teste maruz kalsa da genellikle normal sonuçlanır. En kullanışlı tanısal test ise EEG'dir.

EEG

İnteriktal EEG değişkenlik göstermekte olup sıklıkla oksipital odakların yanısıra ekstraoksipital yerleşimli, multifokal yüksek amplitüdlü diken/keskin yavaş dalga aktivitelerine rastlanmaktadır. Olguların üçte ikisinde en az bir EEG kaydında oksipital bölgede diken dalga aktivitesi izlenirken yaklaşık %20 olguda oksipital bölgede hiç diken dalga aktivitesi görülmeyebilir.

Olguların bir kısmında (%9) uyanıklık EEG incelemelerinde epileptojenik odak bulunmayabilir. Uyku sırasında ise epileptik aktivitelerin sıklığında ve lokalizasyonlarında artış gözlenmektedir (126,130,131,132).

Uyku kayıtlarının normal olması son derece nadirdir (127). Aynı hastanın farklı zamanlardaki EEG'lerinde farklı bulgular görülmekte olup epileptik odaklar yaşa bağlı olarak zaman içinde sıklıkla yer değiştirmektedir (132). İktal EEG'de düşük amplitüdlü diken dalgalar da içeren ritmik teta ve çoğunlukla delta aktivitesi izlenir. Nöbetlerin oksipital bölgeden başladığı bildirilmekle beraber frontal bölge kaynaklı nöbetler de tanımlanmıştır (132,133).

Ayırıcı tanı

Panayiotopoulos sendromu tanısı koymak gerek karakteristik nöbet semiyolojisinin olması gerek semptomların interiktal EEG bulguları ile desteklenmesi sebepleri ile nispeten kolaydır. Yine de bazen iktal kusma nöbetin bir komponenti olarak değerlendirilmeyip ön planda ensefalit, atipik migren, kardiyojenik senkop, gastroeneterit ya da ilaç intoksikasyonu gibi tanılar düşünülebilmektedir (21).

Prognoz

Uzun süreli nöbetlerin ve SE tablosunun sık görülmesine rağmen panayiotopoulos sendromu benign bir epileptik sendromdur. Olguların üçte birinde sadece tek bir nöbet görülmektedir ve çoğunun izleminde iki ya da daha az sayıda nöbet izlenmektedir. Nöbetler başlangıcından sonraki 1-2 yıl içinde sonlanırlar (127,130).

Tedavi

Panayiotopoulos sendromu tanılı olguların üçte birinde tek nöbet görüldüğünden, nöbet kısa ya da uzun süreli olsa da birçok yazar AEİ kullanımını önermemektedir (126,130). Bazı yazarlar ise uzun süren ilk nöbet sonrasında karbamazepin veya valproik asit ile tedavinin başlanmasını önermektedir (127). Sonuç olarak iyi prognozlu bir tablo olan bu sendromda tedaviye başlayıp başlamama kararı hasta özelinde ve aile ile birlikte alınmalıdır.

2.6.8. Non-progresif hastalıklarda miyoklonik ensefalopati

Non-progresif hastalıklarda miyoklonik ensefalopati; sabit, ilerlemeyen bir ensefalopati tablosu ve rekküren, uzun süren, düzensiz, atipik miyoklonik-absans SE epizotları ile karakterizedir (134,135,136).

Demografik bilgiler

Başlangıç yaşı 1 gün-5 yaş arası olup 1 yaşta pik yapar. Kız cinsiyette iki kat daha sık görülür. İnsidans ve prevelans bilinmemekle beraber ağır çocukluk çağı epilepsisi olgularından seçili popülasyonda %0,5-1 arası oranda görülmektedir (21).

Klinik bulgular

Tüm hastalarda şiddetli aksiyel hipotoni, ataksi, sürekli olan jerkler, tremor ve şiddetli kognitif bozukluk ile karakterize ilerleyici olmayan bir ensefalopatiye bağlı nörolojik defisitler bulunur.

Tanımlayıcı nöbet manifestasyonu, miyoklonik jerkler ve absans içeren tekrarlayıcı ve uzun süren atipik ve subtile miyoklonik SE'dir. Göz kapağının, yüz kasları ve ekstremiteler kaslarının miyoklonik jerkleri sıklıkla düzensiz ve asenkron olsa da absans esnasında daha ritmik ve senkronize olurlar. Sıklıkla sinsi gidişli olup bebeklerde kendini sadece apati ve ataksi ile gösterebilir. Miyoklonik SE ilk nöbet manifestasyonu olabilir. Diğer olgularda başlangıç nöbetleri fokal motor, miyoklonik absans, masif miyokloniler ve çok daha nadir olarak generalize ya da unilateral klonik nöbetler şeklinde olabilir fakat tonik nöbetler gözlenmez (21).

Etyoloji

Olguların yarısında kromozomal anomali olup genelde Angelman sendromu ya da 4p sendromudur. Olguların yaklaşık %20'sinde prenatal beyin iskemisi ya da kortikal gelişim malformasyonu öyküsü vardır. Geriye kalan olgularda etyoloji bilinmemektedir. Olguların beşte birinde epileptik nöbetlere dair aile öyküsü bulunmaktadır.

Non-ketotik hiperglisinemi gibi bazı metabolik hastalıklarda da benzer elektroklinik bulgular görülebilmektedir (21).

Tanı

Farklı etyolojik nedenler olabileceği gerekçesi ile bu olgulara MRG, kromozom analizi ve metabolik tarama yapılmalıdır. Nöbetler video-EEG ile konfirme edilmelidir.

EEG

İnteriktal EEG'de; yavaş dalga ve dikenlerin sık fokal ya da multifokal anormallikleri ile diffüz yavaşlama görülür. İktal EEG'de diffüz yavaş diken ve dalgaların devamlı kısa süreli patlamaları görülür (21).

Ayırıcı tanı

Bu olguların ağır kognitif disfonksiyonları ve süreklilik arz eden anormal hareketleri sebebi ile miyoklonik SE'yi poligrafik ya da video EEG kayıtları olmadan tanımak sıklıkla zordur. Non-progresif ensefalopati tanısı için benzer nöbetlerle prezente olabilen progresif hastalıkları ekarte etmek gerekir.

Prognoz

Başlangıçta sadece hipoton görünen olgular için bile prognoz kötüdür. Baştaki hipotoni ilerleyerek kötüleşir ve ağır nörolojik defisitler ortaya çıkar. Artan yaş ile miyoklonik SE bulguları hafifler fakat olguların çok azı nispeten normal duruma ulaşabilir (21).

Tedavi

Miyoklonik SE'nin benzodiazepinlerle durdurulabilmesi sıklıkla geçici olsa da global gelişme ile ilişkilidir. Özellikle kromozom anomalili olgularda valproik asitin klobazam ya da etosüksimid ile kombine kullanımı etkindir fakat yine de çoğunda ACTH kullanımı gerekli olur (21).

2.6.9. Febril nöbet epilepsi artı (Epilepsy with febrile seizures plus; EFS+)

Febril nöbet artı; klasik febril nöbetlerden farklı olarak daha erken (6 ay daha erken) başlayan nöbetleri ifade eden bir terimdir. Sıklıkla çok sayıdadır ve 5 yaştan sonraya kadar sürer. Genelde çocukluk çağının ortalarında, ortalama ise 11 yaşta nöbetler sonlanır (21).

Demografik bilgiler

Aynı aileden olsalar dahi olgular arası başlangıç yaşı geniş dağılım farkı göstermekle birlikte 1ay ile çocukluk çağındaki herhangi yaş arasındadır. Kural olarak febril nöbetler klasik febril nöbetlerden 6 ay erken başlar. Cinsiyet farkı gözetmez. Prevelans bilinmemektedir (21).

Klinik bulgular

EFS+ sendromu heterojen klinik fenotiplerle karakterizedir. Tipik klinik fenotip klasik febril nöbetler ve sendroma özgü febril nöbetlerin kombinasyonu olup olguların %75'inde tek başlarına görülürler. Diğer olgularda ise (a) kısa non-febril generalize nöbetler, (b) absans, miyoklonik jerkler, tonik nöbetler ve miyoklonik-astatik nöbetler gibi diğer generalize nöbetler ve (c) esas olarak frontal ya da temporal lobtan kaynaklanan fokal nöbetler ile birlikte görülürler (21,137).

Etyoloji

EFS+ heterojen bir şekilde kalıtılan genetik bir sendromdur fakat genelde inkomplet penetrans ile otozomal dominant kalıtılır (138). EFS+ için tanımlanmış iki farklı lokus bulunmaktadır; kromozom 19q ve kromozom 2q. SCN1A, SCN1B, SCN2A ve GABR2 genlerinde mutasyon saptanmıştır (139).

Tanı

Beyin MRG normaldir. EEG bulguları farklılık gösterir ve klinik fenotipe bağlıdır (140). En sık EEG anormalligi; seyrek ve kısa generalize çoklu diken dalga deşarjları ya da generalize diken yavaş dalga deşarjlarıdır. Fokal nöbet geçiren olguların EEG'lerinde özellikle frontal ve temporal bölgelerde lokalize fokal keskin dalgalar gözlenir (139).

Ayırıcı tanı

Asıl soru, geçirilen ilk febril nöbetin klasik bir febril nöbet mi ya da FS+ mı olduğudur. Fakat bunun ayırımı sıklıkla güçtür. Ancak en az iki febril nöbetin yaşı klasik febril nöbet yaşına uymaz ise (6 ay-5 yaş) tanı kesin olarak FS+'dır.

EFS+ sendromunun ayırt edici özellikleri; febril nöbetlerin 5 yaşından sonra persiste etmesi, non-febril nöbetlerin eşlik etmesi ve aile öyküsüdür.

Absans nöbetler kısa ve hafif olmaları ile çocukluk çağıının ağır absansı ve juvenil absans epilepsisinden ayrılır.

Prognoz

Tüm EFS+ sendromu olguları başlangıçta kendi kendini sınırlayan benign bir tablodur (138,141). Non-febril nöbetler hastaların dörtte birinde ortaya çıkarlar. Sık değildirler ve çocukluk çağıının ortasında, ortalama 11 yaş civarı sonlanırlar. Fakat bu iyi prognoz tanımları; EFS+ içine Dravet sendromu ve Doose sendromu dahil edildiğinden beri tekrar gözden geçirilmelidir.

Tedavi

Tekrarlayan klasik febril nöbetler veya sendroma özgü febril nöbetler varlığında profilaktik tedavi gerekebilir. Fenotip olarak ortaya çıkan diğer epilepsi tiplerinde de klinik tabloya uygun tedavi planlanmalıdır.

2.7. Çocukluk çağı döneminde ve adölesan çağda görülen epilepsi ve epileptik sendromlar

2.7.1. Diyaleptik Nöbetler (gözlerini dikerek bakma (durağan bakış) nöbetleri)

Durağan bakış nöbetleri absans ve kompleks parsiyel epilepsinin özelliğidir. Bunlar çoğunlukla ayırt edilebilir; absans kısadır (5-15 saniye) ve hemen ardından çocuk kendini normal hisseder, kompleks parsiyel nöbetler ise genelde 1 dakikadan uzun sürerler ve posiktal yorgunluk sık görülür. Bu iki tablonun EEG incelemeleri ve tedaviye yanıtları oldukça farklıdır. Bu sebeple uygun tedavinin temeli tedaviye başlamadan önce kesin tanının konmasıdır.

Absans nöbetleri 4 epileptik sendromda görülür (a) *çocukluk çağı absans epilepsisi*, (b) *gençlik çağı (juvenil) absans epilepsisi*, (c) *gençlik çağı (juvenil) miyoklonik epilepsisi* (JME) ve (d) *uyanma sırasında görülen grand mal epilepsi*. Bu 4 sendromun tümü otozomal dominant karakter olarak geçen genetik bozukluklardır. Fenotiplerde oldukça büyük örtüşme bulunur. En önemli ayırım başlangıç yaşıdır (110).

2.7.1.1. Çocukluk çağı ve gençlik çağı (jüvenil) absans epilepsisi

Çocukluk çağı absans epilepsisi 6 ile 8 yaşları arasında, gençlik çağı absans epilepsisi 10 ile 16 yaşları arasında başlar. Biri diğerinin sürekli ve aralıksız bir bütünü olabilir. Jüvenil formda eşlik eden generalize tonik-klonik nöbetler daha sık olur ve nöbetlerin erişkin dönemde de sürmesi daha olasıdır. Absans tedavisi sırasında generalize tonik-klonik veya miyoklonik nöbetlerin ortaya çıkması, nöbetlerde iyileşme olmadığını ve JME'ye doğru ilerleme olduğunu önceden bildirir.

Klinik özellikler

Absans epilepsili çocukların ailelerinde epilepsi sıklığı %15-%40'dır. Monozigotik ikizlerde aynı anda ortaya çıkma, nöbetler için %75 ve tipik EEG anormallikleri için %85'tir.

Etkilenen çocuklar bunun dışında sağlıklıdır. Tipik ataklar 5-10 saniye sürer ve günde 100 keze dek olur. Çocuk süren eylemini durdurur, gözlerini dikerek, ara sıra göz kapaklarının ritmik hareketleri ile birlikte, boş boş bakar ve sonra kaldığı yerden devam eder. Aura ve postiktal konfüzyon hiçbir zaman olmaz. Daha uzun nöbetler 1 dakika sürebilir ve yalnız gözlemlerle kompleks parsiyel nöbetlerden ayırt edilemezler. Eşlik eden durumlar miyoklonus, hipotoni ya da hipertoni, elbiseleri çekiştirme, başı çevirme ve gözlerin konjuge hareketleri olabilir. Ara sıra, uzamış, peş peşe ortaya çıkan absans nöbetleri çocuklar ve erişkinlerde konfüzyon durumuna neden olur. Bunlar çoğu kez acil servise gitmeyi gerektirir.

Absans nöbetleri olan çocukların yaklaşık olarak %50'sinde en az bir generalize tonik-klonik nöbet olur. Absans atakları aylar ya da yıllar süresince tanı konmadan olmuş olsa bile, hastaların birçoğu generalize tonik-klonik nöbet nedeniyle ilk kez tıbbi bakım için gelirler. Tedavisi yapılmamış bir çocukta generalize tonik-klonik bir nöbetin olması tanıyı, prognozu veya tedavi planını değiştirmez.

Tanı

EEG bulgusu, bu hastalığın özel belirtisidir. Klinik nöbetle aynı zamanda olan bilateral eş zamanlı ve simetrik 3Hz'lik diken-dalga komplekslerinin ani deşarjları görülür. Deşarj amplitüdünün en yüksek olduğu yer frontosantral bölgelerdir. Deşarj 3Hz'lik bir frekansla başlamasına rağmen bitmeye doğru 2 Hz'e yavaşlayabilir. Hiperventilasyon genellikle deşarjı provake eder. İnteriktal EEG'ler genellikle normaldir; ancak anormal olduğunda, tipik özellikler fokal veya multifokal diken deşarjları veya generalize yavaşlamadır. Nöbetler arasında EEG anormallikleri olan çocuklarda mental gerilik veya gelişme geriliğinin olması daha olasıdır.

EEG'nin yineleyen örneği kalıplaşmış olmasına karşın, içerikte çoklu diken-dalga deşarjları biçiminde olan değişiklikler de onaylanabilir. Uyku sırasında, deşarjlar çoğu kez kalıplaşmış örneklerini yitirirler ve biçim ve yineleme sayısı yönünden polimorfik olurlar; gene de generalize olarak kalırlar. Klinik bulgular ile EEG bulguları arasında bir ilişki kurulduğunda, altta yatan bir hastalığın aranması gereksizdir. Absans epilepsi ile JME arasındaki ayırım başlangıç yaşı ve miyoklonik nöbetlerin bulunmamasıdır.

Tedavi

Etosüksimid veya valproik asit, çocukların %80'inde nöbetleri bütünüyle durdurmayı sağlayarak absans tedavisinde eşit derecede etkindir. Eğer hiçbir ilaç tek başına nöbet denetimini sağlamaz ise onları daha düşük dozlarda kombine kullanmak ya da yerine başka bir ilaç vermek gerekecektir. Lamotrijin ve levetirasetam etkindir. Tedavi başarılı ise EEG normalleşir ve EEG'yi tekrarlamak nöbetsiz durumu doğrulamak amacıyla yararlıdır. Karbamazepin, fenitoin nöbetleri şiddetlendirebilir ve absans statusuna neden olabilir (110).

2.7.1.2. Kompleks parsiyel nöbetler

Kompleks parsiyel nöbetler en sık temporal lob kaynaklıdır; ancak frontal veya parietal loblardan da ortaya çıkabilirler ve altta yatan bir fokal bozukluğun belirtisi olabilirler.

Klinik özellikler

Kompleks parsiyel nöbetler ya kendiliğinden olur ya da uykuyla etkin duruma gelirler. Çoğu 1 ile 2 dakika ve seyrek olarak da 30 saniyeden kısa sürer. Olguların %30'undan daha azında aura görülür. Nöbetin ilk özelliği gözlerini dikerek bakma, otomatik davranış, bir veya iki kolun tonik ekstansiyonu veya vücut tonusunun kaybı olabilir. Durağan bakışa yüz ifadesinde bir değişiklik eşlik eder ve bunu otomatizmalar izler. Bu otomatizmalar; yüz buruşturma ve parmakların el yordamıyla arama hareketlerinden yürüme, koşma ve kısıtlamaya karşı direnmeye dek değişir. Nöbet postiktal bir konfüzyon, dezoriyantasyon veya letarji dönemi ile sonlanır. Ara sıra geçici afazi bulunur. Çocuk tedavi edilmez ise veya tedavisi aniden kesilir ise sekonder generalizasyon olması olasıdır.

Parsiyel kompleks SE bilinç bozukluğu, birbirini izleyen durağan bakış, anormal göz hareketleri ve otomatizmaların sürekli tekrarlanmasıyla tanımlanan nadir bir olaydır. Bu çocuklar acil servise konfüzyon veya deliryum durumlarında ulaşabilirler (110).

Tanı

Kompleks parsiyel nöbetlerin etyolojisi heterojendir ve çoğu kez bir neden belirlenemez. Kontrast tutan MRG tüm olgularda gerekli olan bir incelemedir. Düşük dereceli bir gliyomu veya displaziyi gösteren bir dokuyu özellikle migrasyon bozukluklarını ortaya çıkarabilir.

Uyku ve uyanık EEG çekilmesi gerekir. Hiperventilasyon ve ışık ile uyarma harekete geçirme yöntemleri olarak yararlı değildir. İnteriktal dönemde tek bir EEG sonuçları normal olabilir; ancak tekrarlayan EEG'ler genellikle frontal veya temporal lobda bir diken veya bir yavaş dalga odağını ya da multifokal anormallikleri gösterir. Nöbet boyunca, korteksin ilgili alanında tekrarlayan fokal diken deşarjları olur ve bunlar diken-yavaş dalga komplekslerine, daha sonra da nöbetler sonlanırken amplitüdün düşmesi ile birlikte yavaş dalgalara dönüşürler (110).

Tedavi

Karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin ve valproik asit nöbetin denetimi açısından etkindir. Birinin ya da diğerinin seçimindeki temel düşünce maliyet, yan etkiler ve doz çizelgesidir. Topiramet ve levetirasetam, nöbetlerinin denetimi güç olan çocuklarda ekleme tedavisi olarak yararlıdır. Nöbetler ilaçlara karşı dirençli olduğunda, temporal lob cerrahisi düşünülebilir (110).

2.7.2. Parsiyel Nöbetler

Çocukluk çağının benign parsiyel epilepsileri çocuklardaki parsiyel nöbetlerin en sık görülen nedenidir. Benign santrotemporal (rölandik) epilepsi ve benign oksipital epilepsi en sık görülen türlerdir. Çeşitli benign parsiyel epilepsi sendromları aynı yaşlarda başlar ve sonlanırlar, benzer bir gidiş gösterirler ve aynı ailenin bireylerinde olurlar. Bunların aynı genetik bozukluğun değişik fenotipik ekspresyonları olması olası görünmektedir (110).

Fokal, multifokal ya da generalize olabilen parsiyel nöbetler ayrıca altta yatan hastalıklara sekonder olurlar. Nöronal migrasyon bozuklukları ve gliyomlar çoğunlukla tedaviye dirençli parsiyel nöbetlere neden olurlar (142). Nörosistiserveks; Meksika ve Orta Amerika'da önemli bir nedendir ve Amerika Birleşik Devletleri'nin güneybatısında daha sık görülmeye başlamıştır (143). Tedaviye dirençli fokal nöbetleri ya da yeni veya ilerleyen bir nörolojik bulgusu olan tüm çocuklarda MRG önerilir. Birçoğu cerrahi tedavi için aday olabilirler.

Korteksten kaynaklanan her nöbet beyin sapı içine uzanarak deşarj olabilir ve generalize tonik-klonik nöbete neden olabilir (sekonder generalizasyon). Deşarj birkaç saniye sınırlanırsa, hasta bilincini kaybetmeden önce fokal bir nöbet ya da aura geçirir. Çoğu kez sekonder generalizasyon öylesine hızlı olur ki ilk belirti tonik-klonik bir nöbetir. Bu gibi durumlarda nöbetin kortikal kaynağı EEG’de saptanabilir. Bununla birlikte, basit parsiyel bir nöbet sırasında normal EEG bulguları sık görülür ve bu durum bu tanıyı dışlamaz (110).

2.7.3. Edinsel epileptiform afazi (Landau-Kleffner Sendromu)

Çocuklarda EEG’deki epileptiform etkinlik ile ilişkili edinsel afaziye Landau-Kleffner sendromu denir. Bu sendrom işitme işlevinin bir bozukluğu gibi görünmektedir. Ara sıra olan temporal lob tümörleri ile ilişkili olgular dışında nedeni bilinmemektedir.

Klinik özellikler

Başlangıç yaşı 2 ile 11 yaşları arasındadır ve %75’i 3 ile 10 yaşları arasında başlar. İlk belirti afazi veya epilepsi olabilir. Afazinin başlangıç özelliği işitme organları sağlam olduğu halde, işittiği sözleri tanıma yeteneğinin kaybolmasıdır (işitsel sözel agnozi). Çocuk konuşmayı anlamakta güçlük çeker ve konuşmayı keser, otistik davranışlar belirir. Generalize tonik-klonik, parsiyel veya miyoklonik nöbetleri içeren çeşitli nöbet tipleri bulunur (144). Aşırı hareketlilik ve kişilik değişikliği etkilenen olguların yarısında bulunur ve büyük olasılıkla afaziden kaynaklanır. Kognitif yetenekler etkilenmez ve nörolojik inceleme bunun dışında normaldir. Eğer sendrom 7 yaşından önce başlarsa, konuşma yeteneğinin kazanılması daha olasıdır. Nöbetler genellikle 10 yaşından önce ve daima 15 yaşından önce sonlanır (110).

Tanı

Edinsel epileptiform afazi, adının da belirttiği gibi, tanı belirtilerinin başlamasından önce, olgularda normal konuşma ve bilişsel gelişmenin ve normal işitmenin bulunmasını gerektirdiği için, otizm ve işitme kaybından ayrılır. EEG’de temporal ve parietal loblarda eğilim gösteren multifokal kortikal diken deşarjları görülür. Olguların %88’inde tutulum bilateralidir. İntravenöz diazepam enjeksiyonu geçici olarak EEG’yi normale döndürebilir ve konuşmayı düzeltebilir; ancak bu, afaziye epileptiform aktivitenin neden olduğu izlenimini uyandırmamalıdır. Bunun yerine, her iki özellik altta yatan bir beyin bozukluğunu yansıtır. Bu bozukluğun olduğu her çocuk, seyrek de olsa, bir temporal lob tümörü olasılığını ortadan kaldırmak için beyin MRG incelemesini gerektirir (110).

Tedavi

Karbamazepin ve fenitoin gibi geleneksel AEİ'ler, genellikle nöbetleri durdururlar; ancak konuşmayı düzeltmezler. Kortikosteroid tedavisi özellikle erken dönemde EEG bulgularını normale döndürebilir; afazi ve nöbetlerin uzun süreli azalmasını sağlayabilir.

2.7.4. Edinsel epileptiform operkülüm sendromu

Bu sendrom ve *otozomal dominant röladik epilepsi* ve *konusma apraksisi* büyük olasılıkla aynı durumlardır (145).

Klinik özellikler

Başlangıç 10 yaşından öncedir. Başlıca ağız ve yüzü etkileyen, gece ortaya çıkan kısa süreli nöbetler olur; bununla birlikte sekonder generalizasyon olabilir. Dil işlevinde güçlük (ağız ile ilgili afazi), karmaşık yüz hareketlerini başlatamama (mum söndürme gibi), konuşma disfazisi ve salyanın akması nöbetlerin başlaması ile eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Bilişsel işlev bozukluğu birlikte bulunur. Genetik geçiş otozomal dominant kalıtım ile olur (110).

Tanı

EEG; yavaş dalga uykusu sırasında santrotemporal deşarjları veya SE'yi gösterir.

Tedavi

Disfazi AEİ'lere yanıt vermez (110).

2.7.5. Gece olan otozomal dominant frontal lob epilepsisi

Uyku esnasında anormal davranışlar ve motor hareketler bu epilepsi sendromunun özellikleridir: çoğu kez bir uyku bozukluğu veya psikiyatrik bozukluk gibi yanlış tanı konur (146). Anormal gen 20q13.2-q13.3'te yer alır. Genetik geçişi yaklaşık olarak %70 gen etkiniliği ile otozomal dominant bir karakterde olduğu gibidir (110).

Klinik özellikler

Nöbetler çocukluk çağında başlar ve çoğunlukla erişkin dönemde de sürer. Pek çok atak uyuklarken veya uykuya dalarken olur. Bir gecede her biri 1 dakikadan daha kısa süren, 4 ile 11 arasında nöbetten oluşan kümeler görülür. Kişiyi uyandıran soluk soluğa söylenme veya homurdanma sık görülür. Diğer auralar; özel duyuusal algılamaları, psişik olayları (örneğin; korku, tedirginlik), titreme ve solunum güçlüğü içerir. Bunu, yatakta dönüp durma ya da

tonik kasılma ve bunlarla birleştirilmiş klonik atımlar izler. Gözler açıktır ve kişi ne olduğunu anlar; birçoğu doğrulur ve bir yatak bölümünü tutmaya çalışır.

Tanı

Aile öyküsü tanı için önemlidir; birçok aile üyeleri kendi ataklarının nöbet olduğunu anlamayabilir veya böyle anormal belirtiler gösterdiklerini başkalarının bilmesini istemeyebilirler. İnteriktal EEG genellikle normaldir ve olayı yakalamak için çoğunlukla eş zamanlı video-EEG gerekir. Bu inceleme generalize deşarjları gösterir. Çoğu kez, hareketin oluşturduğu bozukluk ilk iktal EEG'yi gizler. Uyanıkken nöbetleri olan ve ailede epilepsi öyküsü olmayan çocuklarda bütünleyici duysal-motor nöbetler olabilir.

Tedavi

Karbamazepin nöbetlerin önlenmesinde genellikle etkindir (110).

2.7.6. Çocukluk çağıının benign oksipital epilepsisi

Genetik geçiş otozomal dominant kalıtımla olur. Benign rölandik epilepsinin bir fenotipik varyasyonu olabilir (147).

Klinik özellikler

Başlangıç yaşı genellikle 4 ile 8 yaşları arasındadır. Hastaların üçte birinin ailesinde, çoğunlukla benign rölandik epilepsi olmak üzere, bir epilepsi öyküsü bulunur. İlk nöbet belirtisi (a) genellikle yanıp sönen ışıklar veya noktalar biçiminde görsel sanrılar (b) körlük, hemianopsi veya gözde belli bir bozukluk olmadan görme yeteneğinin bütünüyle kaybolması (amaroz); (c) mikropsi, makropsi veya cisimlerin çarpık algılanması (metamorfopsi) gibi görsel yanılsamalar veya (d) 12 saat boyunca süren bilinç kaybı olabilir. Aynı anda birden daha çok özellik görülebilir. Görsel aurayı unilateral klonik nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler veya generalize tonik-klonik nöbetler izler. Ardından çocukta migrene benzer baş ağrıları ve bulantı olabilir. Ataklar çocuk uyanıkken veya uykudayken, en sık olarak da uyanıklıktan uykuya geçerken olur. Işıkla uyarma veya video oyunlarını oynama nöbetleri uyurabilir (110).

Tanı

Nörolojik inceleme, BT ve MRG sonuçları normaldir. İnteriktal EEG unilateral ya da bilateral yüksek amplitüdlü, 1,5-2,5 Hz sıklığında oksipital diken dalga deşarjlarını gösterir. Göz açılması deşarjları artırır; hafif uyku ise engeller.

İktal kusma ile ilişkili olan epilepsi (Panayiotopoulos sendromu) benign oksipital epilepsinin değişik bir türüdür (148). Nöbetler uyku sırasında olur ve kusma, göz kayması, konuşmanın durması ve vücudun yarısında oluşan nöbetler tipiktir.

Tedavi

Çocukluk çağıının diğer benign epilepsilerinden farklı olarak bu olgularda nöbetler çok daha sık gözlenir. Bu sebepten de karbamazepin ile medikal tedavi zorunlu hale gelmektedir (149,150). Tedavi edilmeyen olgularda ise sekonder generalize tonik klonik nöbetler muhtemelen kaçınılmaz olur (21).

2.7.7. Çocukluk çağıının santrotemporal dikenli benign epilepsisi

Benign rölandik epilepsi çocukluk çağıının santrotemporal dikenli benign epilepsisinin öteki adıdır (144). Geçiş otozomal dominant kalıtım ile olur. Yakın akrabaların %40'ında febril nöbet veya epilepsi öyküsü bulunur (110).

Klinik Özellikler

Başlangıç yaşı 3 ile 13 yaşları arasındadır ve 7-8 yaşında pik yapar. Nöbetler çoğunlukla 14 yaşından önce kendiliğinden durur. İlaç tedavisi olmadan bile hastaların %10'u yalnız bir kez nöbet geçirir. %70'inde nöbetler seyrek olur ve yalnızca %20'sinde nöbetler siktir (110).

Tipik nöbet çocuğu uykudan uyandırır. Ağzın bir yanında parestezi gelişir ve ardından yüz, ağız ve farengste olan seğirmeler olur; bu durum konuşmanın durması ve ağızdan salya akması ile sonuçlanır. Bilinç korunur. Nöbet 1 veya 2 dakika boyunca sürer. Gündüz olan nöbetler generalize olmaz; ancak 5 yaşından daha küçük olan çocuklarda gece olan nöbetler çoğu kez kola yayılırlar veya generalize tonik-klonik bir nöbete dönüşürler (110).

Tanı

Bir çocuğu gece olan ilk generalize tonik-klonik nöbeti açısından değerlendirirken anne ve babalara çocuğun ağız biçiminin değişip değişmediği sorulmalı. Yanıt müspet ise çocukta büyük olasılıkla çocukluk çağıının santrotemporal dikenli benign epilepsisi bulunur.

Nörolojik inceleme ve beyin görüntüleme sonuçları normaldir. İnteriktal EEG santral veya santrotemporal bölgelerde unilateral veya bilateral diken deşarjlarını gösterir. Dikenler tipik olarak yüksek voltajlıdır ve uykulu olma veya uyku ile etkinleştirilir. Diken deşarjların sıklığı daha sonraki gidişle ilinti göstermez. Tipik klinik nöbetleri ve EEG anormallikleri olan çocuklarda nörolojik görüntülemeye gerek yoktur. Atipik özellikleri veya bastırılması güç

nöbetleri olan çocuklarda düşük dereceli bir gliyom olma olasılığını ortada kaldırmak için MRG yapılmalıdır (110).

Tedavi

Özellikle seyrek oluyolar ise, hafif ya da noktürnal özellik gösteriyorlar ise rölandik nöbetler tedavi ihtiyacı göstermezler (21). Sık nöbet geçiren, sekonder generalize tonik-klonik nöbet geçiren ya da herhangi komorbid durumu olan olgularda sıklıkla AEİ gereklidir (151). Ampirik olarak karbamazepin tercih edilecek AEİ'dir. Son çalışmalar levetirasetamın da ileri derecede etkin olduğunu göstermiştir (152,153,154).

2.7.8. Epilepsia parsialis continua (Kesintisiz olarak süren parsiyel epilepsi)

Kendiliğinden durmayan fokal motor nöbetler *epilepsia partialis continua* olarak adlandırılır. Bu kaygı verici bir belirtidir ve genellikle altta yatan bir beyin bozukluğuna işaret eder. Olası nedenler; infarktüs, kanama ve inflamasyondur. AEİ'lere yanıt altta yatan nedene bağlıdır (110).

2.7.9. Hemikonvülziyonlar ve hemipleji sendromu (Rasmussen sendromu)

Rasmussen sendromu iyi anlaşılmamıştır. Başlangıçta fokal viral ensefalitin bir biçimi olarak tanımlanmasına karşın, enfeksiyon ile ilgili bir etyoloji saptanmamıştır.

Klinik Özellikler

Fokal atımlar çoğunlukla vücudun bir bölümünde ve genellikle de yüzün bir yanında veya bir elde başlar ve sonra komşu bölümlere yayılır. Gövde kasları seyrek olarak etkilenir. Nöbetlerin sıklığı ve şiddeti başlangıçta değişir; bununla birlikte sonra daha düzenli bir duruma gelirler ve uykuda sürerler. İlk belirtiden başlayarak 4 ayda tüm hastalarda dirençli motor nöbetler bulunur (155). Bu nöbetler önce vücudun bir yanındaki her iki ekstremitayı daha sonra öteki yandaki ekstremitayı etkileyecek biçimde ilerler. İlerleyici hemipleji ortaya çıkar ve nöbetler durduktan sonra da değişmeden kalır (110).

Tanı

EEG korteksin bir bölümünden kaynaklanan, korteksin komşu alanlarına ve öteki yanda yansıyan bir odağa yayılan sürekli diken deşarjları gösterir. Sekonder generalizasyon olabilir. MRG her olguda yapılması gereken bir incelemedir. İlk görüntüleme incelemelerinin sonuçları genellikle normaldir; ancak 6 ay sonra yinelenen incelemeler aynı taraftaki ventrikülün genişlemesi ile birlikte hemisferin atrofisini gösterir.

Tedavi

Geleneksel AEİ'ler nöbetleri durdurmakta etkin değildir ve ilerleyici hemipleji kuraldır. Kimi yazarlar immunsupresif tedaviyi kimileri antiviral tedaviyi önerirler (156). Bu tıbbi yaklaşımlar nadiren başarılıdır. Bu olgularda erken hemisferektomi de uygulanabilir (157).

2.8. Epilepside non-medikal tedavi yöntemleri

2.8.1. Ketojenik diyet

Geniş gözlemsel çalışmalar, bazı prospektif ve randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki ketojenik diyet; ilaca dirençli epilepsisi olan çocuk ve infantlarda nispeten güvenli ve etkindir. (158)

Çoğunlukla %60 orta zincirli trigliseritler, %11 uzun zincirli doymuş yağ asitleri, %10 protein ve %9 karbonhidrattan oluşan bir diyet kullanılır. En önemli yan etkileri karın ağrısı ve ishaldir (159).

2.8.2. Vagal sinir stimülasyonu

Vagal sinir stimülasyonu; yetişkinleri ve 12 yaşından büyük adölesanların AEİ'lere dirençli fokal nöbetlerinin tedavisinde invazif bir non-medikal yöntem olarak lisans almıştır (160,161,162,163,164).

Bu yöntem göğüs kafesine yerleştirilen bir jeneratörden sol servikal vagus sinirine bir tünelle giden sarmal elektrotlar yolu ile programlanmış bir uyarıyı kullanır. En önemli yan etkiler; ses değişikliği veya ses kısıklığıdır (110).

Genel olarak; olguların üçte birinde nöbet sıklığında %50'den fazla azalma gözlenir (fakat nöbetlerin tamamen durması ileri derecede nadirdir), üçte birinde %30-50 arası azalma gözlenir ve üçte birinde ise tedaviye yanıt alınamaz (165).

2.8.3. Cerrahi yöntemler

Epilepsi cerrahisi; dirençli epilepsisi olan seçilmiş olgular için çok iyi bir seçenektir. Fakat cerrahi hiçbir zaman iyi bir medikal tedavinin yerini tutamaz ve AEİ tedavisi çoğunlukla cerrahiden sonra da sürer.

Çocukluk çağı epilepsi cerrahisi küratif/rezektif ya da palyatif/fonksiyonel cerrahi olarak iki grupta tanımlanır. Rezektif cerrahi ile lezyonlu ve lezyonsuz olgularda epileptojenik

bölgenin belirlenmesi, fonksiyonel kayıba yol açmadan rezeke edilebilecek bölgenin sınırlarının belirlenmesi ve buna uygun cerrahi yöntemin uygulanması amaçlanır (166,167).

Çocukluk çağında unilateral hemisferik lezyonu olan olgularda bir hemisfere yönelik cerrahi uygulanabilir. Anatomik hemisferektomi, komplikasyonları nedeni ile son yıllarda yerini hemisferotomi ve fonksiyonel hemisferektomiye bırakmıştır (168).

Bazen cerrahi sınır tam olarak belirlenemez ve sadece fonksiyonel/palyatif cerrahi yöntemler uygulanır. Atonik/tonik düşme atakları için korpus kallozotomi (169,170), dirençli parsiyel epilepsi ve Lennox-Gastaut sendromu için vagal sinir stimülasyonu buna örnektir (171,172).



3. BİREYLER VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında başvurmuş ve Çocuk Nörolojisi servisine yatışı yapılmış hastaların epikriz raporları retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubumuzu yatışı esnasındaki kronolojik yaşları 1-60 ay arasında olan ve en az iki yıl takip edilmiş epilepsi tanılı hastalar oluşturdu. Olguların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından, hastaların geçmiş epikrizlerinden ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Tarama verilerinden birkaçına ulaşamayan 3 olgunun ailesi telefon ile arandı, poliklinik kontrolüne çağırılarak eksik verileri güncellendi. 4 olgunun çalışmamız kapsamındaki tarihler arasında ex oldukları öğrenildi; takip sürecindeki verileri dikkate alınan bu olgular da çalışmamıza dahil edildi. Kayıtlarımızdaki verileri yetersiz olan ve ailesi gelmek istemeyen 11 olgu çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 173 olgunun dosyalarından;

1. Kimlik bilgileri, yaşı, cinsiyeti
2. Öz geçmişlerine ait bilgileri (gestasyon haftaları, perinatal risk faktörleri, erken gelişim basamakları),
3. Ailesel risk faktörleri (ailede epilepsi öyküsü, akraba evliliği),
4. Epilepsi tanısına yönelik klinik bilgileri (nöbet tipi, SE öyküsü),
5. İlk kez hastaneye yatırıldıklarıdaki yaşları, ilk nöbet geçirme yaşı, hastane yatış sayısı ve süreleri,
6. Nöbet etyolojileri,
7. Fizik muayeneye bulguları (baş çevreleri, nörolojik muayene bulguları),
8. Görüntüleme ve elektrofizyolojik bulgular (MRG bulguları, EEG bulguları),
9. AEİ rejimlerine ait verileri (sırasıyla kullanılan AEİ'ler, doz ve kullanım süreleri, yanıt alındığı gözlenen AEİ'ler),
10. Prognozları (nöbet prognozları, nörogelişimsel prognozları) ve izlem süreleri oluşturulmuş formlara aktarıldı.

Yapılan değerlendirme sonrasında çalışma grubumuzun demografik özelliklerin, tedaviye yanıtta ve nörogelişimsel prognozda etkili risk faktörlerinin uygun istatistiksel yöntem kullanılarak saptanması amaçlandı.

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 24.06.2016 tarihinde 12 numaralı toplantıda onaylandı (Dosya No: 2016/822).

3.1.Tanımlar ve Sınıflandırma

Veriler aşağıdaki şekilde tanımlanmış ve gruplandırılmıştır:

Neonatal hipoglisemi: doğum haftası ve kilosuna bakılmaksızın kan şekerinin tam kanda 47 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlandı (173).

Yenidoğan sarılığı: doğum haftası, doğum kilosu ve sarılık nedenine bakılmaksızın bilirubin değerinin fototerapi ve/veya kan değişimi sınırının üzerinde olması olarak tanımlandı.

Ensefalit: bilinç bozukluğu, kişilik değişikliği ve nöbet gibi bulgulardan en az ikisi ile başvuran hastanın BOS'unda hücre artışı (pleositoz) saptanması olarak tanımlandı.

Pürülan menenjit: klinik ve muayene bulguları ile menenjit şüphesi olan hastaların BOS kültüründe bakteri üretilmesi veya hücre artışı (mm^3 'te 1000-10000 lökosit, lökositlerin %85'den fazlasının nötrofil olması) ile birlikte biyokimyasal olarak BOS protein düzeyinin yüksek (genellikle 100–500 mg/dl), şekerinin düşük olması (kan şekerinin %40'ının altında veya <40mg/dl) olarak tanımlandı.

Gestasyon Haftası (GH): Annenin son adet tarihine ve/veya ultrasonografik incelemeye göre belirlenen hafta. Olgular gestasyon haftalarına göre; <37 GH (preterm) ve ≥ 37 GH (term) olarak gruplandırıldı. Olgularımız arasında ≥ 42 GH (postterm) olmadığı için postmatürite; gruplandırmaya alınmadı.

Perinatal risk faktörleri: Hastalarımız perinatal risk faktörü olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Perinatal risk faktörleri; yenidoğan döneminde sepsis nedeniyle antibiyoterapi alma öyküsü, mekonyum aspirasyonu öyküsü, solunum güçlüğü sebebiyle invazif/noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı öyküsü, hipoglisemi sebebiyle intravenöz mayi ihtiyacı öyküsü, sarılık nedeniyle üç günden uzun fototerapi/exchange tranfüzyon ihtiyacı öyküsü olarak belirlendi.

Erken gelişim basamakları: Hastalarımızın özgeçmiş bilgilerinden erken gelişim basamakları sorgulandı ve elde edilen verilere göre olgular normal ve geri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sorgulanan gelişim basamakları ise sırası ile; başını tutması (0-3 ay), bilinçli gülümsemesi (3ay), desteksiz oturması (5-7ay), hecelemesi (9-10 ay), sıralaması ve yürümesi (en geç 15 ay), tek tek kelime söylemesi (12-14 ay), basit cümleleri kurmaya başlaması (~20ay) ve sfinkter kontrolünü geliştirmesi (2-3 yıl) idi.

Ailesel risk faktörleri: Hastalarımız ailesel risk faktörü olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ailesel risk faktörleri; akraba evliliği, 1.derece akrabalarda/kuzenlerde nörolojik hastalık/nörogelişimsel gerilik öyküsü ve ex kardeş öyküsü idi.

Nöbet tipi: Hastalarımız nöbet tiplerine göre ILAE'nin güncel sınıflamasına uygun olarak fokal, generalize ve spazm tipinde nöbet geçirenler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Generalize nöbet geçiren olgularımız ise yine ILAE'nin güncel sınıflamasına uygun olarak atonik, absans, miyoklonik, tonik, klonik ve tonik-klonik nöbet geçirenler olmak üzere altı gruba ayrıldı.

Status Epileptikus: En az 30 dakika olan devamlı nöbet aktivitesi veya tam iyileşme olmaksızın 30 dakikadan uzun süren tekrarlayan nöbetler olarak tanımlandı.

Geçirilen nöbete ait demografik veriler: Olgularımızın ilk kez hastaneye yatırıldıkları yaşı (ay), nöbet geçirme yaşı (ay), kaç kez hastaneye yatırıldıkları, toplamda kaç gün yatırılarak tedavi edildikleri kaydedilmiştir.

Hastalarımızın şimdiki yaşları hesaplanırken doğum tarihleri ve çalışmamızın başlangıç tarihi (1 Haziran 2016) baz alınmıştır. İzlem süreleri hesaplanırken de ilk kez hastaneye yatırıldıkları yaşları ve yine çalışmamızın başlangıç tarihi (1 Haziran 2016) baz alınmıştır.

Nöbet etyolojileri: Olgularımızın etyolojileri öykü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları ve metabolik test bulgularına dayandırılarak değerlendirildi. Nihayetinde olgularımız nöbet etyolojilerine göre ILAE'nin güncel sınıflamasına uygun olarak bilinmeyen, genetik (kromozom anomalileri, gen anomalileri), yapısal (kortikal gelişim malformasyonları, vasküler malformasyonlar, hipokampal skleroz, hipoksik iskemi, travmatik beyin hasarı, tümörler ve porencefali kist), metabolik, immun ve enfeksiyöz olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

Fizik muayene ve nörolojik muayene verileri: Olgular nörolojik muayene bulgularına göre normal ve patolojik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar pediatrik nörologlar tarafından

değerlendirildi, sorunlar kaydedildi. Muayenedeki patolojik bulgular; piramidal bulgular, ekstrapiramidal bulgular, dismorfolojik bulgular ve kranial sinir bulguları olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Olgularımız baş çevreleri ölçülerine göre normal, mikrosefali (yaşına göre baş çevresinin <-2 SD olması) ve makrosefali (yaşına göre baş çevresinin $>+2$ SD olması) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Kranial Görüntüleme: Hasta dosyalarından ve hastanemiz bilgisayar veri tabanından hastaların Radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve raporlanmış olan MRG bulguları; normal, iskemi-atrofi bulguları olanlar (*serebral/serebellar atrofi, korpus kallosum atrofisi, kortikal atrofi, ak madde kaybı, gri madde kaybı*), yapısal kusuru olanlar (*serebral/serebellar hipoplazi, korpus kallosum agenezisi/hipoplazisi, kortikal displazi/disgenezi, tuber, subependimal nodül ya da pial anjiom gibi fokamatöz hastalık bulguları, miyelinizasyon gecikmesi, nöronal migrasyon defekti bulguları, tromboz/kanama ya da kitle bulguları, araknoid kist, perisylvian sendromu bulguları ve galen ven malformasyonu*), metabolik hastalık bulgusu olanlar (*MRG ile şüphelenilip MRG spektroskopi ile doğrulanan olgular*) ve enfeksiyon bulgusu olanlar (*menejit ya da ensefalit bulguları*) olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

EEG: EEG çekimleri 30 dakika süre ile kağıt hızı 30 mm / sn, amplitüd $100\mu v = 10mm$ olacak şekilde yapıldı. Saçlı deri yüzeyine elektrodlar uluslararası 10 / 20 sistemine uygun şekilde yerleştirildi. Çekilen tüm EEG'ler Çocuk Nöroloğu tarafından değerlendirildi. EEG kayıtları zemin aktivitesi ve epileptik aktivite olmak üzere iki yaklaşım ile değerlendirildi. Olguların başvuru esnasında çekilen ilk EEG'leri zemin aktiviteleri açısından normal, fokal yavaşlama ve generalize yavaşlama olmak üzere 3 gruba; epileptik aktivite açısından ise fokal/hemisferik, generalize ve hipsaritmi olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Tedavi rejimlerine ait veriler: Hastalarımıza pediatrik nörolog tarafından başlanan tüm AEİ'lerin başlangıç dozları, başlanma zamanları, maksimum dozlar, kullanım süresi kaydedildi. Nöbet sıklığı göz önüne alındığında; tedaviye başlandıktan ya da mevcut tedaviye eklendikten sonra nöbet sayısında %50'den fazla azalmaya neden olan AEİ hastanın fayda gördüğü ilaç olarak değerlendirildi.

AEİ'lere yanıt: Hastalar tedaviye verdikleri yanıtı göre ilaca dirençli ve ilaca yanıtlı olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İlaça dirençli epilepsi; iki ya da daha fazla AEİ kullanımına rağmen son altı ayda 1 nöbetten daha fazla sıklıkta nöbet geçiriyor olmak olarak tanımlandı (174). İlaça yanıtlı epilepsi ise; bir ya da iki AEİ kullanımı ile bir yıl süresince nöbet geçirmemek olarak tanımlandı.

Nörogelişimsel prognoz: Hastalar, belirlenen izlem sürelerinin ardından yapılan nörolojik muayene ve Denver Gelişimsel Tarama Testi 2 ile değerlendirildi. Serebral palsi (SP); immatür beyinde meydana gelen defekt ve lezyonların neden olduğu, erken dönemde ortaya çıkan, ilerleyici olmayan kas tonusunda, gerginliğinde, postürde, reflekslerde ve motor davranışlarda objektif değişiklikler ile karakterize motor bozukluk olarak tanımlandı (175). Global gelişim geriliği (GGB) ise; Amerika Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Nörolojisi Birliği'nin uygulama kılavuzuna göre iki veya daha fazla gelişim alanında (ince motor, dil, algılama, konuşma, kişisel-sosyal gelişim ve günlük olağan aktiviteler) objektif ve önemli gecikme olarak tanımlandı (176).

3.2.İstatiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Univariative analizde nöbet prognozu ve nörogelişimsel prognoz açısından anlamlı bulunan $P \leq 0,05$ olan değişkenler; bağımsız risk faktörlerini belirleyebilmek adına multivariative lojistik regresyon analizine sokuldu. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1.Çalışma Grubu Ve Özellikleri

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında başvurmuş ve Çocuk Nörolojisi servisine yatışı yapılmış hastaların epikriz raporları retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubumuzu yatışı esnasındaki kronolojik yaşları 1-60 ay arasında olan ve en az iki yıl takip edilmiş epilepsi tanılı hastalar oluşturdu. Yenidoğan nöbetleri ve tek semptomatik nöbet geçiren olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından, geçmiş epikrizlerinden ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Tarama verilerinden birkaçına ulaşılamayan 3 olgunun ailesi telefon ile arandı, poliklinik kontrolüne çağırılarak eksik verileri güncellendi. 4 olgunun çalışmamız kapsamındaki tarihler arasında ex oldukları öğrenildi; takip sürecindeki verileri dikkate alınan bu olgular da çalışmamıza dahil edildi. Kayıtlarımızdaki verileri yetersiz olan ve ailesi gelmek istemeyen 11 olgu çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya %42,2'si (n=73) kız ve %57,8'i (n=100) erkek olmak üzere toplam 173 olgu dahil edildi. Çalışma grubumuzdaki olguların ilk kez nöbet şikayeti ile hastaneye yatırıldıkları kronolojik yaşları $14,2 \pm 13,4$ ay idi. Şimdiki yaşları $58,1 \pm 20,4$ ay olan olgularımız en az 2 yıl takip edilmiş olmalarına karşın takibi sürecinde ex olmuşlar ise formlarımıza ex oldukları yaş kaydedilmiştir. İzlem süreleri $44,4 \pm 16,4$ ay boyunca devam eden olgularımızın servisimizde ortalama yatış süreleri $28,2 \pm 31,3$ gün idi ve servisimizde $1,5 \pm 0,9$ kez yatırılmışlardır.

173 olgumuzun 110'unun (%63,6) nöbet başlangıç yaşı 1-6 ay, 32'sinin (%18,5) 7-12 ay, 18'inin (%10,4) 13-24 ay ve 13'ünün (%7,5) ise 25 ay ve üstü olduğu saptandı.

Olgularımızın 29'u (%16,8) başlangıçta fokal, 104'ü (%60,1) generalize, 40'ı (%23,1) ise spazm karakterinde nöbet geçirmiş idi. Generalize nöbet geçirmiş olan 104 olgumuz 45'i (%26) miyoklonik, 32'si tonik-klonik (%18,5), 21'i (%12,1) tonik, 3'ü (%1,7) klonik, 2'si (%1,2) atonik ve 1'i (%0,6) de absans tipte nöbet geçirmiş idi.

Öz geçmiş ve soy geçmişlerinden elde edilen verilere göre olgularımızın 147'si (%85) term, 26'sı (%15) ise preterm doğmuş idi. 115'inde (%66,5) prematürite dışında herhangi bir perinatal risk faktörü saptanmaz iken 58'inde ise (%33,5) perinatal risk faktörü olduğu görüldü. 73 (%42,2) olgu erken gelişim basamaklarını zamanında tamamlamıştı. 101 olguda (%58,4) herhangi bir ailesel risk faktörü saptanmamıştı. Olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1.1, 4.1.2 ve 4.1.3'de verilmiştir.

Tablo-4.1.1 Olguların Demografik Özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
Hastaneye Yatış Yaşı (Ay)	1 - 59	9	14,2 ± 13,4
Şimdiki Yaşı (Ay)	5 - 112	59	58,1 ± 20,4
İzlem Süresi (Ay)	1 - 99	45	44,4 ± 16,4
Kaç Kez Yatış Yapıldı	1 - 5	1	1,5 ± 0,9
Toplam Yatış Süresi (Gün)	2 - 189	17	28,2 ± 31,3

Tablo-4.1.2 Olgularda incelenen risk faktörleri

Cinsiyet	Erkek	100	57,8%
	Kız	73	42,2%
Nöbet Başlangıç Yaşı (Ay)	1-6 Ay	110	63,6%
	7-12 Ay	32	18,5%
	13-24 Ay	18	10,4%
	≥ 25 Ay	13	7,5%
Nöbet Tipi	Fokal	29	16,8%
	Generalize	104	60,1%
	Spazm	40	23,1%
Generalize nöbet alt tipi	Absans	1	0,6%
	Atonik	2	1,2%
	Tonik	21	12,1%
	Klonik	3	1,7%
	Tonik-Klonik	32	18,5%
	Miyoklonik	45	26,0%
Gestasyon Haftası	Preterm	26	15,0%
	Term	147	85,0%
Perinatal Risk Faktörü	Yok	115	66,5%
	Var	58	33,5%
Ailesel Risk Faktörü	Yok	101	58,4%
	Var	72	41,6%
Erken Gelişim Basamakları	Normal	73	42,2%
	Geri	100	57,8%
Baş Çevresi	Mikrosefali	26	15,0%
	Normal	144	83,2%
	Makrosefali	3	1,7%

Başvuru esnasındaki muayene notları incelenen olgularımızın 26'sı (%15) mikrosefalik, 3'ü (%1,7) makrosefalik olup 144'ünün (%83,2) ise baş çevreleri normal bulunmuştu. Olgularımızın 78'inin (%45,1) nörolojik muayeneleri patolojik saptandı. Nörolojik

muayenelerinde patolojik bulgu saptanan 95 olgumuzun; 87'sinde (%50,3) piramidal bulgu, 10'unda (%5,8) ekstrapiramidal bulgu, 7'sinde (%4) kranial sinir bulgusu ve 5'inde ise (%2,9) dismorfolojik bulgu saptanmış idi.

Olgularımızın başvuru anındaki EEG'leri zemin aktivitesi ve epileptik deşarj açısından değerlendirilerek gruplandırıldı. Olguların 102'sinde (%59) zemin aktivitesi normal, 54'ünde (%31,2) generalize ve 17'sinde (%9,8) fokal yavaşlama olduğu saptandı. 36 (%20,8) olgunun EEG'sinde epileptik deşarj saptanmamış iken 55 (%31,8) olguda fokal/hemisferik, 29 (%16,8) olguda multifokal, 21 (%12,1) olguda generalize epileptik deşarj izlenmiş. Ek olarak 23 (%13,3) olguda hirsutismi, 9 (%5,2) olguda ise burst supresyon saptanmıştır.

Olgularımızın hepsine kranial MRG yapılmış ve sonuçlar uzman radyolog tarafından yorumlanmıştır. 83'ünde (%48) patolojik bulguya rastlanmamış iken, 35'inde (%20,2) hipoksik-iskemi-atrofi bulguları, 47'sinde (%27,2) yapısal kusurlar, 4'ünde (%2,3) metabolik hastalık bulgusu ve 4'ünde (%2,3) ise enfeksiyon ile uyumlu bulgular görülmüş. Ayrıca 138 (%79,8) olgunun MRG'sinde hidrosefali bulgusu saptanmamıştır.

Olgularımız öykü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları ve metabolik test bulgularına dayandırılarak etyolojik açıdan gruplandırılmış olup 77'sinde (%44,5) herhangi bir etyolojik faktör saptanamamıştır. Etiyolojik faktörlerin 10 olguda (%5,8) genetik, 55'inde (%31,8) yapısal kusurlar, 14'ünde (%8,1) metabolik hastalıklar, 14'ünde (%8,1) enfeksiyöz hastalıklar ve 3'ünde (%1,7) ise immün sebepler olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzdaki hastaların izlem süreleri boyunca 48'inde (%27,7) SE tablosunun en az bir kez gözlenmiş olduğu saptandı. En az 2 yıl olan bu gözlem süresi içerisinde olgularımızın 94'ünün (%54,3) ilaca yanıtı olduğu, 79'unun ise (%45,7) ilaca dirençli olduğu saptandı.

Olgularımız, belirlenen izlem sürelerinin ardından nörogelişimsel prognoz açısından, yapılan nörolojik muayene ve Denver Gelişimsel Tarama Testi 2 ile değerlendirildi ve 35'inin (%20,2) epilepsi tanısı dışında ek tanısı olmadığı, 106'sında (%61) GGG, 32'sinde (%18) ise SP tanısı saptandı.

Tablo-4.1.3 Olgularda incelenen diğer risk faktörleri ve prognozları		n	%
Muayene Bulgusu	Normal	78	45,1%
	Var	95	54,9%
	Piramidal Bulgu	87	50,3%
	Ekstrapiramidal Bulgu	10	5,8%
	Dismorfolojik Bulgu	5	2,9%
	Kranial Sinir Bulgusu	7	4,0%
EEG Zemin Aktivitesi	Normal	102	59,0%
	Generalize Yavaşlama	54	31,2%
	Fokal Yavaşlama	17	9,8%
EEG'de Epileptiform Deşarj	Yok	36	20,8%
	Fokal/Hemisferik	55	31,8%
	Multifokal	29	16,8%
	Hipsaritmik	23	13,3%
	Generalize	21	12,1%
	Burst Supresyon	9	5,2%
Magnetik Rezonans	Normal	83	48,0%
	Hipoksi-İskemi-Atrofi Bulguları	35	20,2%
	Yapısal Kusurlar	47	27,2%
	Metabolik Hastalık Bulgusu	4	2,3%
	Enfeksiyon Bulgusu	4	2,3%
Hidrosefali Bulgusu (MRG'de)	Yok	138	79,8%
	Var	35	20,2%
Status Epileptikus öyküsü	Yok	125	72,3%
	Var	48	27,7%
Etyoloji	Bilinmiyor	77	44,5%
	Genetik	10	5,8%
	Yapısal Kusurlar	55	31,8%
	Metabolik Hastalık	14	8,1%
	İmmün	3	1,7%
	Enfeksiyöz	14	8,1%
Nöbet Prognozu	İlaca yanıtlı	94	54,3%
	İlaca dirençli	79	45,7%
Nörogelişimsel Prognoz	Epilepsi Dışında Normal	35	20,2%
	Global Gelişme Geriliği ± Serebral Palsi	138	79,8%

4.2.Nöbet Prognozunun Değerlendirilmesi

İlaça yanıtı ve dirençli grupta hastaneye yatış yaşı, şimdiki yaşı, nöbet başlangıç yaşı, yatış sayısı, izlem süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.2.1)

İlaça dirençli grupta toplam yatış süresi ilaca yanıtı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.2.1)

İlaça dirençli grupta erkek hasta oranı ilaca yanıtı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.2.2)

Tablo-4.2.1 Olguların demografik özellikleri ile nöbet prognozlarının karşılaştırılması

	İlaça yanıtı		İlaça dirençli		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Hastaneye Yatış Yaşı (Ay)	14,1 ± 14,1	8,0	14,3 ± 12,7	9,0	0,353 ^m
Şimdiki Yaşı (Ay)	56,8 ± 19,7	58,0	59,6 ± 21,1	60,0	0,347 ^m
İzlem Süresi (Ay)	43,3 ± 15,0	41,0	45,8 ± 17,9	46,0	0,200 ^m
Kaç Kez Yatış Yapıldı	1,4 ± 0,9	1,0	1,7 ± 1,0	1,0	0,075 ^m
Toplam Yatış Süresi (Gün)	20,9 ± 22,4	14,0	36,8 ± 37,8	26,0	0,0001 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Tablo-4.2.2 Olguların cinsiyet ve nöbet başlangıç yaşlarının nöbet prognozları ile karşılaştırılması

		İlaça yanıtı		İlaça dirençli		p
		n	%	n	%	
Nöbet Başlangıç Yaşı (Ay)	1-6 Ay	62	66,0%	48	60,8%	0,052 ^{X²}
	7-12 Ay	12	12,8%	20	25,3%	
	13-24 Ay	9	9,6%	9	11,4%	
	≥25 Ay	11	11,7%	2	2,5%	
Cinsiyet	Erkek	46	48,9%	54	68,4%	0,010 ^{X²}
	Kız	48	51,1%	25	31,6%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

İlaca yanıtlı ve ilaca dirençli grupta nöbet tipi dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Nöbet tipinin AEİ'ye yanıt ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü. (Tablo 4.2.3)

Tablo-4.2.3 Olguların nöbet tipleri ile nöbet prognozlarının karşılaştırılması

		Nöbet Prognuzu				p
		İlaca Yanıtlı		İlaca Dirençli		
		n	%	n	%	
Nöbet Tipi	Fokal	19	20,2%	10	12,7%	0,081 ^{x²}
	Generalize	59	62,8%	45	57,0%	
	Spazm	16	17,0%	24	30,4%	
Nöbet Generalize İse Alt Tipi	Absans	1	1,1%	0	0,0%	
	Atonik	1	1,1%	1	1,3%	
	Tonik	14	14,9%	7	8,9%	
	Klonik	1	1,1%	2	2,5%	
	Tonik-Klonik	20	21,3%	12	15,2%	
	Miyoklonik	22	23,4%	23	29,1%	

^{x²} Ki-kare test

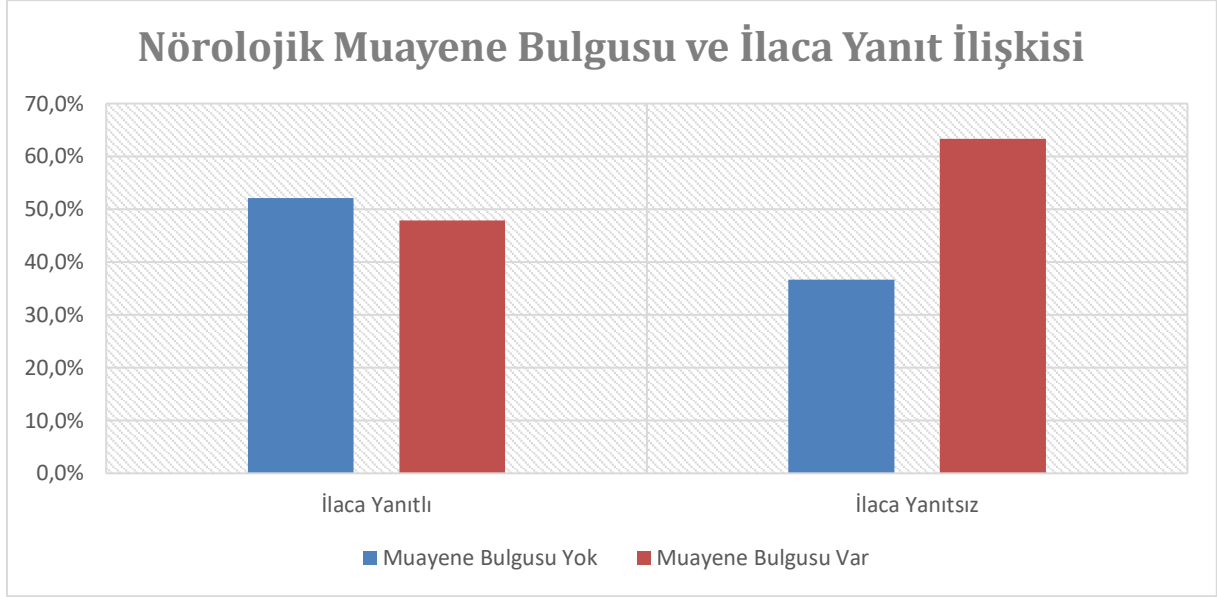
İlaça yanıtlu grupta ve ilaca dirençli grupta gestasyon haftası dağılımı, perinatal risk faktörü varlığı, ailesel risk faktörü varlığı, erken gelişim basamaklarında gerilik olması oranı, baş çevresi dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. İrdelediğimiz bu öz geçmiş ve soy geçmiş verileri ve baş çevresinin AEİ'ye yanıt ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü. (Tablo 4.2.4)

Tablo-4.2.4 Olguların öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri ile baş çevrelerinin nöbet prognozları ile karşılaştırılması

		Nöbet Prognozu				p	
		İlaça Yanıtlı		İlaça Dirençli			
		n	%	n	%		
Gestasyon Haftası	Preterm	14	14,9%	12	15,2%	0,957	x²
	Term	80	85,1%	67	84,8%		
Perinatal Risk Faktörü	Yok	63	67,0%	52	65,8%	0,868	x²
	Var	31	33,0%	27	34,2%		
Ailesel Risk Faktörü	Yok	53	56,4%	48	60,8%	0,561	x²
	Var	41	43,6%	31	39,2%		
Erken Gelişim Basamakları	Normal	46	48,9%	27	34,2%	0,050	x²
	Geri	48	51,1%	52	65,8%		
	Mikrosefali	13	13,8%	13	16,5%		
Baş Çevresi	Normal	79	84,0%	65	82,3%	0,820	x²
	Makrosefali	2	2,1%	1	1,3%		

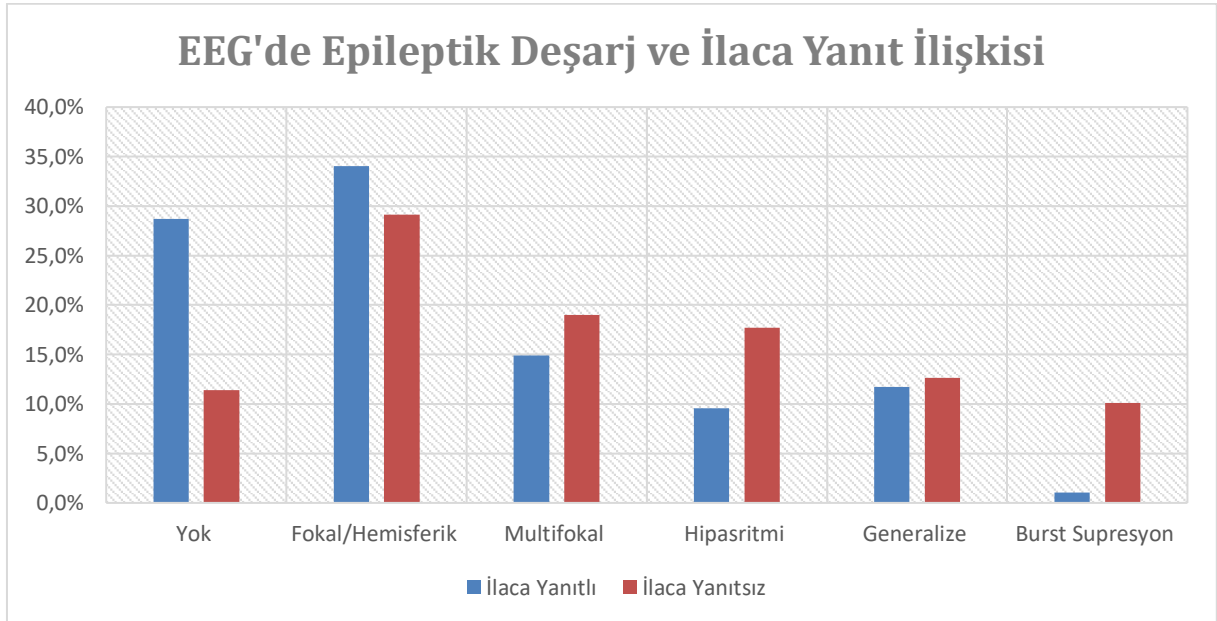
χ^2 Ki-kare test

İlaça dirençli grupta nörolojik muayene bulgusu olması oranı ilaca yanıtli gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.2.5)



Şekil 4.2.1 Nörolojik muayene bulgusu ve ilaca yanıt ilişkisi

İlaça dirençli grupta ilk EEG’de epileptiform deşarj varlığı oranı ilaca yanıtli gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.2.5)



Şekil 4.2.2 EEG’de epileptik deşarj ve ilaca yanıt ilişkisi

İlaça yanıtlı grupta ve ilaca dirençli grupta MRG anormalliği ve ilk EEG zemin aktivitesi anormalliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.2.5)

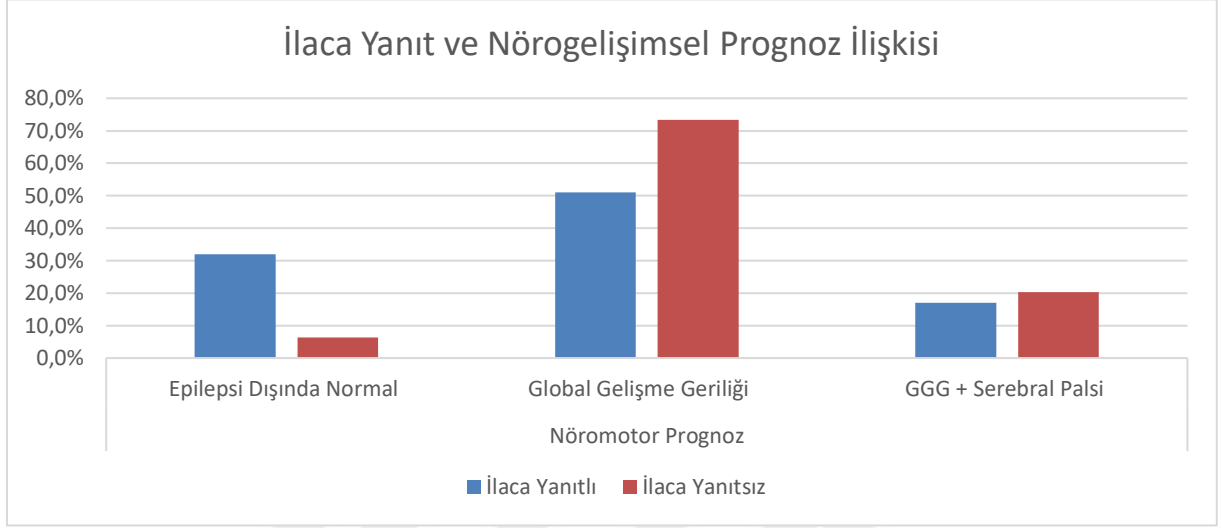
Tablo-4.2.5 Olguların EEG, MRG ve nörolojik muayene bulgularının nöbet prognozları ile karşılaştırılması

		Nöbet Prognozu				p
		İlaça Yanıtlı		İlaça Dirençli		
		n	%	n	%	
Nörolojik Muayene Bulgusu	Yok	49	52,1%	29	36,7%	0,042 ^{x²}
	Var	45	47,9%	50	63,3%	
EEG Zemin Aktivitesi	Normal	57	60,6%	45	57,0%	0,061 ^{x²}
	Generalize Yavaşlama	24	25,5%	30	38,0%	
	Fokal Yavaşlama	13	13,8%	4	5,1%	
EEG'de Epileptiform Deşarj	Yok	27	28,7%	9	11,4%	0,005 ^{x²}
	Fokal/Hemisferik	32	34,0%	23	29,1%	
	Multifokal	14	14,9%	15	19,0%	
	Hipasritmi	9	9,6%	14	17,7%	
	Generalize	11	11,7%	10	12,7%	
	Burst Supresyon	1	1,1%	8	10,1%	
	Normal	49	52,1%	34	43,0%	
	Hipoksik-İskemi-Atrofi Bulguları	17	18,1%	18	22,8%	
Magnetik Rezonans Bulgusu	Yapısal Kusurlar	27	28,7%	20	25,3%	0,233 ^{x²}
	Metabolik Hastalık Bulgusu	0	0,0%	4	5,1%	
	Enfeksiyon Bulgusu	1	1,1%	3	3,8%	

χ^2 Ki-kare test

İlaça yanıtlu grupta ve ilaca dirençli grupta hidrocefali bulgusu varlığı (MRG'de), SE öyküsü anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.2.6)

Nörogelişimsel prognozda anormallik olması (GGG/GGG $\pm$ SP) oranı ilaca yanıtlu gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.2.6)



Şekil 4.2.3 İlaça yanıt ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Tablo-4.2.6 Olguların hidrocefali bulguları, SE öyküleri ve nörogelişimsel prognozlarının nöbet prognozları ile karşılaştırılması

		Nöbet Prognozu				p
		İlaça Yanıtlı		İlaça Yanıtsız		
		n	%	n	%	
Hidrosefali Bulgusu (MRG'de)	Yok	78	83,0%	60	75,9%	0,252 ^{x²}
	Var	16	17,0%	19	24,1%	
SE Öyküsü	Yok	70	74,5%	55	69,6%	0,478 ^{x²}
	Var	24	25,5%	24	30,4%	
Nörogelişimsel prognoz	Epilepsi Dışında Normal	30	31,9%	5	6,3%	0,0001 ^{x²}
	GGG	48	51,1%	58	73,4%	
	GGG + SP	16	17,0%	16	20,3%	

^{x²} Ki-kare test

4.3.Nörogelişimsel Prognozun Değerlendirilmesi

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG $\pm$ SP) ve normal olan grupta hastaneye yatış yaşı, şimdiki yaşı, izlem süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.3.1)

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG $\pm$ SP) grupta yatış sayısı ve toplam yatış süresi normal olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.3.1)

Tablo 4.3.1 Olguların demografik özelliklerinin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

	Normal		GGG $\pm$ SP		p
	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	
Hastaneye Yatış Yaşı (Ay)	18,5 $\pm$ 15,5	15,0	13,1 $\pm$ 12,7	8,0	0,052 ^m
Şimdiki Yaşı (Ay)	59,8 $\pm$ 19,5	60,0	57,7 $\pm$ 20,6	58,0	0,547 ^m
İzlem Süresi (Ay)	43,3 $\pm$ 12,4	41,0	44,7 $\pm$ 17,3	45,0	0,669 ^m
Kaç Kez Yatış Yapıldı	1,3 $\pm$ 0,7	1,0	1,6 $\pm$ 1,0	1,0	0,017 ^m
Toplam Yatış Süresi (Gün)	13,0 $\pm$ 11,2	9,0	32,0 $\pm$ 33,6	21,5	0,0001 ^m

^m Mann-whitney u test / χ^2 Ki-kare test

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) ve normal olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.3.2)

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta nöbet başlangıç yaşı normal olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4.3.2)

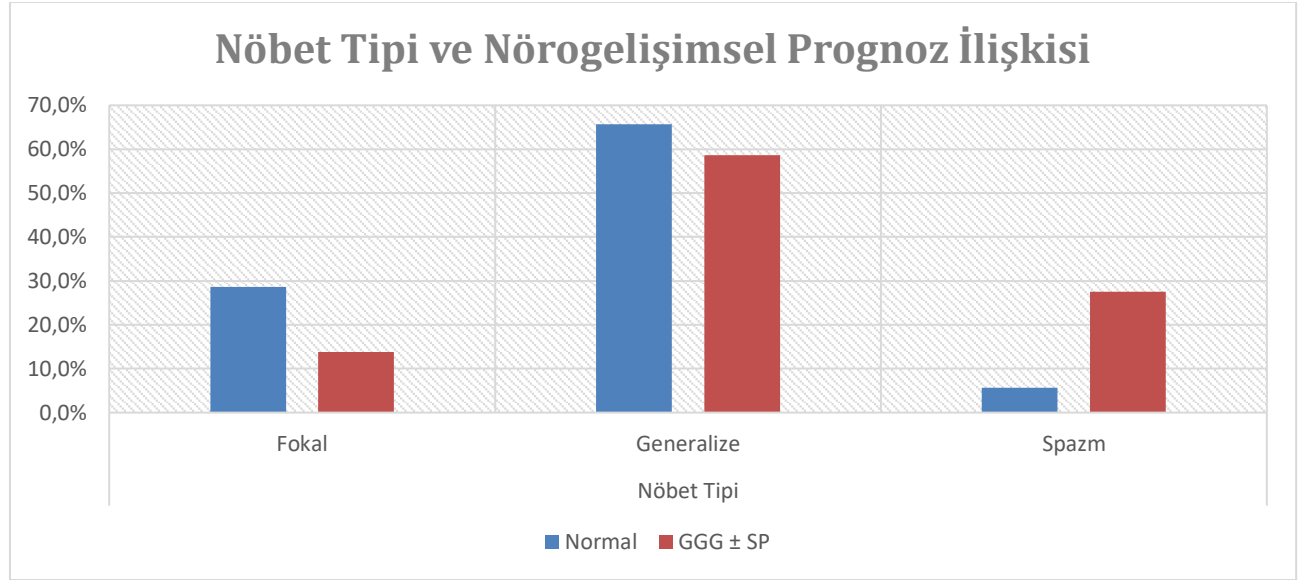
Tablo-4.3.2 Olguların cinsiyetlerinin ve nöbet başlangıç yaşlarının nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

		Normal		GGG ± SP		P
		Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Nöbet Başlangıç Yaşı (Ay)	1-6 Ay	15	42,9%	95	68,8%	0,0001 ^{x²}
	7-12 Ay	5	14,3%	27	19,6%	
	13-24 Ay	6	17,1%	12	8,7%	
	≥ 25 Ay	9	25,7%	4	2,9%	
Cinsiyet	Erkek	17	48,6%	83	60,1%	0,216 ^{x²}
	Kız	18	51,4%	55	39,9%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta spazm nöbet oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta fokal nöbet oranı ve generalize nöbet oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4.3.3)



Şekil 4.3.1 Nöbet tipi ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

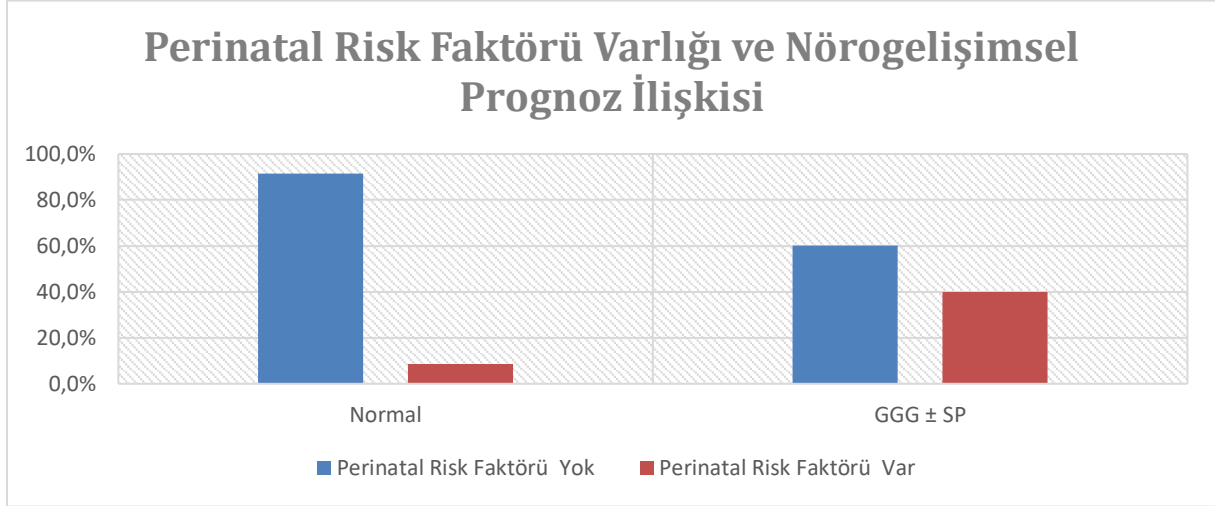
Tablo-4.3.3 Olguların nöbet tiplerinin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

		Nörogelişimsel Prognoz				p
		Normal		GGG ± SP		
		n	%	n	%	
Nöbet Tipi	Fokal	10	28,6%	19	13,8%	0,008 x²
	Generalize	23	65,7%	81	58,7%	
	Spazm	2	5,7%	38	27,5%	
Nöbet Generalize İse Alt Tipi	Absans	1	2,9%	0	0,0%	
	Atonik	0	0,0%	2	1,4%	
	Tonik	4	11,4%	17	12,3%	
	Klonik	1	2,9%	2	1,4%	
	Tonik-Klonik	8	22,9%	24	17,4%	
	Miyoklonik	9	25,7%	36	26,1%	

^{x²} Ki-kare test

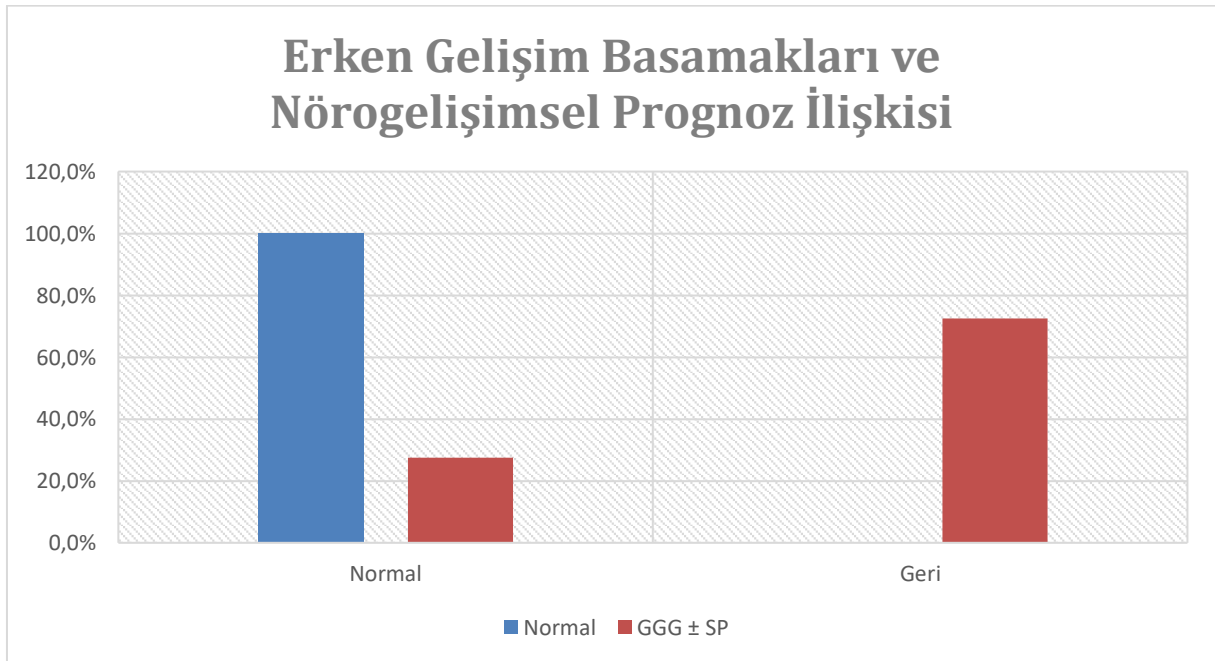
Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta ve normal grupta gestasyon haftası dağılımı ve ailesel risk faktör oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.3.4)

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta perinatal risk faktörü varlığı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.3.4)



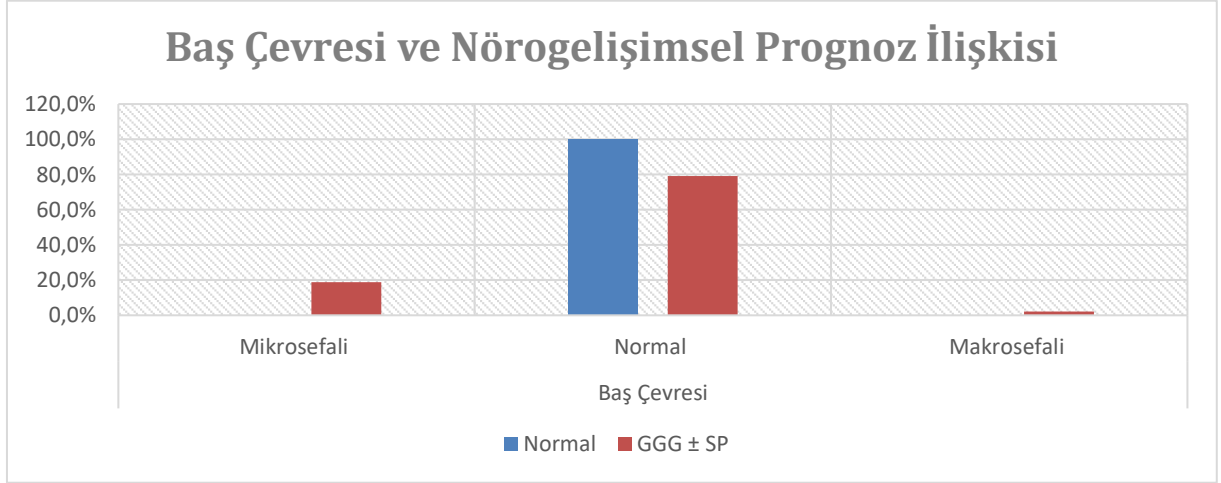
Şekil 4.3.2 Perinatal risk faktörü varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta erken gelişim basamaklarında gerilik olması oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.



Şekil 4.3.3 Erken gelişim basamakları ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG $\pm$ SP) grupta mikrosefali oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.3.4)



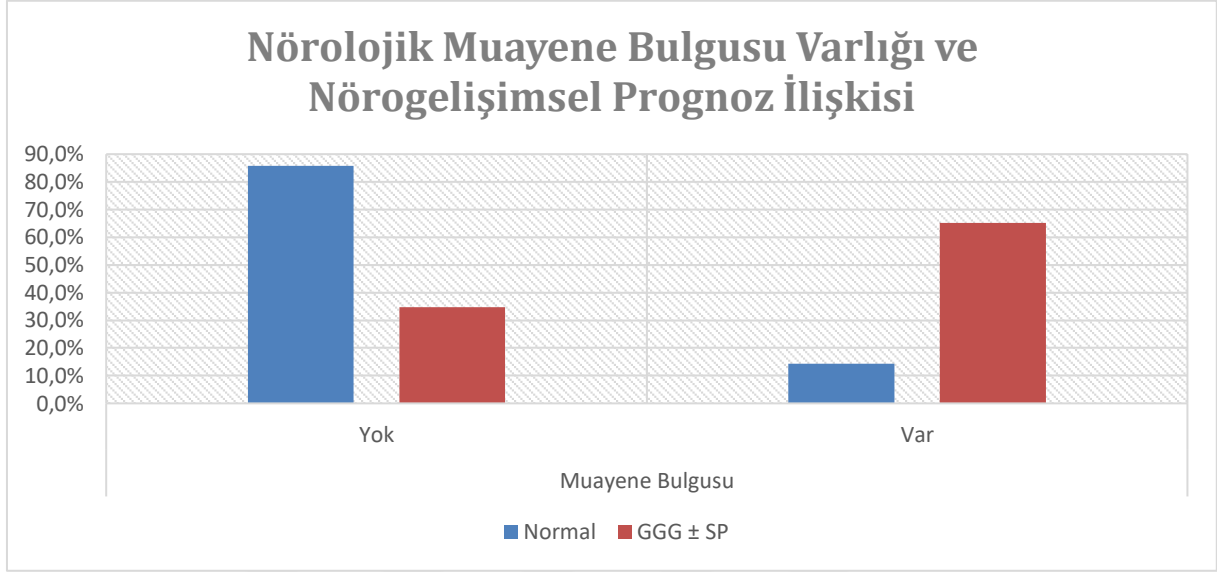
Şekil 4.3.4 Baş çevresi ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Tablo-4.3.4 Olguların öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri ile baş çevrelerinin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

		Nörogelişimsel Prognoz				p	
		Normal		GGG ± SP			
		n	%	n	%		
Gestasyon Haftası	Preterm	3	8,6%	23	16,7%	0,231	x²
	Term	32	91,4%	115	83,3%		
Perinatal Risk Faktörü	Yok	32	91,4%	83	60,1%	0,0001	x²
	Var	3	8,6%	55	39,9%		
Ailesel Risk Faktörü	Yok	23	65,7%	78	56,5%	0,324	x²
	Var	12	34,3%	60	43,5%		
Erken Gelişim Basamakları	Normal	35	100,0%	38	27,5%	0,0001	x²
	Geri	0	0,0%	100	72,5%		
Baş Çevresi	Mikrosefali	0	0,0%	26	18,8%	0,012	x²
	Normal	35	100,0%	109	79,0%		
	Makrosefali	0	0,0%	3	2,2%		

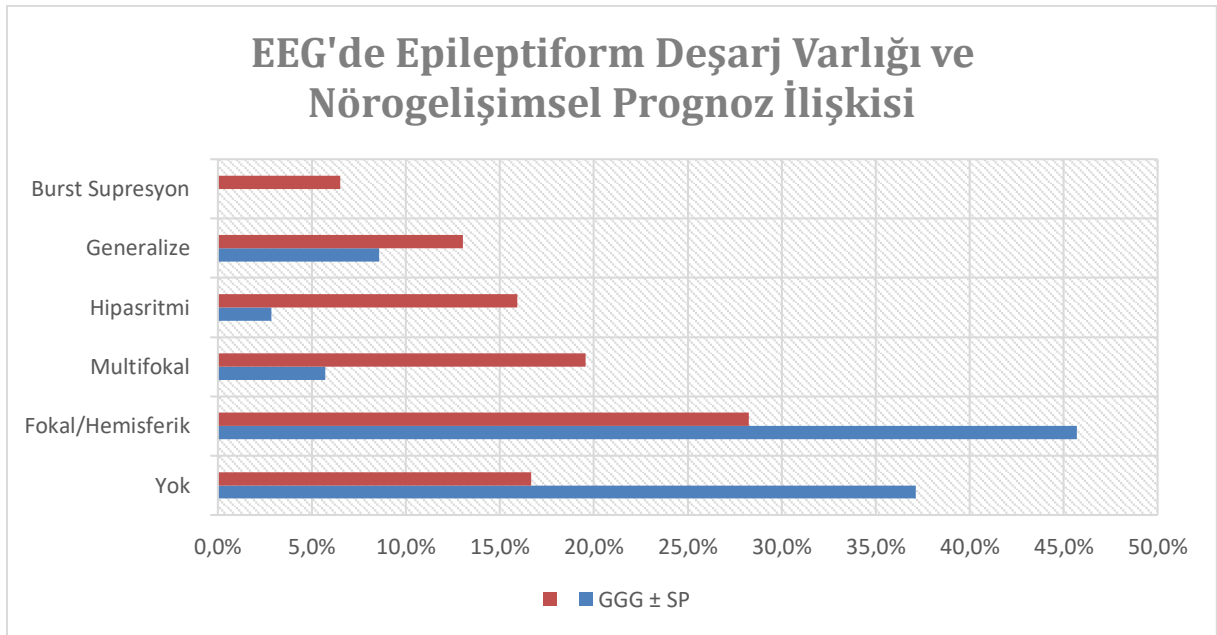
χ^2 Ki-kare test

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta anormal nörolojik muayene bulgusu olması oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.3.5)



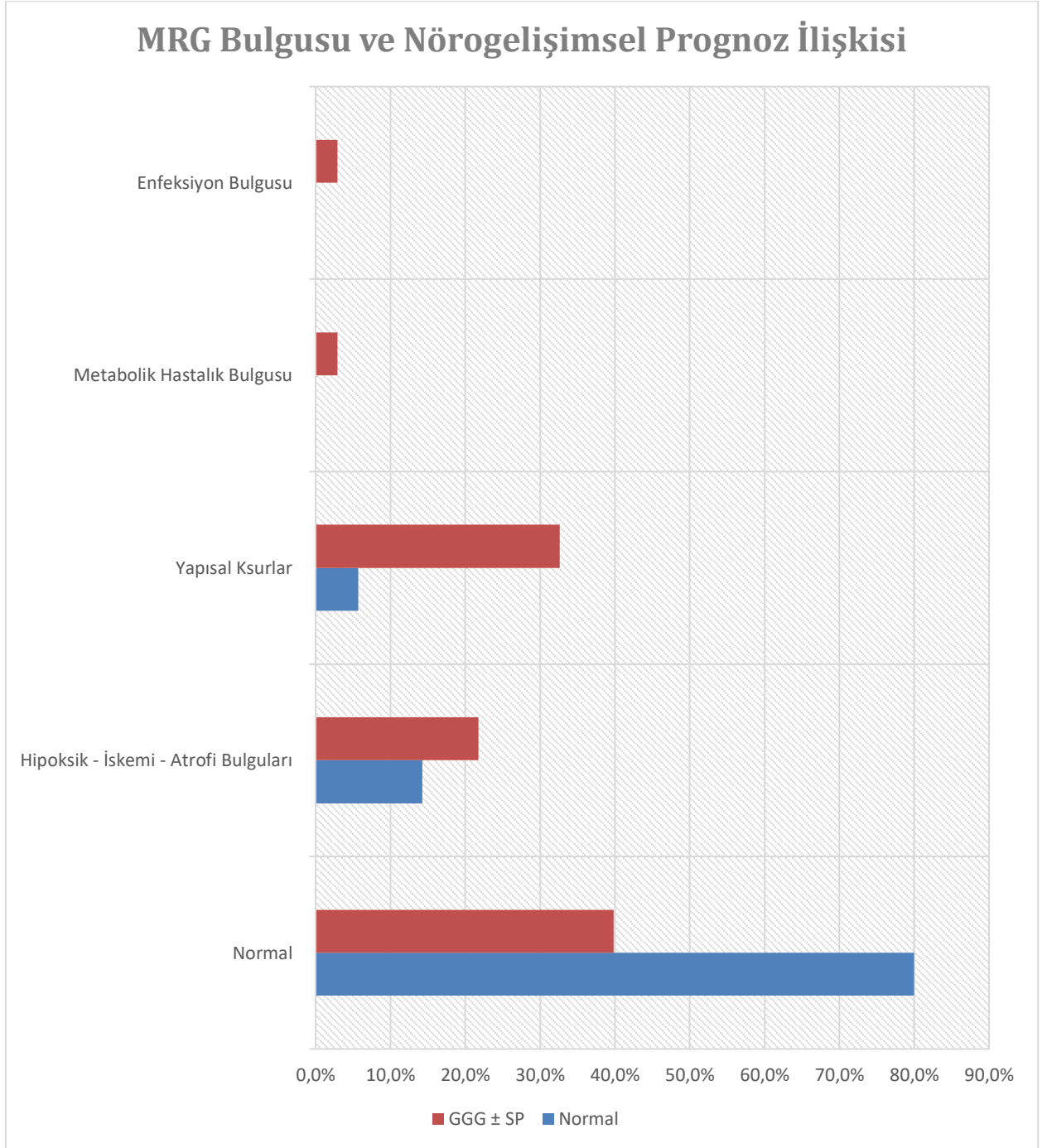
Şekil 4.3.5 Nörolojik muayene bulgusu varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Nörogelişimsel prognozu anormal (GGG ± SP) grupta EEG’de epileptiform deşarj olması oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.3.5)



Şekil 4.3.6 EEG’de epileptiform deşarj varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Nörogelişimsel prognozu anormal olan ($GGG \pm SP$) grupta MRG anormalliği bulunması oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.3.5)



Şekil 4.3.7 MRG bulgusu ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

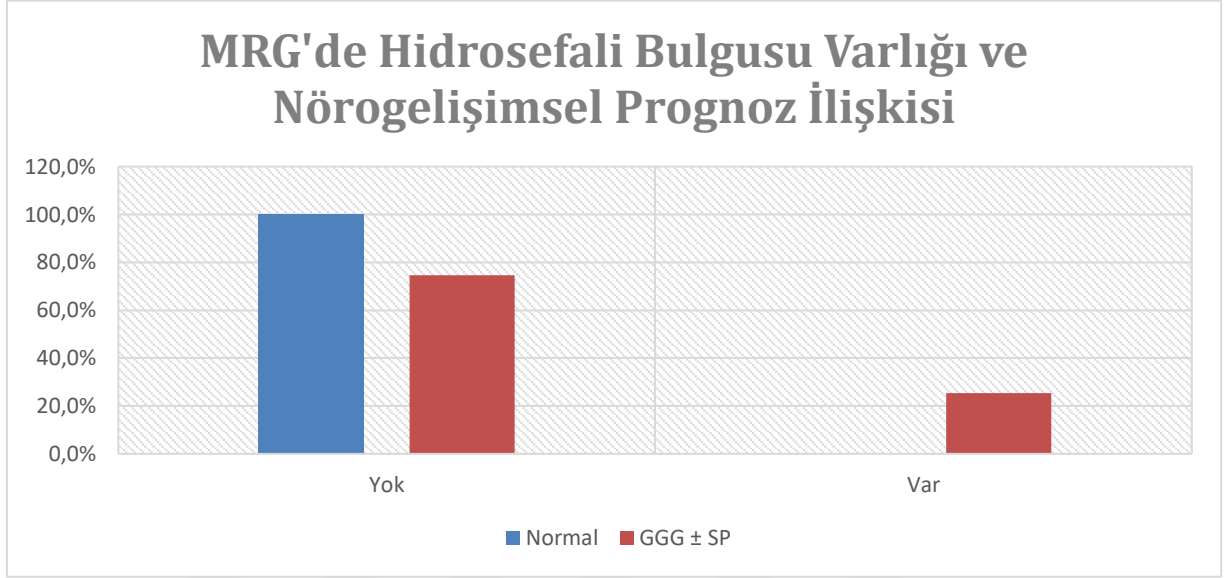
Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG $\pm$ SP) grupta ve normal grupta EEG zemin aktivite anormallik oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.3.5)

Tablo-4.3.5 Olguların EEG, MRG ve nörolojik muayene bulgularının nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

		Nörogelişimsel Prognoz				p
		Normal		GGG ± SP		
		n	%	n	%	
Nörolojik Muayene Bulgusu	Yok	30	85,7%	48	34,8%	0,0001 ^{x²}
	Var	5	14,3%	90	65,2%	
EEG Zemin Aktivitesi	Normal	26	74,3%	76	55,1%	0,053 ^{x²}
	Generalize Yavaşlama	5	14,3%	49	35,5%	
	Fokal Yavaşlama	4	11,4%	13	9,4%	
EEG'de Epileptiform Deşarj	Yok	13	37,1%	23	16,7%	0,008 ^{x²}
	Fokal/Hemisferik	16	45,7%	39	28,3%	
	Multifokal	2	5,7%	27	19,6%	
	Hipsaritmi	1	2,9%	22	15,9%	
	Generalize	3	8,6%	18	13,0%	
	Burst Supresyon	0	0,0%	9	6,5%	
Magnetik Rezonans	Normal	28	80,0%	55	39,9%	0,0001 ^{x²}
	Hipoksik-İskemi-Atrofi Bulguları	5	14,3%	30	21,7%	
	Yapısal Kusurlar	2	5,7%	45	32,6%	
	Metabolik Hastalık Bulgusu	0	0,0%	4	2,9%	
	Enfeksiyon Bulgusu	0	0,0%	4	2,9%	

^{x²} Ki-kare test

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta MRG'de hidrocefali bulgusu olması oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.3.6)



Şekil 4.3.8 MRG'de hidrocefali bulgusu varlığı ve nörogelişimsel prognoz ilişkisi

Nörogelişimsel prognozu anormal olan (GGG ± SP) grupta ve normal grupta SE öyküsü olması oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.3.6)

Tablo-4.3.6 Olguların hidrocefali bulguları ve SE öyküleri'nin nörogelişimsel prognozları ile karşılaştırılması

		Nörogelişimsel Prognoz				p
		Normal		GGG ± SP		
		n	%	n	%	
Hidrocefali Bulgusu (MRG'de)	Yok	35	100,0%	103	74,6%	0,001 x²
	Var	0	0,0%	35	25,4%	
Status Epileptikus Öyküsü	Yok	24	68,6%	101	73,2%	0,586 x²
	Var	11	31,4%	37	26,8%	

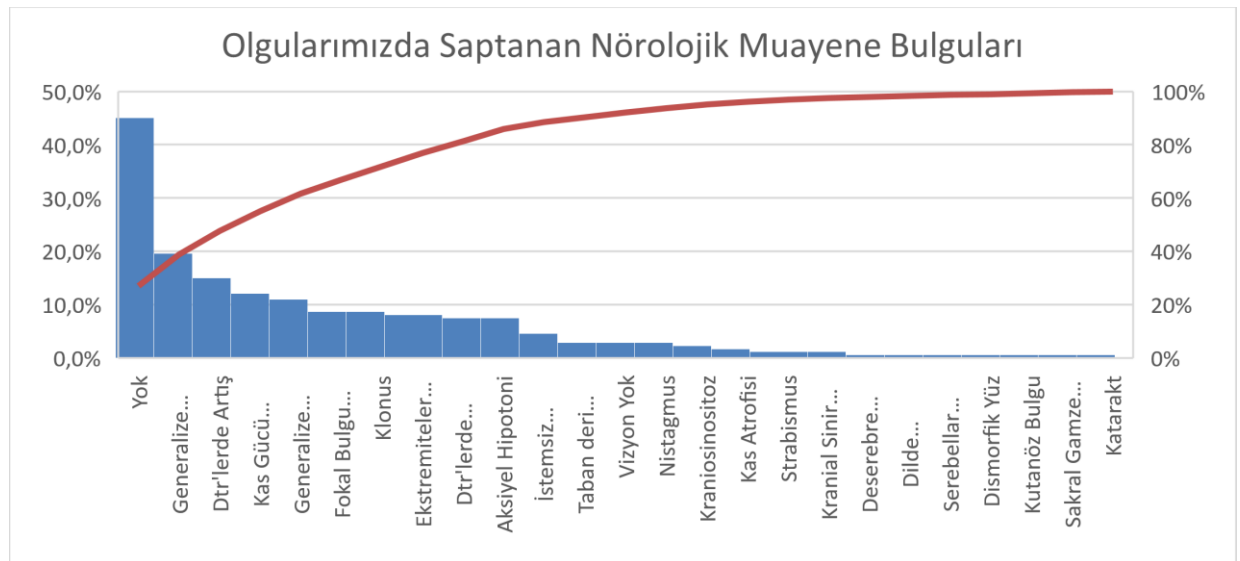
^{x²} Ki-kare test

4.4.Çalışma Grubunun Çok Değişkenli Özellikleri

Olgularımızda saptanan nörolojik muayene bulguları; prognostik verilerle ilişkilendirilmek üzere piramidal bulgular, ekstrapiramidal bulgular, kranial sinir bulguları ve dismorfolojik bulgular olmak üzere kategorize edilmişlerdi. Olgularımızda saptanan tüm nörolojik bulgular ise sıklıkları ile birlikte Tablo 4.4.1’de listelenmiştir.

Tablo-4.4.1 Olguların saptanmış olan tüm nörolojik muayene bulguları

	n	%		n	%
Muayene Bulgusu					
Yok	78	45,1%	Kas Atrofisi	3	1,7%
Generalize Hipotoni	34	19,7%	Strabismus	2	1,2%
Dtr'lerde Artış	26	15,0%	Kranial Sinir Bulgusu	2	1,2%
Kas Gücü Azalması	21	12,1%	Deserebre Postür	1	0,6%
Generalize Hipertoni	19	11,0%	Dilde Fasikülasyon	1	0,6%
Fokal Bulgu Varlığı	15	8,7%	Serebellar Bulgu	1	0,6%
Klonus	15	8,7%	Dismorfik Yüz	1	0,6%
Ekstremitelerde Hipertoni	14	8,1%	Kutanöz Bulgu	1	0,6%
Dtr'lerde Azalma	13	7,5%	Sakral Gamze/Tüy	1	0,6%
Aksiyel Hipotoni	13	7,5%	Katarakt	1	0,6%
Nistagmus	5	2,9%			
Kraniosinosis	4	2,3%			

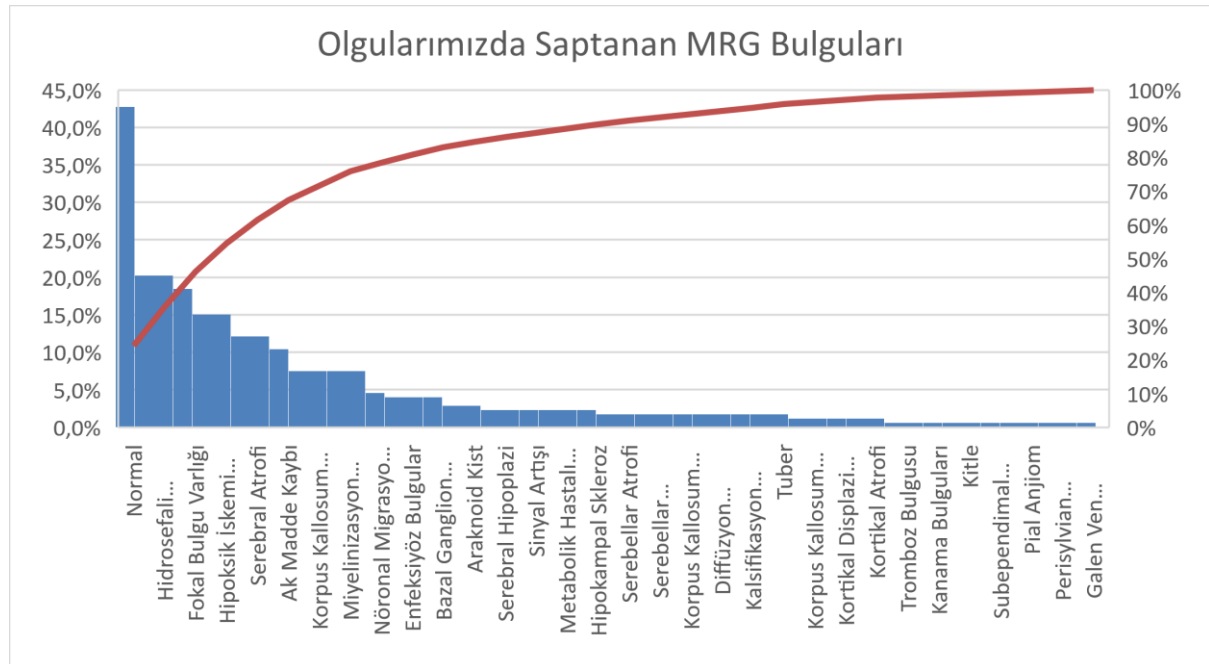


Şekil 4.4.1 Olguların saptanmış olan tüm nörolojik muayene bulguları

Olgularımızda saptanan MRG bulguları; prognostik verilerle ilişkilendirilmek üzere hipoksik-iskemi-atrofi bulguları, yapısal kusurlar, metabolik hastalık bulguları ve enfeksiyon bulguları olmak üzere kategorize edilmişlerdi. Olgularımızda saptanan tüm MRG bulguları ise sıklıkları ile birlikte Tablo 4.4.2’de listelenmiştir.

Tablo-4.4.2 Olgularımızın saptanmış olan tüm MRG bulguları

	n	%			
Magnetik Rezonans			Serebellar Hipoplazi	3	1,7%
Normal	74	42,8%	Korpus Kallosum Agenezisi	3	1,7%
Hidrosefali Bulguları	35	20,2%	Diffüzyon Kısıtlanması	3	1,7%
Fokal Bulgu Varlığı	32	18,5%	Kalsifikasyon Odakları	3	1,7%
Hipoksik İskemi Bulguları	26	15,0%	Tuber	3	1,7%
Serebral Atrofi	21	12,1%	Korpus Kallosum Atrofisi	2	1,2%
Ak Madde Kaybı	18	10,4%	Kortikal Displazi/Disgenezi	2	1,2%
Korpus Kallosum Hipoplazisi	13	7,5%	Kortikal Atrofi	2	1,2%
Miyelinizasyon Gecikmesi	13	7,5%	Tromboz Bulgusu	1	0,6%
Nöronal Migrasyon Defekti	8	4,6%	Kanama Bulguları	1	0,6%
Enfeksiyöz Bulgular	7	4,0%	Kitle	1	0,6%
Bazal Ganglion Hasarı Bulgusu	7	4,0%	Subependimal Nodül	1	0,6%
Araknoid Kist	5	2,9%	Pial Anjiom	1	0,6%
Serebral Hipoplazi	4	2,3%	Perisylvian Sendromu Bulgusu	1	0,6%
Sinyal Artışı	4	2,3%	Galen Ven Malformasyonu	1	0,6%
Metabolik Hastalık Bulguları	4	2,3%			
Hipokampal Skleroz	4	2,3%			
Serebellar Atrofi	3	1,7%			

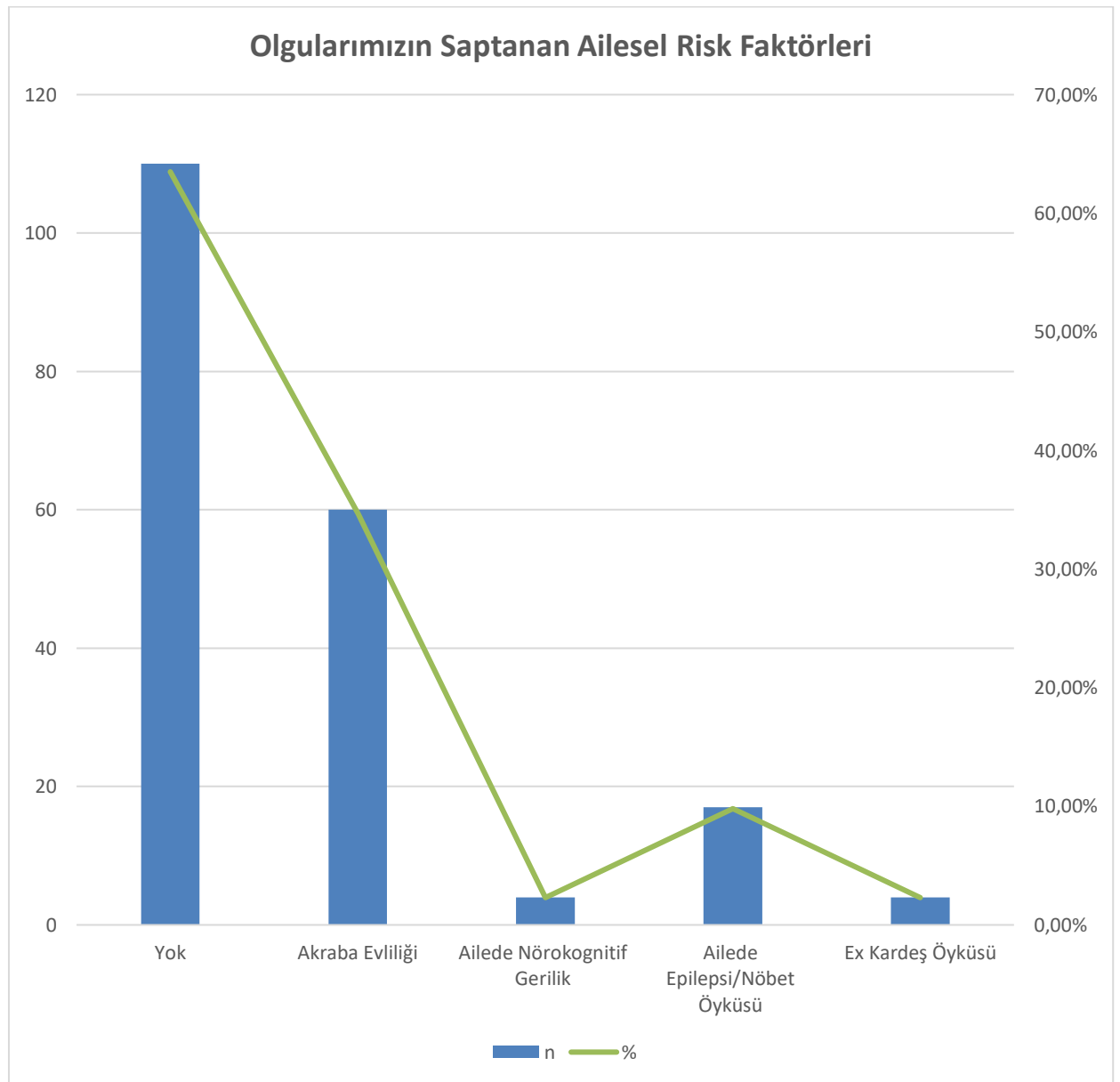


Şekil 4.4.2 Olgularımızın saptanmış olan tüm MRG bulguları

Olgularımızda saptanmış olan tüm ailesel risk faktörleri Tablo 4.4.3'te sıklıkları ile birlikte listelenmiştir.

Tablo-4.4.3 Olgularımızın saptanmış olan ailesel risk faktörleri

	n	%
Aile Öyküsü		
Yok	110	63,5%
Akraba Evliliği	60	34,7%
Ailede Nörokognitif Gerilik	4	2,3%
Ailede Epilepsi/Nöbet Öyküsü	17	9,8%
Ex Kardeş Öyküsü	4	2,3%

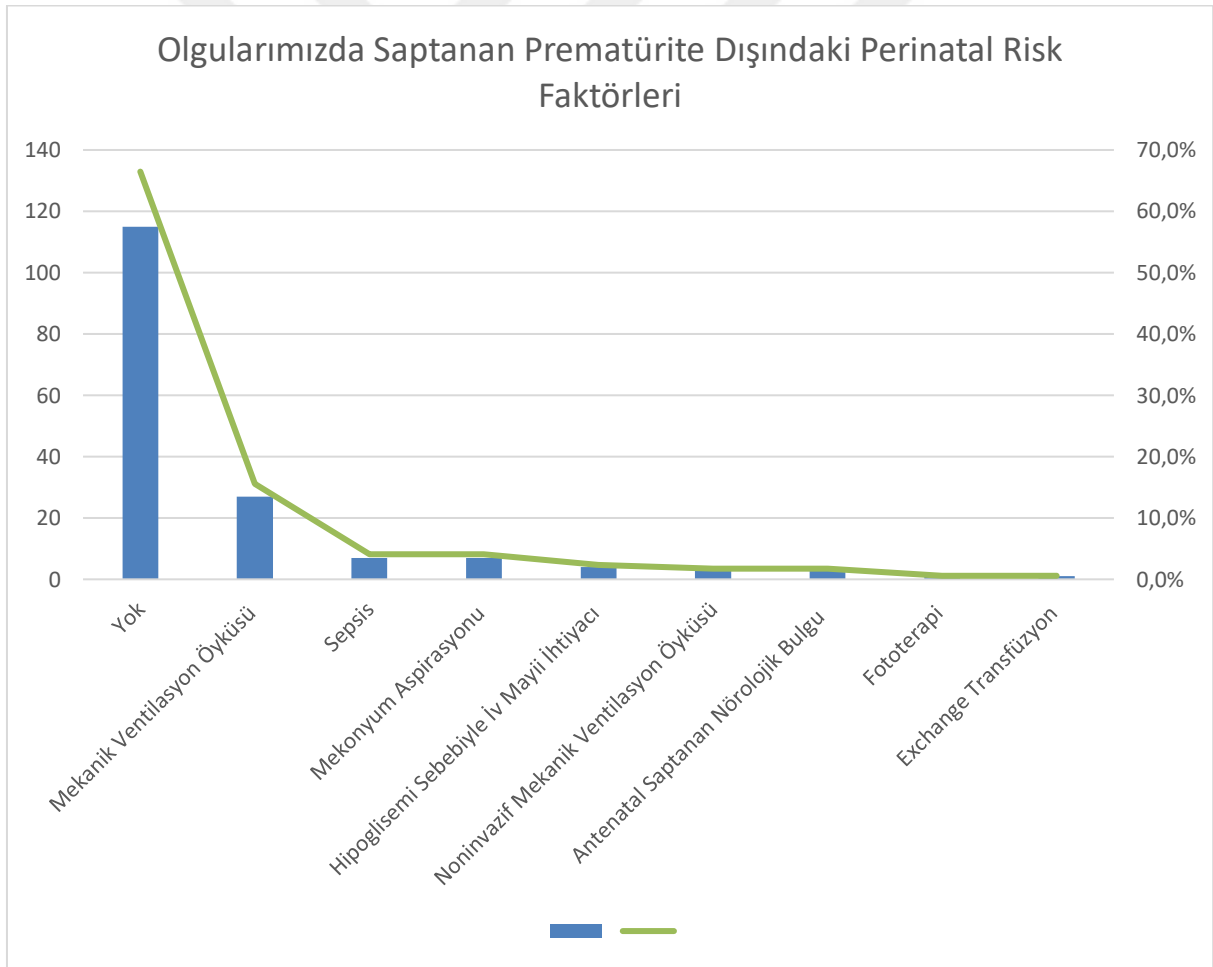


Şekil 4.4.3 Olgularımızın saptanmış olan ailesel risk faktörleri

Olgularımızda saptanmış olan prematürite dışındaki tüm perinatal risk faktörleri Tablo 4.4.4’de sıklıkları ile birlikte listelenmiştir.

Tablo-4.4.4 Olgularımızın saptanmış olan prematürite dışındaki perinatal risk faktörleri

	n	%
Perinatal Risk Faktörü (Prematürite Dışında)		
Yok	115	66,5%
Mekanik Ventilasyon Öyküsü	27	15,6%
Sepsis	7	4,0%
Mekonyum Aspirasyonu Öyküsü	7	4,0%
Hipoglisemi Sebebiyle İntravenöz Mayi İhtiyacı Öyküsü	4	2,3%
Noninvazif Mekanik Ventilasyon Öyküsü	3	1,7%
Antenatal Saptanan Nörolojik Bulgu Olması	3	1,7%
3 Gün veya Daha Uzun Fototerapi Öyküsü	1	0,6%
Exchange Transfüzyon Öyküsü	1	0,6%



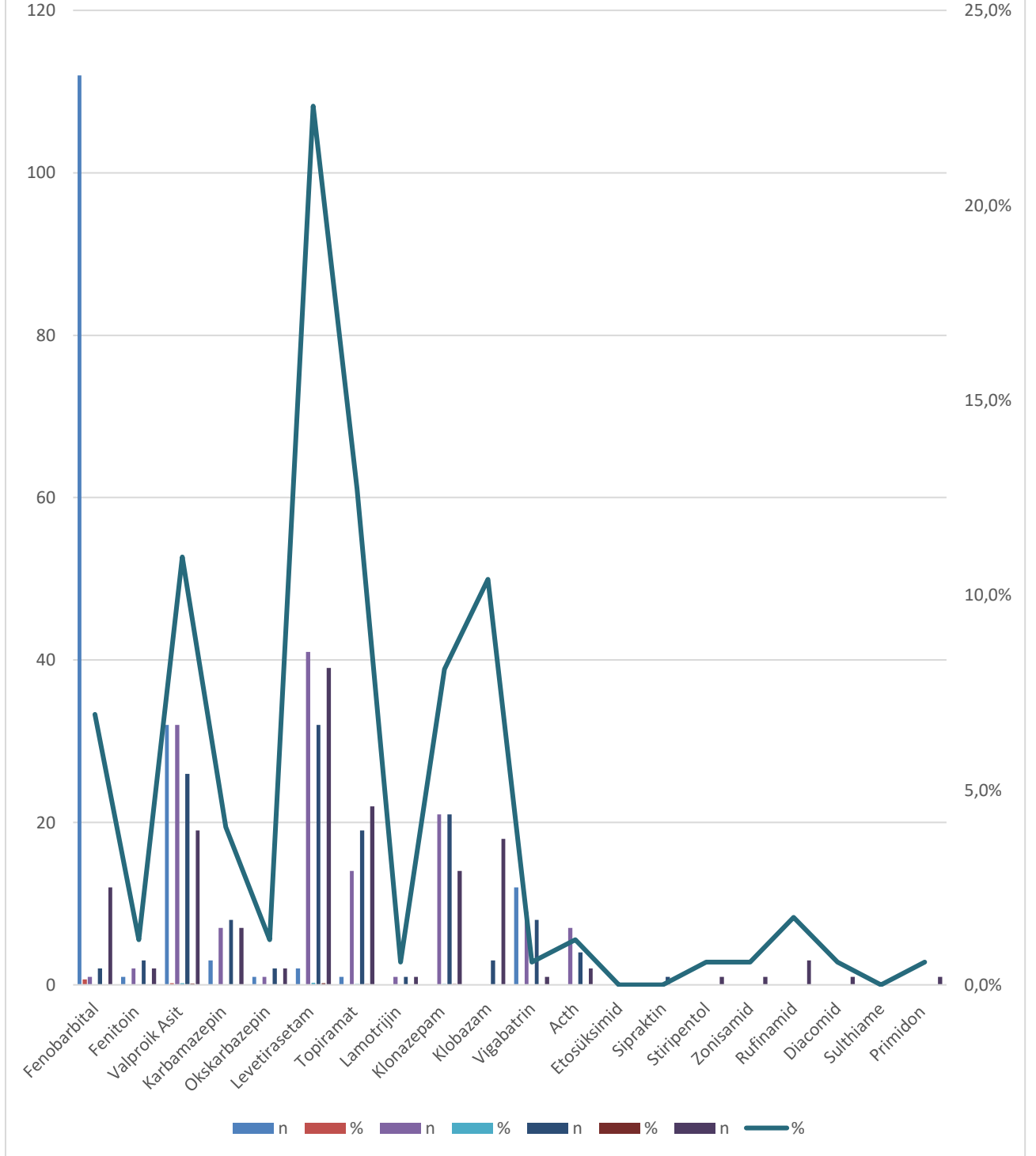
Şekil 4.4.4 Olgularımızın saptanmış olan prematürite dışındaki perinatal risk faktörleri

Olgularımızın tedavi rejimlerindeki ilk 3 AEİ ve yanıt verdikleri gözlenen AEİ'ların sıklıkları Tablo 4.4.5'de listelenmiştir.

Tablo-4.4.5 Olgularımızda denenmiş olan tüm AEİ'ler

	1. AEİ		2. AEİ		3. AEİ		Yanıt verilen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>AEİ</i>								
Fenobarbital	112	64,7%	10	5,8%	2	1,2%	12	6,9%
Fenitoin	10	5,8%	20	11,6%	3	1,7%	2	1,2%
Valproik Asit	32	18,5%	32	18,5%	26	15,0%	19	11,0%
Karbamazepin	3	1,7%	7	4,0%	8	4,6%	7	4,0%
Okskarbazepin	1	0,6%	1	0,6%	2	1,2%	2	1,2%
Levetirasetam	2	1,2%	41	23,7%	32	18,5%	39	22,5%
Topiramet	1	0,6%	14	8,1%	19	11,0%	22	12,7%
Lamotrijin	0	0,0%	1	0,6%	1	0,6%	1	0,6%
Klonazepam	0	0,0%	21	12,1%	21	12,1%	14	8,1%
Klobazam	0	0,0%	0	0,0%	3	1,7%	18	10,4%
Vigabatrin	12	6,9%	9	5,2%	8	4,6%	10	5,8%
Acth	0	0,0%	7	4,0%	4	2,3%	20	11,6%
Etosüksimid	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Sipraktin	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%	0	0,0%
Stiripentol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%
Zonisamid	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%
Rufinamid	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,7%
Diacomid	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%
Sulthiame	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Primidon	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%

Olgularımızın Tedavi Rejimlerindeki ilk 3 Antiepileptik İlacın ve Yanıt Verdikleri Gözlenen Antiepileptik İlaçların Dağılımları



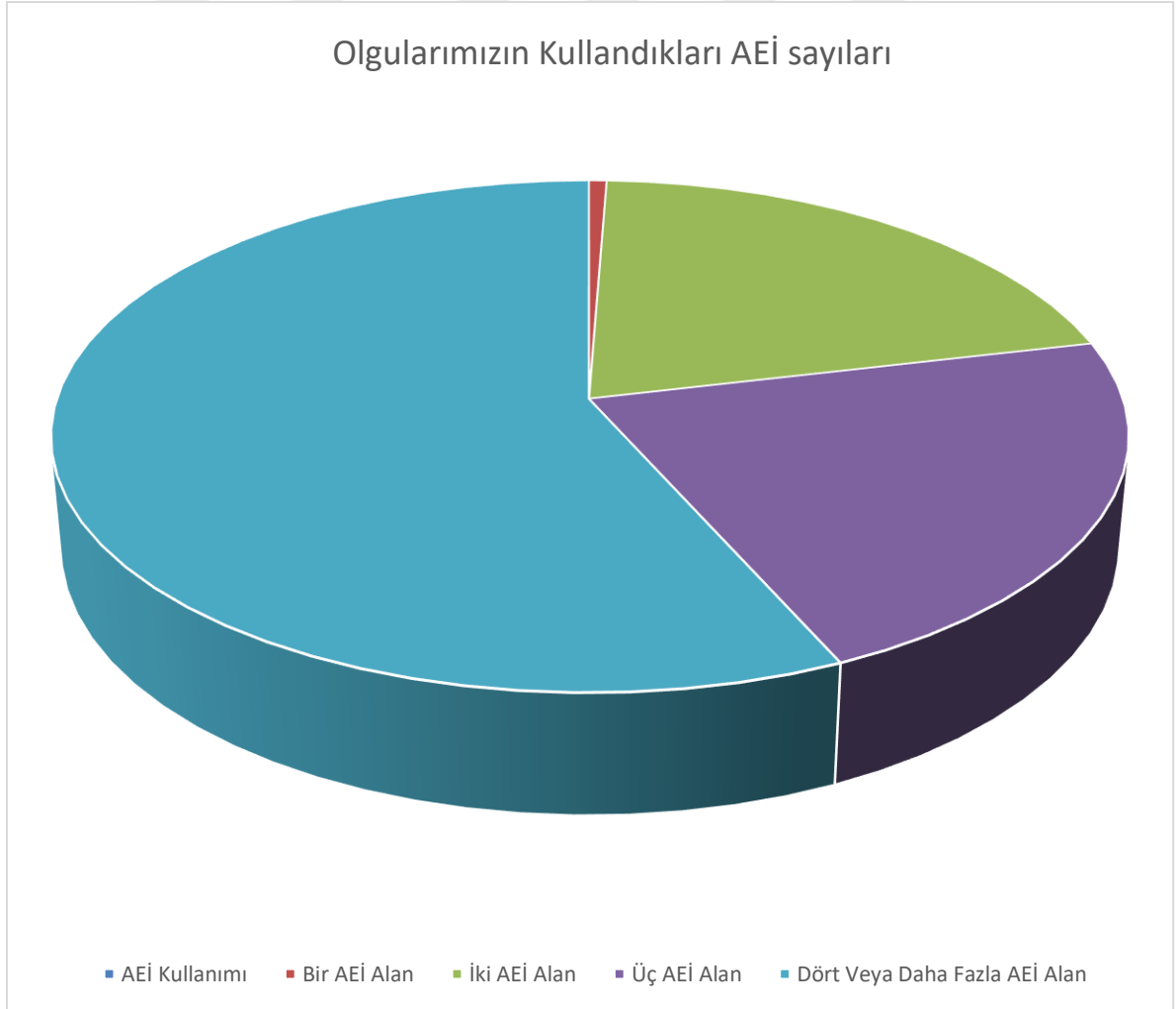
Şekil 4.4.5 Olgularımızda denenmiş olan tüm AEİ'ler

Olgularımızın izlem süreleri boyunca aldıkları tedavi rejimleri kaydedilmiş olup aldıkları AEİ sayıları Tablo 4.4.6'daki gibi gruplandırılmıştır. Buradaki AEİ sayısı final kombinasyonları değil toplam denenmiş AEİ sayısıdır.

Tablo-4.4.6 Olgularımızda denenmiş olan AEİ'lerin sayıları

AEİ Kullanımı

Bir AEİ alan	10	5,7%
İki AEİ alan	34	19,7%
Üç AEİ alan	36	20,8%
Dört veya daha fazla AEİ alan	93	53,8%



Şekil 4.4.6 Olgularımızda denenmiş olan AEİ'lerin sayıları

4.5.Prognoz Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizleri

Multivariate lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre risk faktörleri ile nöbet prognozu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.5.1)

Tablo 4.5.1 Nöbet prognozu üzerine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

	Odd's Oranı (%95 CI)	P değeri
Erkek cinsiyet	1,519 (0,816-2,828)	0,188
EEG'de epileptiform deşarj varlığı	0,641 (0,3-1,37)	0,251
Nörolojik muayene bulgusu varlığı	1,688 (0,91-3,13)	0,097
Nörogelişimsel prognozda anormallik olması	0,626 (0,29-1,34)	0,231

Multivariate lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre risk faktörleri ile nörogelişimsel prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.5.2)

Tablo 4.5.2 Nörogelişimsel prognoz üzerine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

	Odd's Oranı (%95 CI)	P değeri
Nörolojik muayene bulgusu varlığı	2,79 (0,777-10,014)	0,116
Ergen gelişim basamaklarında gerilik olması	,000	0,995
Perinatal risk faktörü varlığı	4,319 (0,916-20,373)	0,065
MRG'de patolojik bulgu varlığı	3,239 (0,971-10,805)	0,056
MRG'de hidrosefali bulgusu varlığı	,000	0,997
Mikrosefali varlığı	,000	0,997

5. TARTIŞMA

Herhangi bir uyaran olmadan gelişen, bir yıldan daha kısa sürede tekrarlayan nöbetler “epilepsi” olarak adlandırılır ve çeşitli nedenler ile meydana gelen kronik işlev bozukluğunun bir bulgusudur (2). Epilepsinin yıllık insidansı 50/100.000 prevelansı ise 5-10/1000 olarak bildirilmiştir (4,5). Etiyoloji hastalığa karşı ailesel eğilime ya da beyin hasarına bağlı olacağı gibi hastaların yaklaşık %70’inde herhangi bir sebep bulunamamaktadır (6,7).

Uygun ve yeterli AEİ tedavisi ile hastaların %60-70’inde remisyon sağlandığı bildirilmiş olsa da bir grup hasta dirençli epilepsi olarak adlandırılır ve tedavileri güçtür. Bu olguların yaşam kalitesi ciddi anlamda etkilenmekte, depresyon, okul başarısında düşme ve davranışsal sorunlar gözlenebilmektedir (177). İlaça dirençli olgularda ayrıca kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı aspirasyon, kardiyak aritmiler, beyin ödemi, ani ölüm ve SE gibi hayatı tehdit eden sorunlar da gözlenebilmektedir (178).

İlaça dirençli epilepsi tanımlaması literatürde geniş çapta çeşitlilik göstermektedir. Tanımlamada herhangi bir konsensusa varılamamasının sebepleri olarak; çalışmalarda baz alınan hasta popülasyonlarının birçok açıdan farklılık göstermeleri ve epilepsinin heterojenik klinik özellikleri düşünülmektedir. 2003 yılında Hong Kong’da 309 olgu ile yapılan prospektif bir çalışmada ilaca dirençli olgu olarak; en az 3 farklı AEİ ile denenen tedaviye rağmen en az 2 yıllık bir gözlem süresince ayda en az 1 kez nöbet geçiriyor olmak şeklinde tanımlanmıştır (179). 2009 yılı ILAE tanımlaması ise tolere edilebilen ve uygun olarak seçilmiş en az 2 AEİ’nin monoterapi ya da kombinasyon şeklinde denenmesine rağmen devamlı nöbetsizlik durumuna ulaşmadaki başarısızlık şeklinde idi (180).

2002 yılında Hindistan’da yapılan bir çalışmada 50 olgudan oluşan kontrol grubu ve 50 olgudan oluşan ilaca dirençli grup karşılaştırılmış olup ilaca dirençli olgu olarak da en az iki AEİ ile yapılan tedaviye rağmen en az 6 aydır, ayda en az bir kez nöbet geçiren olgu tanımı kullanılmıştır (181). 2012 yılında yapılan 36 aydan küçük 127 olguyu kapsayan retrospektif bir çalışmada ise ilaca dirençli olgu tanımı olarak; 2 ya da daha fazla AEİ ile tedaviye rağmen 6 ayda birden daha sık nöbet geçiriyor olmak ya da en az 2 AEİ ile tedavi denenmesi sonrası epilepsi cerrahisine yönlendirilmek şeklinde kabul edilmiştir (182). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak ilaca dirençli epilepsi; 2 ya da daha fazla AEİ kullanımına rağmen son 6 ayda 1 nöbetten daha fazla sıklıkta nöbet geçiriyor olmak olarak tanımlandı (174).

Epilepsi olgularının arasından ilaca direnç açısından yüksek risk taşıyanların önceden saptanabilmesi; ebeveynlere verilecek danışmanlığın niteliği, seçilmiş olgulara yapılacak tanı

ve tedavi programının yoğunlaştırılması ve yine seçilmiş olguların epileptik cerrahi açısından erkenden değerlendirilebilmesi gibi konularda önem kazanmaktadır (179).

Literatürde ilaca dirençli olguların saptanmış insidanslarında da geniş çapta farklılıklar bulunmamaktadır. Bu farklı sonuçların muhtemel sebepleri; dirençli olgu tanımlarındaki değişkenlik ve çalışmaya dahil edilen olguların demografik özelliklerindeki farklılıklardır. Russo ve arkadaşlarının 2015 yılında İtalya’da yaptığı çalışmada 2 yıllık gözlem sonunda olguların %65,8’i ilaca dirençli olarak nitelendirilmiş (183). 2012 yılında yapılan 36 aydan küçük 127 olguyu kapsayan retrospektif bir çalışmada da ilaca dirençli olgu oranı %35 olarak saptanmış (182). 2003 yılında Hong Kong’da 309 olgu ile yapılan prospektif bir çalışmada ilaca dirençli olgu oranı %14,2, 2015 yılında Tayland’da 308 olgunun dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise bu oran %42 olarak saptanmış (179,184). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak dahil edilen 173 olgunun 79’u (%45,7) ilaca dirençli epilepsi tanımımızı karşılamakta idi.

Literatürde ilaca dirençli epilepsinin erkek olgular arasında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (185). 2008 yılında Pakistan’da 442 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ilaca dirençli epilepsinin erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır (186). Bizim çalışmamızda da benzer olarak olguların cinsiyet dağılımına bakacak olursak; tüm olguların 100’ü erkek (%57,8) idi; ilaca dirençli grupta erkek olgu sayısı 54 (%68,4) iken kız olgu sayısı 25 (%31,6) olup ilaca dirençli grupta erkek hasta oranı ilaca yanıtı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Epilepsi olgularında ilaca direnç gelişiminde incelenen bir diğer önemli prediktif faktör ise nöbet başlangıç yaşıdır. Birçok çalışmada ilk nöbetini 1 yaşın altında geçirmek ilaca dirençli epilepsi için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmış (179,181,182). Bizim çalışmamızda ise ilaca dirençli olguların 48’i (%60,8) ilk nöbetini 6 aydan önce, 20’si (%25,3) 7-12 aylıkken geçirmiş olmasına karşın ilaca yanıtı ve dirençli grupta nöbet başlangıç yaşı anlamlı ($p = 0.052$) farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte 142 olgumuzun (%82,1) ilk nöbetini 1 yaşından önce geçirmiş olması dikkat çekiciydi.

Çalışmamızda ilaca dirençli olguların toplam yatış süresi ilaca yanıtı olguların toplam yatış süresinden anlamlı olarak ($p=0,0001$) daha yüksek saptandı. Literatür taramalarımızda böyle bir veriye rastlanmamış olmak ile birlikte sonuç, ilaca dirençli olguların klinik takibinin zorlukları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Öte yandan ilaca dirençli grup ile ilaca yanıtı

grup arasında hastaneye yatış yaşları, olguların şimdiki yaşları, kaç kez yatış gerektirdikleri ve toplam izlem süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Literatürde nöbet tipi de prognositik değeri ölçülen bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Chawla ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada miyoklonik nöbetler ile ilaca direnç arasında anlamlı bir ilişki saptanmış (181). Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise başvuru esnasındaki nöbet tipi ile ilaca yanıt ya da direnç arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (178). Eriksson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miyoklonik nöbetler ve infantil spazmin ilaca direnç ile yakından ilişkili olduğu saptanmış (187). Yılmaz ve arkadaşlarının 2013 yılında Mersin’de yaptıkları çalışmada ise ilaca yanıtli olgularda generalize nöbet ile başvurunun anlamlı olarak daha sık görüldüğü bildirilmiş (188). Saygı ve arkadaşlarının 2014 yılında Ankara’da yaptıkları çalışmada ise nöbet tipi; ilaca direnç açısından anlamlı bir prediktif değer olarak bulunmamış (189). Bizim çalışmamızda da bazı çalışmaları destekler nitelikte ilaca dirençli olgu grubu ile ilaca yanıtli olgu grubu arasında nöbet tipi açısından anlamlı bir fark ($p>0,05$) saptanmadı. Bu konuda çalışmalar arasında görüş birliği sağlanamamasının en büyük sebebi nöbet tipi tanımlamasında, nöbeti tanıyan kişinin nöbet hakkındaki tecrübe ve bilgisine dayanan farklılıklar olmasıdır. Ayrıca birçok vakada ilk nöbet aile tarafından görülmekte ve bu durumlarda hekimin nöbet tipini tanımlayabilmesi ailenin anlatım becerisine de bağımlı kalabilmektedir.

Literatürde erken doğum öyküsünün yaşamın ilk yılında afebril nöbet geçirme açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildiği görüldü (190,191). 2015 yılında İtalya’da yapılan bir çalışmada prematür doğum öyküsü olan epilepsi olgularının 2 yıllık gözlem sonunda AEİ’ye karşı direnç geliştirme oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmışken 5,8 ve 10 yılın ardından yapılan değerlendirmelerde anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (183). Çalışmamızda ilaca yanıtli grupta ve ilaca dirençli grupta gestasyon haftası dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Çalışmamıza ilk nöbetini yenidoğan döneminde geçiren olguların dahil edilmemiş olmasının da sonucu etkilediği düşünülmüştür.

Perinatal öyküde var olan risk faktörleri de literatürde direnç gelişiminde üzerinde durulan konulardan biri idi. 2012 yılında Wirrell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve Tripathi ve arkadaşlarının 2011 yılında Hindistan’da yaptığı çalışmada perinatal risk faktörlerinin varlığında ilaca direnç gelişiminin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi (182,192). Russo ve arkadaşlarının ise 2015 yılında İtalya’da yaptığı çalışmada perinatal dönemde prematürite dışında tanımlanan diğer risk faktörlerinin ilaca direnç gelişimi açısından anlamlı bulunmadığı bildirildi (183). Bizim çalışmamızda da 115 olguda (%66,5) herhangi bir perinatal

risk faktörü saptanmamış olup saptananlar arasında en sık olan risk faktörü 27 olguda (%15,6) gözlenen mekanik ventilasyon ihtiyacı idi. İlaça yanıtı grupta ve ilaca dirençli grupta perinatal risk faktörü varlığı ise anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Literatürdeki bu farklı sonuçların sebebi olarak; çalışmalar arasındaki perinatal risk faktörü tanımlamalarının geniş değişkenlik göstermesi; çalışmamızda ise ilk nöbetini yenidoğan döneminde geçiren olguların çalışmamıza dahil edilmemiş olması düşünülmüştür.

Olguların erken gelişim basamakları da birçok çalışmada sorgulanmış ve ilaca dirençli olgularda erken gelişim basamaklarında gerilik olması oranı, ilaca yanıtı olgulardakine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (179,182,183,188,189). Çalışmamızda ilaca dirençli olguların 52'sinde (%65,8) erken gelişim basamaklarında gerilik saptanmış iken ilaca yanıtı olguların 48'inde (%51,1) erken gelişim basamaklarında gerilik saptanmıştır. Erken gelişim basamaklarında gerilik olması oranı bizim çalışmamızda da ilaca dirençli olgularda daha yüksek bulunmasına karşın istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,05$). Erken gelişim basamaklarında gerilik gibi komorbiditesi olan olguların üniversitemiz hastanesine özellikle refere ediliyor olmasının, çalışmamıza dahil edilen olgu grubunun özelliklerini ve dolayısı ile çalışmamız sonuçlarını etkilediği düşünülmüştür.

Saygı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (189) olgularda ailede nöbet öyküsü sorgulanmış ve ilaca dirençli grup ile ilaca yanıtı grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Chawla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve Lisu ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada benzer şekilde ailede nöbet öyküsü ilaca yanıtı ve ilaca dirençli grup arasında anlamlı bulunmamıştır (181,193). Aithala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akraba evliliği sorgulanmış; ilaca yanıtı ve ilaca dirençli grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (194). Çalışmamızda akraba evliliği, ailede nöbet/epilepsi öyküsü, ailede nörogelişimsel gerilik varlığı ve ex kardeş öyküsü sorgulanmış; varlığında ailesel risk faktörü var kabul edilmiştir. Neticede çalışmamızda literatür verilerine paralel olarak İlaça yanıtı grupta ve ilaca dirençli grupta ailesel risk faktörü varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

İlaça dirençli olguları inceleyen birçok çalışmada olgularda SE öyküsünün de sorgulandığı görülüyor. Tripathi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve Karen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ilaca dirençli olguların öyküsünde SE varlığı oranı ilaca yanıtı olgularinkinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (179,192). Chawla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ilaca dirençli ve ilaca yanıtı grup arasında SE öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (181). Saygı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde ilaca

dirençli ve ilaca yanıtli grup arasında SE öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (189). Bizim çalışmamızda ilaca yanıtli olguların 24'ünde (%25,5), ilaca dirençli olguların ise 24'ünde (%30,4) SE öyküsü saptanmış olup ilaca dirençli grupta SE öyküsü varlığı oranı daha yüksek bulunmuştur. Fakat iki grup arasında SE öyküsü bakımından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatür verilerindeki bu geniş çaptaki tutarsızlık bize SE'nin direnç gelişiminde sebep mi sonuç mu olduğu sorusunu düşündürmektedir.

Olguların başvuru anındaki nörolojik muayene bulguları da ilaca dirençli olguları araştıran birçok çalışmaya konu olmuştur. Russo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve Wirrell ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ilaca dirençli grupta nörolojik muayene bulgusu varlığı oranı ilaca yanıtli gruptakinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmış idi (182,183). Bizim çalışmamızda ilaca dirençli olguların 50'sinde (%63,3), ilaca yanıtli olguların ise 45'inde (%47,9) başvuru anında nörolojik muayene bulgusu saptanmış olup literatürü destekler nitelikte ilaca dirençli grupta muayene bulgu oranı ilaca yanıtli gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Başvuru anındaki mikrosefali varlığı AEİ'ye direnç açısından pek çok çalışmada anlamlı bulunmuştur. Chawla ve arkadaşlarının yaptığı ve benzer şekilde Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda; ilaca dirençli grupta mikrosefali varlığı oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (181,188). Bizim çalışmamızda 144 (%83,2) olguda baş çevresinin normal değerlerde olduğu saptanırken yalnızca 26 (%15) olguda mikrosefali ve 3 (%1,7) olguda da makrosefali saptanmıştır. Literatür verilerinin aksine çalışmamızda ilaca yanıtli grupta ve ilaca dirençli grupta baş çevresi dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Olguların başvuru sırasındaki EEG bulguları ile ilaca direnç gelişimi de birçok çalışmada incelenmiştir. Boonluksuri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve benzer şekilde Wirrell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaca dirençli olgularda EEG'de epileptiform deşarj saptanma oranı ilaca yanıtli olgularinkine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (182,184). Bizim çalışmamızda 137 (%79) olguda başvuru anındaki EEG incelemelerinde epileptik deşarj saptanmıştır. En sık saptanan deşarj türü fokal/hemisferik olup ilaca dirençli olguların 23'ünde (%29,1) görülmüştür. Toplamda 9 olgumuzda burst supresyon görülmüş olup; 8'i ilaca dirençli grupta, 1'i ilaca yanıtli grupta idi. Çalışmamızda literatür verilerine paralel olarak ilaca dirençli grupta EEG'de epileptiform deşarj varlığı oranı ilaca yanıtli gruptan anlamlı ($p=0,005$) olarak daha yüksekti.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, EEG zemin aktivitesinde fokal yavaşlama ilaca direnç gelişimi ile ilişkili bulunmuş iken Wirrell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EEG zemin aktivitesindeki hem generalize hem de fokal yavaşlama ilaca direnç ile ilişkili bulunmuştur (182,188). Bizim çalışmamızda ise 71 (%41) olguda EEG zemin aktivitesinde yavaşlama saptanmıştır. Bunların 54'ünde generalize 17'sinde ise fokal yavaşlama tespit edilmiş olup İlaça yanıtı grupta ve ilaca dirençli grupta EEG zemin aktivite anormalliği anlamlı ($p=0,061$) farklılık göstermemiştir.

Holmes ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada ve benzer olarak 2015 yılında Mısır'da Arafa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaca dirençli olgularda MRG'de anormal bulgu saptanma oranı ilaca yanıtı olgularınkine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (195,196). Aksine Saygı ve arkadaşlarının 2014 yılında Ankara'da yaptıkları 241 olgudan oluşan çalışmada ise anormal MRG bulgusu varlığı ile ilaca direnç arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (189). Bizim çalışmamızda; 83 (%48) olguda MRG tamamen normal olarak kaydedilmiştir. Patolojik MRG bulgularının arasında en sık saptanan yapısal kusurlar olup 47 olgumuzda tanımlanmıştır. İlaça yanıtı grupta ve ilaca dirençli grupta MRG anormalliği bizim çalışmamızda anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

İlaça dirençli olgularda prediktif parametre aranması üzerine yapılan çalışmalarda üzerinde durulan bir diğer önemli konu da hiç kuşkusuz nörogelişimsel geriliktir. Birçok çalışma göstermiştir ki; olguların nörogelişimindeki gerileme ile AEİ'ye karşı direnç gelişimi arasında istatistiki açıdan anlamlı bir bağ vardır (179,181,184,188). Bizim çalışmamızda kastedilen nörogelişimsel gerilik tanımlaması başvuru anında değil en az 2 yıllık izlem sonundaki fizik muayene ve Denver Gelişimsel Tarama Testi 2 sonuçlarına dayanmaktadır. Bizim çalışmamızda 138 (%79) olgu en az 2 yıllık izlem sonrası GGG ya da GGG + SP olarak tanımlanmışlardır. Bu olguların 64'ü ilaca yanıtı grupta iken 74'ü ilaca dirençli grupta yer almaktaydı ve literatür verilerine uygun olarak ilaca dirençli grupta nörogelişimsel prognozunda gerilik olması (GGG/GGG $\pm$ SP) oranı ilaca yanıtı gruptan anlamlı ($p=0,0001$) olarak daha yüksekti.

Literatürde olguların nörogelişimsel prognozu ile ilgili çalışmalar tarandığında yayınların daha ziyade konjenital kalp hastaları, düşük doğum ağırlıklı ya da preterm infantlar, konjenital diafragma hernisi olan olgular ve hipoksik iskemik ensefalopati olguları etrafında toplandığı görülmüştür. Hermann ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada epilepsi olgularının izleminde kognitif fonksiyonlarda gerileme oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (197). Bourgeois ve arkadaşlarının yaptığı prospektif

çalışmada ise 72 yeni tanıli epilepsi olgusu izlenmiş olup izlemlerindeki Intelligence Quotient (IQ) puanlamalarının kontrol gurubu ile anlamlı olarak farklı olmadığı gözlemlenmiştir (198). Berg ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı prospektif çalışmada ise kontrol altına alınamayan nöbetlerin kognitif fonksiyonlarda gerilemeye yol açtığı sonucuna varılmıştır (199). Ellenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nöbet geçiriyor olmak ile nörogelişimsel gerilik arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (200). Literatürde rastlanan bu tartışmalı veriler bizi çalışmaya aldığımız olguları nörogelişimsel prognozları açısından da karşılaştırmaya yöneltmiştir. Karşılaştırma yapılırken olgularımız normal ve nörogelişimi anormal olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Çalışmamızda nörogelişimsel prognozunda gerilik olan ($GGG \pm SP$) ve normal olan grupta hastaneye yatış yaşları, şimdiki yaşları, izlem süreleri ve cinsiyetleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Ancak nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) olgular AEİ'ye karşı dirençliliklerine paralel olarak normal olan olgulara kıyasla anlamlı olarak daha sık servise yatırılmışlar ($p=0,017$) ve yatırıldıklarında daha uzun süre takip edilmişlerdir ($p=0,0001$).

Bourgeois ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve benzer şekilde Strauss ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı çalışmada nöbetlerin erken yaşta başlaması ile kognitif fonksiyonlarda gerileme arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (198,201). Bizim çalışmamız da literatürü destekler nitelikte idi. 142 (%82) olguda nöbetlerin 1 yaşından önce başladığı tespit edilmiştir. Bu olguların ise 20'si normal grupta iken 122'si nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta olup nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta nöbet başlangıç yaşı normal olan gruptan anlamlı ($p=0,0001$) olarak daha düşüktü.

Literatürde nörogelişimsel prognoz ile ilişkilendirilen bir diğer parametre de nöbet tipi idi. Aldenkamp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve benzer şekilde Bourgeois ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nöbet tipi ile kognitif fonksiyonlarda gerileme arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (198,202). Aksine bazı çalışmalarda da generalize tonik-klonik nöbet ve kompleks parsiyel nöbet geçiriyor olmak kötü nörogelişimsel prognoz için anlamlı prediktif değerde bir parametre olarak değerlendirilmiştir (203,204,205). Bizim çalışmamızda ise nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta spazm nöbet oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek iken nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta fokal nöbet oranı ve generalize nöbet oranı normal gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulundu. Bu konuda çalışmalar arasında görüş birliği sağlanamamasının en büyük sebebi nöbet tipi tanımlamasında, nöbeti tanıyan kişinin nöbet hakkındaki tecrübe ve bilgisine dayanan farklılıklar olmasıdır.

Barnard ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada karşılaştırılması yapılan kognitif açıdan normal olan epilepsi olgularında ve nörogelişimi geri olan epilepsi olgularında SE öyküsü sorgulanmış; SE öyküsü olan vakaların çok azında nörogelişimsel prognoz normal olduğu saptanmış (206). 2007 yılında van Rooij ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SE öyküsü ile nörogelişimsel anormallik gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (207). Bizim çalışmamızda da 48 olguda (%27) SE öyküsü tespit edilmiştir. Bu olguların 11'i normal grupta iken 37'si nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta olup nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta ve normal grupta SE öyküsü olması oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Literatürde epilepsi olgularını nörogelişimsel prognozları açısından karşılaştıran çalışmalar tarafımızca tarandığında prematürite ve diğer perinatal risk faktörlerinin varlığı parametrelerinin yeterince üzerinde durulmamış olarak görülmesi dikkat çekiciydi. Bunun sebebi olarak çalışmalarda bu parametreler yerine semptomatik etyolojinin varlığının irdelenmiş olması düşünüldü. Bizim çalışmamızda 26 (%15) olgu preterm idi. Preterm olguların 3'ü normal grupta, 23'ü nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta olup nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta ve normal grupta gestasyon haftası anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. 58 (%33) olguda prematürite dışında daha önce tanımladığımız perinatal risk faktörlerinden en az birini saptadık. Bu olguların 3'ü normal grupta, 55'i ise nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta idi ve nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta perinatal risk faktörü varlığı normal gruptan anlamlı ($p=0,0001$) olarak daha yüksekti.

Mikrosefali; primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer mikrosefali; nörogenez esnasında üretilen nöron sayısında azalma sonucu ortaya çıkar. Sekonder mikrosefalide ise; dentritik süreçlerin ve sinaptik bağlantıların sayısı azalmıştır (208). Hal böyle iken olgularımızda baş çevresi karşılaştırması yapmak çalışmamız için elzem olmuştur. Watemberg ve arkadaşlarının 2002 yılında İsrail'de yaptıkları çalışmada mikrosefali ile nörogelişimsel anormallik arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (209). 2013 yılında Da Costa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada nonsendromik kraniosinotiz olguları preoperatif dönemde de postoperatif dönemde de nörogelişimsel anormallik açısından riskli bulunmuştur (210). Bizim çalışmamızda da 26 (%15) olgu mikrosefali olarak değerlendirilmiş olup tamamı nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta idi. Literatür verilerine paralel olarak nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta mikrosefali oranı normal gruptan anlamlı ($p=0,012$) olarak daha yüksekti.

Literatürde anormal nörolojik muayene bulgusu varlığının nörogelişimsel prognozu kötü yönde etkilediğine dair veriler olsa da aksi yönde kanıtlar sunan çalışmalar da mevcuttur (211). Motamedi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epilepsi tanılı olguların nörolojik açıdan anormalliği olmadığı müddetçe IQ puanlaması dağılımı açısından diğer yönden sağlıklı çocuklarla arasında fark olmadığı belirtilmiştir (212). Tekgül ve arkadaşlarının 2006 yılında term doğan infantlarda yaptığı çalışmada ise olgularda öncesinde nörolojik muayene bulgusu olması nörogelişimsel prognoz ile ilişkili bulunmamıştır (213). Oostrom ve arkadaşların yaptığı çalışmada olduğu gibi bazı çalışmalarda ise nörolojik muayenesinde anormallik olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır (214). Bizim çalışmamızda 95 (%54) olguda başlangıçtaki nörolojik muayenelerinde anormallik saptanmış olup bu olguların 5'i normal grupta 90'ı ise nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta idi. Çalışmamızda, literatürdeki çalışmaların birçoğunu destekler nitelikte nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta anormal nörolojik muayene bulgusu olması oranı normal gruptan anlamlı ($p=0,0001$) olarak daha yüksek sonuçlandı.

Epilepsi olgularında nörogelişimsel prognozu irdelerken literatürde en çok tartışıldığı görülen parametrelerden biri de EEG bulguları idi. EEG'de epileptiform deşarj varlığı bu konudaki çalışmaların birçoğunda sorgulanmıştır. Stores ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekrarlayan non-konvülf SE tablosunun anlamlı derecede entellektüel açıdan negatif yönde etkilenmeye sebep olduğu saptanmıştır ki; epileptiform deşarjların nörogelişimsel prognoz üzerindeki anlamlı etkisini göstermek bakımından son derece dikkat çekicidir (215). Holmes ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı derlemede EEG bulguları ayrıntılı olarak irdelenmiş ve interiktal EEG'de epileptiform deşarj varlığının olguların kognitif gerilemesinde önemli bir role sahip olduğu kanısına varılmış (216). Bizim çalışmamızda 137 (%79) olgunun EEG'sinde epileptiform deşarj varlığı saptanmıştır. Olguların 9'unda burst supresyon saptanmış olup tamamı nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta idi. 23'ünde hipsaritmi saptanmış ve yalnızca 1'i normal grupta iken 22'si nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta idi. En sık saptanmış olan epileptiform deşarj türü fokal/hemisferik olup 55 olguda saptanmıştır. Literatür verilerini destekler nitelikte çalışmamızda nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta EEG'de epileptiform deşarj olması oranı normal gruptan anlamlı ($p=0,08$) olarak daha yüksekti.

Hiç kuşkusuz epilepsi olgularında nörogelişimsel prognozu inceleyen çalışmalarda en çok üzerinde durulan bir diğer parametre de MRG bulguları idi. Hermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların MRG 'leri sadece volümetrik açıdan incelenmiş fakat

nörogelişimsel prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır (197). Hermann ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada ise MRG bulguları hem volümetrik hem de anatomik açıdan ele alınmış ve anormal MRG bulgusu varlığı kötü kognitif fonksiyon ile yakından ilişkili bulunmuştur (217). Barnard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların MRG'leri bizim çalışmamızdaki gibi anormal bulgu varlığı açısından incelenmiş olup anormal MRG bulgusu varlığı anlamlı bir kötü nöroprognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (206). Bizim çalışmamızda 90 (%52) olgunun MRG incelemesinde anormal bulguya saptanmış olup 7'si normal grupta, 83'ü ise nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta idi. Çalışmamızda literatür verilerini destekler nitelikte nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta MRG anormalliği bulunması oranı normal gruptan anlamlı ($p=0,0001$) olarak daha yüksek saptanmıştır. Saptadığımız anormal MRG bulguları arasında en sık olan hidrosefali bulguları olduğundan (35 olguda) çalışmamızda nörogelişimsel prognoz ile ayrıca ilişkilendirilmiş olup olguların tümünün nörogelişimsel geriliği olan grupta olan ($GGG \pm SP$) grupta olduğu görülmüştür. Neticede istatistiki olarak nörogelişimsel geriliği olan ($GGG \pm SP$) grupta MRG'de hidrosefali bulgusu olması oranı normal gruptan anlamlı ($p=0,001$) olarak daha yüksekti.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na 1 Ocak 2011- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında başvurmuş ve Çocuk Nörolojisi servisine yatışı yapılmış, yatışı esnasındaki kronolojik yaşları 1-60 ay arasında olan ve en az iki yıl takip edilmiş epilepsi tanılı 173 hastanın demografik özellikleri, öz geçmiş ve soy geçmişleri, klinik özellikleri, fizik muayene, EEG ve MRG bulguları, tedavi rejimleri, nöbet prognozları, nörogelişimsel prognozları ve bu prognozlara etki eden risk faktörleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda ilaca dirençli epilepsi olguları için anlamlı risk faktörlerini; erkek cinsiyet, nörolojik muayenesinde anormal bulgu varlığı, nörogelişimsel prognozunda anormallik olması ve EEG'sinde epileptiform deşarj olması olarak saptadık. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

Birçok çalışmada ilk nöbetini 1 yaşın altında geçirmek ilaca dirençli epilepsi için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmış iken bizim çalışmamızda ise ilaca yanıtı ve dirençli grupta nöbet başlangıç yaşı anlamlı farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte 142 olgunun (%82,1) ilk nöbetini 1 yaşından önce geçirmiş olması dikkat çekiciydi. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda prematürite, nöbet prognozu açısından anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi olarak çalışmamıza ilk nöbetini yenidoğan döneminde geçiren olguların dahil edilmemiş olmasının da sonucu etkilediği düşünülmüştür. Olguların erken gelişim basamakları da birçok çalışmada sorgulanmış ve ilaca dirençli olgularda erken gelişim basamaklarında gerilik olması oranı, ilaca yanıtı olgulardakine göre anlamlı derecede yüksek saptanmış iken bizim çalışmamızda da ilaca dirençli olgularda daha yüksek bulunmasına karşın istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak; erken gelişim basamaklarında gerilik gibi komorbiditesi olan olguların üniversitemiz hastanesine özellikle refere ediliyor olmasının, çalışmamıza dahil edilen olgu grubunun özelliklerini ve dolayısı ile çalışmamız sonuçlarını etkilediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda nörogelişimi anormal olan olgular için anlamlı risk faktörlerini; nöbet başlangıç yaşının küçük olması, mikrosefali varlığı, nörolojik muayenesinde anormal bulgu olması, perinatal risk faktörü varlığı, EEG'de epileptiform deşarj varlığı ve MRG'de patolojik bulgu olması olarak saptadık. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

Çalışmamızda perinatal risk faktörü varlığı, nörogelişimsel prognoz açısından anlamlı bulunmuş iken literatürde perinatal risk faktörlerinin varlığının nörogelişimsel prognoza etkisi

bakımından yeterince üzerinde durulmamış olarak görülmesi dikkat çekiciydi. Bunun sebebi olarak çalışmalarda bu parametre yerine semptomatik etyolojinin varlığının irdelenmiş olması düşünüldü.

Literatürde yer alan çalışmalarda ilaca dirençli epilepsinin konsensusa varılmış bir tanımına rastlanmamaktadır. Farklı çalışmalarda olguların demografik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemi, AEİ sayısı, nöbetlerin sıklığı ve gözlem süreleri arasında geniş farklılıklar görülmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda daha kesin bir ilaca dirençli epilepsi tanımlaması yapılmasının sağlanması için; AEİ'nin başarısızlığını değerlendiren daha kesin kriterlerin varlığı ve hiç kuşkusuz dirençli olguların uzun süren takipleri esnasında titizlikle belirlenmeleri gerekir.

Literatürde olguların nörogelişimsel prognozu ile ilgili çalışmalar tarandığında yayınların daha ziyade konjenital kalp hastaları, düşük doğum ağırlıklı ya da preterm infantlar, konjenital diafragma hernisi olan olgular ve hipoksik iskemik ensefalopati olguları etrafında toplandığı görülmüştür. Ailelere daha sağlıklı öngörülerin aktarılabilmesi, erkenden alınan davranışsal terapilerin kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri gibi konular göz önüne alındığında epilepsi olgularında nörogelişimsel prognozu öngörebilmek önem kazanmakta ve kuşkusuz daha çok sayıda olgu ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Fisher RS, van Emde Boas W, 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* 46.4 (2005): 470-472.
2. Aydın, N. (2016). *Epilepsi ve Epileptik Sendromlar. Pediatrinin Esasları. (1. baskı) içinde (967-973). İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık.*
3. Tatum WO, Benbadis SR, Vale FL. The neurosurgical treatment of epilepsy. *Arch Fam Med* 2000; 9:1142-1146.
4. Middleton DB. Seizure disorders. In: Taylor RB, ed. *Family Medicine: Principles and Practise*, 6th ed. New York: Springer-Verlag;2003.
5. Epilepsy and seizure statistics. Epilepsy Foundation. Available at: www.epilepsyfoundation.org/about/statistics.cfm. Accessed January 11, 2010.
6. Bazil CW, Morrell MJ, Pedley TA. Epilepsy. In: Rowland LP, ed. *Merritt's Neurology*, 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;990-1008.
7. Epilepsy Foundation. About epilepsy and seizures. Available at: www.epilepsyfoundation.org/about/statistics.cfm. Accessed January 1, 2010.
8. Lowenstein DH. Seizures and epilepsy. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. Section 2: Diseases of the Central Nervous System. New York: McGraw-Hill; 2008; 2498-2512.
9. 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. *Epilepsia* 2010; 51:676.
10. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22:489.
11. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30:389.
12. Ropper AH, Samuels MA. Epilepsy and other seizure disorders. In: Adams and Victor's *Principles of Neurology*, 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009:304-338.

-
13. Wilfong, A. (Nov 11, 2015). Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. Retrieved August 16, 2016, from www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-classification-etiology-and-clinical-features?source=search_result&search=epilepsy&selectedTitle=2~150
 14. Pellock M.J. Status epilepticus. In Swaiman K. F, Ashwal S (Eds). *Pediatric Neurology Principles and Practice Third Edition* St Louis: Mosby 1999; 683-691.
 15. Holmes G.R, Stafstrom C.E The Epilepsies. In David B.R (eds). *Child and Adolescent Neurology* St Louis: Mosby 1998; 183-234.
 16. Apak, S. (2010). *Konvülziyonlar*. *Pediyatri*. (4. baskı) içinde (1675-1684). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
 17. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Seizures and epilepsy: Hope through research. Available at: www.ninds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail_epilepsy.htm. Accessed January 19, 2010.
 18. 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; 55:475.
 19. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40: 1163-70.
 20. Hauser, W. Allen. "Epidemiology of epilepsy in children." *Neurosurgery clinics of North America* 6.3 (1995): 419-429.
 21. Panayiotopoulos, C. P. "Epileptic Syndromes and their Treatment." Springer Healthcare, Ltd., Manchester (2010).
 22. 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." *Epilepsia* 51.4 (2010): 676-685.
 23. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Neonatal seizures. *Aicardi's Epilepsy in Children*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 188-209.
 24. Mizrahi E: Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. *Neurol Clin* 2001; 19: 39-54.
 25. Özmen M. Yenidoğan konvülsiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri* 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 415-421.
 26. Guerra MP, Wilson GA, Boylan GB, Rennie JM. An unusual presentation of fifth-day fits in the newborn. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 398-401.

-
27. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopatı with suppression-burst, Ohtahara syndrome; ist overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24: 13-23.
 28. Ohtahara S, Yamotigi Y. Epileptic encephalopaties in early infancy with suppression-burst. *Clin Neurophysiol* 2003; 20: 398-407.
 29. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsies with predominantly myoklonik seizures. In: Aicardi's *Epilepsy in Children*. 3rd ed. Philadelphia, Lippicott Williams & Wilkins, 2004: 64-66.
 30. Watanabe K, Naoki Y, Tamiko N, Izumi T, Kozabura A, Mitsuo M. "Benign infantile epilepsy with complex partial seizures." *Journal of Clinical Neurophysiology* 7.3 (1990): 409-416.
 31. Vigeveno, F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. "Benign infantile familial convulsions." *European journal of pediatrics* 151.8 (1992): 608-612.
 32. Gennaro E, Malacarne M, Carbone I, Riggio MC, Bianchi A, Bonanni P, et al. "No Evidence of a Major Locus for Benign Familial Infantile Convulsions on Chromosome 19q12-q13. 1." *Epilepsia* 40.12 (1999): 1799-1803.
 33. Gautier A, Pouplard F, Bednarek N, Motte I, Berquin P, Billarda C, et al. "[Benign infantile convulsions. French collaborative study]." *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 6.1 (1999): 32-39.
 34. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Negoro T, Watanabe K. "Early recognition of benign partial epilepsy in infancy." *Epilepsia* 41.6 (2000): 714-717.
 35. Watanabe, Kazuyoshi, and Akihisa Okumura. "Benign partial epilepsies in infancy." *Brain and Development* 22.5 (2000): 296-300.
 36. Nelson, Gregg B., Donald M. Olson, and Jin S. Hahn. "Short duration of benign partial epilepsy in infancy." *Journal of child neurology* 17.6 (2002): 440-445.
 37. Vigeveno, Federico. "Benign familial infantile seizures." *Brain and Development* 27.3 (2005): 172-177.
 38. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Bucchalter 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." *Epilepsia* 51.4 (2010): 676-685.
 39. Özmen, Meral, Burak Tatlı, and Barış Ekici. "Yenidoğan ve sütçocuğunun epileptik sendromları." *Türk Pediatri Arşivi* 46.3 (2011).

-
40. Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F, Beck C, Crespel A, Echenne B, et al. "Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q." *Human molecular genetics* 6.3 (1997): 473-477.
 41. Malacarne M, Gennaro E, Madia F, Pozzi S, Vacca D, Barone B, et al. "Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity." *The American Journal of Human Genetics* 68.6 (2001): 1521-1526.
 42. Caraballo R, Pavsek S, Lemainque A, Gastaldi M, Echenne B, Motte J, et al. "Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome." *The American Journal of Human Genetics* 68.3 (2001): 788-794.
 43. Imai K, Otani K, Yanagihara K, Li Z, Futagi Y, Ono J, et al. "Ictal Video-EEG Recording of Three Partial Seizures in a Patient with the Benign Infantile Convulsions Associated with Mild Gastroenteritis." *Epilepsia* 40.10 (1999): 1455-1458.
 44. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Hayakawa F, Kato T, Natsuma J. "Ictal EEG in benign partial epilepsy in infancy." *Pediatric neurology* 36.1 (2007): 8-12.
 45. Okumura, Akihisa, Kazuyoshi Watanabe, and Tamiko Negoro. "Benign partial epilepsy in infancy long-term outcome and marginal syndromes." *Epilepsy research* 70 (2006): 168-173.
 46. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, et al. "Long-term Follow-up of Patients with Benign Partial Epilepsy in Infancy." *Epilepsia* 47.1 (2006): 181-185.
 47. Okumura A, Kato T, Hayakawa F, Maruyama K, Kubota T, Natsume J, et al. "Antiepileptic treatment against clustered seizures in benign partial epilepsy in infancy." *Brain and Development* 28.9 (2006): 582-585.
 48. Özmen, Meral. (9 mart 2005) "Süt Çocukluğu Döneminin Epilepsi Sendromları." 14 ekim 2016, http://www.guncelpediatrici.com/makale_29/Sut-Cocuklugu-Doneminin-Epilepsi-Sendromlari.
 49. Engel, Jerome. "Report of the ILAE classification core group." *Epilepsia* 47.9 (2006): 1558-1568.
 50. Fejerman N. "Benign myoclonic epilepsy in infancy." *Epilepsy in children* (2004): 153-156.

-
51. Ricci S, Cusmai R, Fusco L, Vigeveno F. "Reflex Myoclonic Epilepsy in Infancy: A New Age-Dependent Idiopathic Epileptic Syndrome Related to Startle Reaction." *Epilepsia* 36.4 (1995): 342-348.
 52. Caraballo R., Cassar L, Monges S, Yopez I, Galichio S, Cersosimo R, et al. "[Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a new reflex epilepsy syndrome or a variant of benign myoclonic epilepsy in infancy]." *Revista de neurologia* 36.5 (2002): 429-432.
 53. Zuberi, Sameer M., and Mary E. O'Regan. "Developmental outcome in benign myoclonic epilepsy in infancy and reflex myoclonic epilepsy in infancy: a literature review and six new cases." *Epilepsy research* 70 (2006): 110-115.
 54. Capovilla G, Beccaria F, Gambardella A, Montagnini A, Avantaggiato P, Seri S. (2007). Photosensitive benign myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia*, 48(1), 96-100.
 55. Shahar E, Barak S, Andraus J, Kramer U. "Primary generalized epilepsy during infancy and early childhood." *Journal of child neurology* 19.3 (2004): 170-174.
 56. Kurian, M. A., and M. D. King. "An unusual case of benign reflex myoclonic epilepsy of infancy." *Neuropediatrics* 34.03 (2003): 152-155.
 57. Zafeiriou, Dimitrios, Euthymia Vargiami, and Eleftherios Kontopoulos. "Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a benign age-dependent idiopathic startle epilepsy." *Epileptic disorders* 5.2 (2003): 121-122.
 58. De Falco F, Majello L, Santangelo R, Stabile M, Bricarelli FD, Zara F. "Familial infantile myoclonic epilepsy: clinical features in a large kindred with autosomal recessive inheritance." *Epilepsia* 42.12 (2001): 1541-1548.
 59. Darra F, Fiorini E, Zoccante L, Mastella L, Torniero C, Cortese S. "Benign myoclonic epilepsy in infancy (BMEI): a longitudinal electroclinical study of 22 cases." *Epilepsia* 47.s5 (2006): 31-35.
 60. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M. "Severe myoclonic epilepsy in infants—a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases." *Brain and Development* 23.7 (2001): 736-748.
 61. Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. "Clinical and molecular genetics of myoclonic–astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome)." *Brain and Development* 23.7 (2001): 732-735.
 62. Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, Watanabe K, Miyajima T, Yasumoto S, et al. "Mutations of Neuronal Voltage-gated Na⁺ Channel α 1 Subunit Gene SCN1A in Core Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (SMEI) and in Borderline SMEI (SMEB)." *Epilepsia* 45.2 (2004): 140-148.

-
63. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. "Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome." *Adv Neurol* 2005;95: 71-102.
64. Dravet C, Bureau M., Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. (2005). Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Third edition, pp 89- 113. London: John Libbey Eurotext Ltd, 2005.
65. Ceulemans, Berten PGM, Lieve RF Claes, and Lieven G. Lagae. "Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy." *Pediatric neurology* 30.4 (2004): 236-243.
66. Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, Incorpora G, Cardinali C, Toldo I, et al. "Efficacy and Safety of Topiramate in Refractory Epilepsy of Childhood Long-Term Follow-Up Study." *Journal of child neurology* 20.11 (2005): 893-897.
67. Fujiwara, Tateki. "Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies." *Epilepsy research* 70 (2006): 223-230.
68. Kearney JA, Wiste AK, Stephani U, Trudeau MM, Siegel A, Ramachandranair R, et al. "Recurrent de novo mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy of infancy." *Pediatric neurology* 34.2 (2006): 116-120.
69. Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Plouin P. "Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy." *Brain and Development* 14.5 (1992): 299-303.
70. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005;95: 71-102.
71. Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. "Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy." *Biochemical and biophysical research communications* 295.1 (2002): 17-23.
72. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Mei D, Cox K, Dibbens LM. "SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: implications for molecular diagnosis." *Epilepsia* 50.7 (2009): 1670-1678.
73. Singh R, Anderman E, Whitehouse WPA, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. "Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+?" *Epilepsia* 42.7 (2001): 837-844.
74. Peled N, Shorer Z, Peled D, Pillar G. "Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders." *Epilepsia* 42.9 (2001): 1208-1210.

-
75. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spano M, Tortorella G, et al. "Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial." *Epilepsy research* 49.1 (2002): 45-48.
 76. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, et al. "Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial." *The Lancet* 356.9242 (2000): 1638-1642.
 77. Crest C, Dupont S, Leguern E, Adam C, Baulac M. "Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy An exploratory study in 9 patients." *Neurology* 62.4 (2004): 640-643.
 78. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulact O. "Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy." *Epilepsia* 39.5 (1998): 508-512.
 79. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. "Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome." *Epilepsia* 46.9 (2005): 1539-1544.
 80. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
 81. Engel, Jerome. "A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology." *Epilepsia* 42.6 (2001): 796-803.
 82. Lux, Andrew L., and John P. Osborne. "A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group." *Epilepsia* 45.11 (2004): 1416-1428.
 83. Gaily E, Liukkonen E, Paetau R, Rekola M, Granstrom ML. "Infantile spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video-EEG." *Developmental Medicine & Child Neurology* 43.10 (2001): 658-667.
 84. Fusco, Lucia, and Federico Vigeveno. "Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome." *Epilepsia* 34.4 (1993): 671-678.
 85. Donat, Jane F. and Warren D. Lo. "Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in West syndrome." *Journal of child neurology* 9.3 (1994): 290-296.
 86. Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, Curran JG. "Asymmetric and asynchronous infantile spasms." *Epilepsia* 36.9 (1995): 873-882.
 87. Hrachovy, Richard A. and James D. Frost Jr. "Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome)." *Journal of clinical neurophysiology* 20.6 (2003): 408-425.

-
88. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, Oka E. "Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome." *Brain and Development* 23.7 (2001): 473-481.
 89. Claes S, Devriendt K, Lagae L, Ceulemans B, Dom L, Casaer P, et al. "The X-linked infantile spasms syndrome (Mim 308350) maps to Xp 11.4–Xpter in two pedigrees." *Annals of neurology* 42.3 (1997): 360-364.
 90. Strømme P, Sundet K, Mørk C, Cassiman JJ, Fryns JP, Claes S. "X linked mental retardation and infantile spasms in a family: new clinical data and linkage to Xp11. 4-Xp22. 11." *Journal of medical genetics* 36.5 (1999): 374-378.
 91. Bruyere H, Lewis MS, Wood S, MacLeod PJ, Langlois S. "Confirmation of linkage in X-linked infantile spasms (West syndrome) and refinement of the disease locus to Xp21. 3-Xp22. 1." *Clinical genetics* 55.3 (1999): 173-181.
 92. Shields MD, Hicks M, Macgregor DF, Richey S. "Infantile spasms associated with theophylline toxicity." *Acta Paediatrica* 84.2 (1995): 215-217.
 93. Yasuhara A, Ochi A, Harada Y, Kobayashi Y. "Infantile spasms associated with a histamine H1 antagonist." *Neuropediatrics* 29.06 (1998): 320-321.
 94. Mori K, Toda Y, Hashimoto T, Miyazaki M, Saijo T, Ito H, et al. "Patients with West syndrome whose ictal SPECT showed focal cortical hyperperfusion." *Brain and Development* 29.4 (2007): 202-209.
 95. Gibbs, Frederic Andrews, and Erna Leonhardt Gibbs. *Atlas of electroencephalography: epilepsy*. Addison-Wesley, 1959.
 96. Guzzetta, Franco. "Cognitive and behavioral outcome in West syndrome." *Epilepsia* 47.s2 (2006): 49-52.
 97. Appleton, Richard E. "West syndrome: long-term prognosis and social aspects." *Brain and Development* 23.7 (2001): 688-691.
 98. Mackay MT, Weiss SK, Webber TA, Ashwal S, Stephens D, Gill KB, et al. "Practice Parameter: Medical Treatment of Infantile Spasms Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society." *Neurology* 62.10 (2004): 1668-1681.
 99. Riikonen, Raili. "Topical review: infantile spasms: therapy and outcome." *Journal of child neurology* 19.6 (2004): 401-404.
 100. Shields WD, Shewmon DA, Peacock WJ, LoPresti CM, Nakagawa J, Yudovin S. "Surgery for the treatment of medically intractable infantile spasms: a cautionary case." *Epilepsia* 40.9 (1999): 1305-1308.

-
101. Caplan R, Guthrie D, Komo S, Shields WD, Sigmann M. "Infantile spasms: the development of nonverbal communication after epilepsy surgery." *Developmental neuroscience* 21.3-5 (1999): 165-173.
 102. Pinard JM., Delalende O, Chiron C, Soufflet C, Plouin P, Kim Y, et al. "Callosotomy for epilepsy after West syndrome." *Epilepsia* 40.12 (1999): 1727-1734.
 103. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalende O, Duchowny M, Weiser HG, et al. "Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery." *Epilepsia* 47.6 (2006): 952-959.
 104. Gastaut, H. "The Lennox-Gastaut syndrome: comments on the syndrome's terminology and nosological position amongst the secondary generalized epilepsies of childhood." *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 35 (1982): 71.
 105. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. "Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology." *The Lancet Neurology* 8.1 (2009): 82-93.
 106. Oguni, Hirokazu, Kitami Hayashi, and Makiko Osawa. "Long-Term Prognosis of Lennox-Gastaut Syndrome." *Epilepsia* 37.s3 (1996): 44-47.
 107. Crumrine, Patricia K. "Lennox-Gastaut syndrome." *Journal of child neurology* 17.1 suppl (2002): S70-S75.
 108. Aicardi J. Lennox-Gastaut syndrome. In: Wallace SJ, Farrell k, eds. *Epilepsy in children*, pp 169-77. London: Arnold, 2004.
 109. Rantala, Heikki, and Tuuli Putkonen. "Occurrence, Outcome, and Prognostic Factors of Infantile Spasms and Lennox-Gastaut Syndrome." *Epilepsia* 40.3 (1999): 286-289.
 110. Fenichel, GM. (2010). *Klinik Çocuk Nörolojisi* (5.Baskı). (V. Baytok, Çev.). Adana: Nobel Kitabevi. (Orijinal çalışma basım tarihi 1988)
 111. Chugani HT, Mazziotta JC, Engel J, Phelps ME. "The lennox-gastaut syndrome: Metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2 [18F] fluoro-d-glucose positron emission tomography." *Annals of neurology* 21.1 (1987): 4-13.
 112. Ferrie CD, Marsden PK, Robinson RO. "Cortical and subcortical glucose metabolism in childhood epileptic encephalopathies." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 63.2 (1997): 181-187.

-
113. Ferrie CD, Marsden PK, Maisey MN, Robinson RO. "Visual and semiquantitative analysis of cortical FDG-PET scans in childhood epileptic encephalopathies." *The Journal of Nuclear Medicine* 38.12 (1997): 1891-1894.
114. Parker APJ, Ferrie CD, Keevil S, Newbold M, Cox T, Maisey M, et al. "Neuroimaging and spectroscopy in children with epileptic encephalopathies." *Archives of disease in childhood* 79.1 (1998): 39-43.
115. Aicardi, J. "Myoclonic epilepsies difficult to classify either as Lennox-Gastaut syndrome or myoclonic-astatic epilepsy." *Epilepsy in children* (1996): 271-273.
116. Ferrie, Colin D. and Amit Patel. "Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS)." *European journal of paediatric neurology* 13.6 (2009): 493-504.
117. Dooze, H. "Myoclonic-astatic epilepsy." *Epilepsy research. Supplement* 6 (1991): 163-168.
118. Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, et al. "Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome." *Brain and development* 23.7 (2001): 757-764.
119. Dooze H. [Das akinetische petit mal.] *Arch Psychiatr Nervenkr* 1965; 205:638-654.
120. Dooze H, Gerken H, Leonhardt T. Centrencephalic monoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie* 1970; 2:59-78.
121. Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. "Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome)." *Brain and Development* 23.7 (2001): 732-735.
122. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru MF, Dellatolas G, Dulac O. "Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis." *Epilepsy research* 36.1 (1999): 15-29.
123. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, Robinson RO. "Interaction of lamotrigine with sodium valproate." *The Lancet* 341.8842 (1993): 445.
124. Fejerman, Natalio, and Roberto Horacio Caraballo. *Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey Eurotext, 2007.
125. Caraballo, Roberto, et al. "Panayiotopoulos-type benign childhood occipital epilepsy A prospective study." *Neurology* 55.8 (2000): 1096-1100.
126. Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP. "Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital

-
- epilepsy." *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. with video. Montrouge, France: John Libbey Eurotext (2005): 227-53.
127. Caraballo R. Benign occipital epilepsies. In: Duchowny M, Cross JH, Arzimanoglou A (eds), *Pediatric Epilepsy*. The McGraw-Hill Companies. 2013. P. 191-197.
128. Caraballo, Roberto, Ricardo Cersósimo, and Natalio Fejerman. "Idiopathic partial epilepsies with rolandic and occipital spikes appearing in the same children." *Journal of Epilepsy* 11.5 (1998): 261-264.
129. Grosso S, Orrico A, Galli L, Bartolo RD, Sorrentino V, Balestri P. "SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome." *Neurology* 69.6 (2007): 609-611.
130. Panayiotopoulos, C. P. "Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes." *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer London, 2010. 339-375.
131. Lada C, Skiadas K, Theodoru V, Loli N, Covanis A. "A study of 43 patients with Panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility." *Epilepsia* 44.1 (2003): 81-88.
132. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, et al. "Panayiotopoulos syndrome: a consensus view." *Developmental Medicine & Child Neurology* 48.3 (2006): 236-240.
133. Demirbilek, Veysi, and Aysin Dervent. "Panayiotopoulos syndrome: video-EEG illustration of a typical seizure." *Epileptic disorders* 6.2 (2004): 121-124.
134. Chiron C, Plouin P, Dulac O, Mayer M, Ponsot G. "[Myoclonic epilepsy with non-progressive encephalopathy]." *Neurophysiologie clinique= Clinical neurophysiology* 18.6 (1988): 513-524.
135. Elia, Maurizio. "Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: an update." *Epilepsia* 50.s5 (2009): 41-44.
136. Bernardo DB. "Myoclonic status in nonprogressive encephalopathy." *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*, (2007): 2361-2364.
137. Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, Ito M, Fukumas G, Miyazaki EM, et al. "A missense mutation of the Na⁺ channel α II subunit gene Nav1. 2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98.11 (2001): 6384-6389.

-
138. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. "Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome." *Annals of neurology* 45.1 (1999): 75-81.
139. Bonanni P, Malcarni M, Moro F, Veggiotti P, Buti D, Ferrari A, et al. "Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations." *Epilepsia* 45.2 (2004): 149-158.
140. Kobayashi K, Ohtsuko Y, Ohmori I, Nishio Y, Fujiwara M, Ito M, et al. "Clinical and electroencephalographic characteristics of children with febrile seizures plus." *Brain and development* 26.4 (2004): 262-268.
141. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. "Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus?" *Brain and Development* 31.5 (2009): 394-400.
142. Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, Duhaime A, Dlugos DJ, Golden JA. "Dysplasia A common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy." *Neurology* 61.3 (2003): 365-368.
143. Carpio, Arturo, and W. Allen Hauser. "Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis." *Neurology* 59.11 (2002): 1730-1734.
144. Camfield, Peter, and Carol Camfield. "Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment." *Epilepsia* 43.s3 (2002): 27-32.
145. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. "Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation." *Annals of neurology* 38.4 (1995): 633-642.
146. Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, Berlangieri SU, Berkovic SF. "Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation." *Neurology* 49.4 (1997): 969-975.
147. Andermann, Frederick, and Benjamin Zifkin. "The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine." *Epilepsia* 39.s4 (1998): S9-S23.
148. Panayiotopoulos, C. P. "Extraoccipital benign childhood partial seizures with ictal vomiting and excellent prognosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 66.1 (1999): 82-85.

-
149. Panayiotopoulos, Chrysostomos P. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. Vol. 15. John Libbey Eurotext, 1999.
150. Panayiotopoulos, C. P. "Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 66.4 (1999): 536-540.
151. Al-Twaijri, Waleed A., and Michael I. Shevell. "Atypical Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes Features of a Subset Requiring More Than One Medication for Seizure Control." *Journal of child neurology* 17.12 (2002): 900-903.
152. Verrotti A, Coppola G, Manco R, Ciambra G, Ianetti P, Grosso S, et al. "Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures." *Seizure* 16.3 (2007): 271-275.
153. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, et al. "Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial." *Brain and Development* 29.5 (2007): 281-284.
154. Bello-Espinosa, Luis E., and Summer L. Roberts. "Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes—three cases." *Seizure* 12.3 (2003): 157-159.
155. Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vigeveno F, Capovilla G, Ragona F, et al. "Rasmussen's encephalitis Early characteristics allow diagnosis." *Neurology* 60.3 (2003): 422-425.
156. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, et al. "Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis." *Neurology* 61.12 (2003): 1807-1810.
157. Kossoff EH, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Avellino AM, Carson BS, et al. "Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome." *Neurology* 61.7 (2003): 887-890.
158. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. "The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial." *The Lancet Neurology* 7.6 (2008): 500-506.
159. Nordli, Douglas. "The ketogenic diet Uses and abuses." *Neurology* 58.12 suppl 7 (2002): S21-S24.

-
160. Heck, Christi, Sandra L. Helmers, and Christopher M. DeGiorgio. "Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters Scientific basis and recommendations for use." *Neurology* 59.6 suppl 4 (2002): S31-S37.
 161. Privitera MD, Welty TTE, Ficker DDM, Welge J. "Vagus nerve stimulation for partial seizures." *The Cochrane Library* (2002).
 162. Schachter, Steven C. "Vagus nerve stimulation: where are we?" *Current opinion in neurology* 15.2 (2002): 201-206.
 163. Labar, Douglas. "Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs." *Seizure* 13.6 (2004): 392-398.
 164. Tecoma, Evelyn S., and Vicente J. Iragui. "Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned?" *Epilepsy & Behavior* 8.1 (2006): 127-136.
 165. Boon P, Vonck K, De Reuck J, Caemaert J. "Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy." *Seizure* 10.6 (2001): 448-455.
 166. Dorward IG, Titus JB, Limbrick DD, Johnston JM, Bertrand ME, Smyth MD. "Extratemporal, nonlesional epilepsy in children: postsurgical clinical and neurocognitive outcomes: Clinical article." *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 7.2 (2011): 179-188.
 167. Çataltepe O, Turanlı G, Yalnizoglu D, Topcu M, Akalan N. "Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children." *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 102.3 (2005): 280-287.
 168. Marras CE, Granata T, Franzini A, Freri E, Villani F, Casazza M, et al. "Hemispherotomy and functional hemispherectomy: indications and outcome." *Epilepsy research* 89.1 (2010): 104-112.
 169. Shimizu, Hiroyuki. "Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy." *Epilepsia* 46.s1 (2005): 30-31.
 170. Turanlı G, Yalnizoglu D, Acikgoz DG, Akalan N, Topcu M. "Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy." *Child's Nervous System* 22.10 (2006): 1322-1327.
 171. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levishon P, Tardo C, et al. "Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study." *Journal of child neurology* 16.11 (2001): 843-848.
 172. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdag E, Erdem A, et al. "The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical

experience at a Turkish tertiary referral center." *European journal of paediatric neurology* 14.4 (2010): 334-339.

173. Katar S, Devecioğlu C, Ayrancı Sucaklı I, Taşkesen M. Hipoksik İskemik Ensefalopatili 80 Term Yenidoğan Hastanın Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007;34(1):38-41.
174. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2013;19-22.
175. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P. Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-576.
176. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-380.
177. Alving, J. "What is intractable epilepsy." *Intractable epilepsy* (1995): 1-12.
178. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. "Predictors of Intractable Epilepsy in Childhood: A Case-Control Study." *Epilepsia* 37.1 (1996): 24-30.
179. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. "Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy." *Pediatric neurology* 29.1 (2003): 46-52.
180. Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. "Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies." *Epilepsia* 51.6 (2010): 1069-1077.
181. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. "Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy." *Pediatric neurology* 27.3 (2002): 186-191.
182. Wirrell E, Kisiel LW, Mandrekar J, Nickels K. "Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study." *Epilepsia* 53.9 (2012): 1563-1569.
183. Russo A, Posar A, Conti S, Parmeggiani A. "Prognostic factors of drug-resistant epilepsy in childhood: An Italian study." *Pediatrics International* 57.6 (2015): 1143-1148.

-
184. Boonluksiri, Pairoj, Anannit Visuthibhan, and Kamornwan Katanyuwong. "Clinical Prediction Rule of Drug Resistant Epilepsy in Children." *Journal of epilepsy research* 5.2 (2015): 84.
185. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. *Epilepsia*. 1996; 14-27.
186. Malik MA, Hamid MH, Ahmed TM, Ali Q. "Predictors of intractable childhood epilepsy." *J Coll Physicians Surg Pak* 18.3 (2008): 158-162.
187. Eriksson, K. J., and M. J. Koivikko. "Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children." *Epilepsia* 38.12 (1997): 1275-1282.
188. Yilmaz, Berna Seker, Cetin Okuyaz, and Mustafa Komur. "Predictors of intractable childhood epilepsy." *Pediatric neurology* 48.1 (2013): 52-55.
189. Saygi, Semra, Ilknur Erol, and Füsün Alehan. "Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood." *Turkish journal of medical sciences* 44.3 (2014): 490-495.
190. Vestergaard, M.; Basso, O.; Henriksen, T.B.; Ostergaard, J.R.; Olsen, J. Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology* 2002, 13, 282–287.
191. Epileptogenesis, Sodium Selenate Retards. "31st International Epilepsy Congress Istanbul, Turkey 5th–9th September 2015." *Epilepsia* 56.1 (2015): 3-262.
192. Tripathi M, Padhy UP, Vibha D, Bhatia R, Srivastava MVP, Singh MB, et al. "Predictors of refractory epilepsy in North India: A case–control study." *Seizure* 20.10 (2011): 779-783.
193. Huang L, Li S, He D, Bao W, Li L. "A predictive risk model for medical intractability in epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 37 (2014): 282-286.
194. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. "Clinical predictors of intractable childhood epilepsy." *Journal of psychosomatic research* 61.3 (2006): 343-347.
195. Ko, Tae-Sung, and Gregory L. Holmes. "EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy." *Clinical Neurophysiology* 110.7 (1999): 1245-1251.
196. Arafa MA, Fathy MM, Siam AG, Gowhar GK. "Predictors of drug resistant epilepsy in children: a clinical, electroencephalographic and neuroimaging study." *Zagazig University Medical Journal* 17.2 (2015).
197. Hermann B, Jones J, Sheth R, Dow C, Koehn M, Seidenberg M. "Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure." *Brain* 129.10 (2006): 2609-2619.

-
- 198.** Bourgeois BFD, Prensky AL, Palkes HS, Talent BK, Busch SG. "Intelligence in epilepsy: a prospective study in children." *Annals of neurology* 14.4 (1983): 438-444.
- 199.** Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. "Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes a prospective cohort study." *Neurology* 79.13 (2012): 1384-1391.
- 200.** Ellenberg, Jonas H., Deborah G. Hirtz, and Karin B. Nelson. "Do seizures in children cause intellectual deterioration?" *New England Journal of Medicine* 314.17 (1986): 1085-1088.
- 201.** Strauss E, Loring D, Chelune G, Hunter M, Hermann B, Perrine K, et al. "Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman epilepsy consortium." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 17.6 (1995): 909-917.
- 202.** Aldenkamp, Albert, and Johan Arends. "The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function." *Epilepsia* 45.1 (2004): 54-63.
- 203.** Klove, Hallgrim, and Charles G. Matthews. "Neuropsychological studies of patients with epilepsy." (1974).
- 204.** Dodrill, Carl B. "Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy." *Epilepsia* 27.4 (1986): 399-411.
- 205.** Seidenberg M, O'leary DS, Giordani B, Berent S, Boll TJ. "Test-retest IQ changes of epilepsy patients: Assessing the influence of practice effects." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 3.3 (1981): 237-255.
- 206.** Barnard, Chantel, and Elaine Wirrell. "Does status epilepticus in children cause developmental deterioration and exacerbation of epilepsy?" *Journal of child neurology* 14.12 (1999): 787-794.
- 207.** van Rooij LG, de Vries LS, Handryastuti S, Hawani D, Groenendaal F, van Huffelen AC, et al. "Neurodevelopmental outcome in term infants with status epilepticus detected with amplitude-integrated electroencephalography." *Pediatrics* 120.2 (2007): e354-e363.
- 208.** Woods, C. Geoffrey. "Human microcephaly." *Current opinion in neurobiology* 14.1 (2004): 112-117.

-
209. Watemberg N, Silver S, Harel S, Sagie TL. "Significance of microcephaly among children with developmental disabilities." *Journal of child neurology* 17.2 (2002): 117-122.
210. Da Costa AC, Anderson VA, Holmes AD, Lo P, Wray AC, Chong DK, et al. "Longitudinal study of the neurodevelopmental characteristics of treated and untreated nonsyndromic craniosynostosis in infancy." *Child's Nervous System* 29.6 (2013): 985-995.
211. Williams, Jane. "Learning and behavior in children with epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 4.2 (2003): 107-111.
212. Motamedi, Gholam, and Kimford Meador. "Epilepsy and cognition." *Epilepsy & Behavior* 4 (2003): 25-38.
213. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. "The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants." *Pediatrics* 117.4 (2006): 1270-1280.
214. Ostrom KJ, van Teeseling H, Schouten AS, Peters ACB, Schinkel AJ. "Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study." *Brain* 128.7 (2005): 1546-1555.
215. Stores, G. "Effects on learning of "subclinical" seizure discharge,",". *Education and epilepsy* (1987): 14-21.
216. Holmes, Gregory L., and Pierre-Pascal Lenck-Santini. "Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment." *Epilepsy & Behavior* 8.3 (2006): 504-515.
217. Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Rutecki P. "Extratemporal quantitative MR volumetrics and neuropsychological status in temporal lobe epilepsy." *Journal of the International Neuropsychological Society* 9.03 (2003): 353-362.

8. EKLER

EK 1- Hastaların Demografik Özellikleri Formu

İsim-Soy isim	Cinsiyet	Nöbet Başlangıç Yaşı	Şimdiki Yaşı	Hastaneye Yatış Yaşı	İzlem Süresi	Kaç Kez Yatış Yapıldığı	Toplamda Kaç gün Yatarak İzlendiği

EK 2- Hastaların Klinik Özellikleri Formu

İsim-Soyisim	Nörolojik Muayene Bulgusu	Baş Çevresi	Nöbet Tipi

EK 3- Hastaların Tanısal Özellikleri Formu

İsim-Soyisim	EEG’de epileptiform deşarj	EEG zemin aktivitesi	MRG bulgusu	MRG’de hidrosefali varlığı

EK 4- Hastaların Öz Geçmiş ve Soy Geçmiş Özellikleri Formu

İsim-Soyisim	Gestasyon Haftası	Perinatal Risk Faktörü	SE öyküsü	Aile Öyküsü

EK 5- Hastaların Tedavi Rejimleri Formu

İsim-Soyisim	İlk AEİ	İkinci AEİ	Üçüncü AEİ	Dördüncü ve sonraki AEİ	Yanıt Verdiği Gözlenen AEİ

EK 6- Hastaların Prognostik Bilgileri Formu

İsim-Soyisim	Nöbet Prognozu	Nörogelişimsel Prognoz

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı : Fatih HAŞLAK

Doğum tarihi : 2 Ocak 1989

Doğum yeri : İstanbul

Medeni hali : Evli

İş Adresi : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390, Çapa/İstanbul

Yabancı dil : İngilizce

Telefon : +905065639764

e-mail : drfatihhaslak@gmail.com

ÖĞRENİM

Uzmanlık : İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü (2012-2016)

Üniversite : İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Türkçe Tıp (Farabi) (2011-2012)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006-2011)

Lise : Adnan Menderes Anadolu Lisesi, İstanbul (2002-2006)

BİLİMSEL YAYIN LİSTESİ

Makaleler

1. Fatih HAŞLAK, Deniz ÖZÇEKER, Zeynep TAMAY. "Süt Çocuğunda Ender Bir Döküntü Nedeni: Kutanoöz Mastositoz." Çocuk Dergisi 2014; 3: 116-120.
2. Deniz ÖZÇEKER, Fatih HAŞLAK, Aylin YETİM, Agop ÇITAK, Firdevs BAŞ, Zeynep TAMAY. "Öz Kıyım Amaçlı Kullanılan Bir Bakterisidal Ajan: İzoniazid." Çocuk Dergisi 2014; 2: 78-80.

Poster Sunumları

1. Fatih HAŞLAK, Didem SOYDEMİR, İsmail YILDIZ, Ayşe KILIÇ, Emin ÜNÜVAR, Fatma OĞUZ. Hışıltılı Çocuk Nedenlerinden Biri: Yabancı Cisim Aspirasyonu: Olgu Sunumu. 35.Pediatric Günleri 2013, İstanbul
2. Fatih HAŞLAK, Didem SOYDEMİR, İsmail YILDIZ, Ayşe KILIÇ, Emin ÜNÜVAR, Fatma OĞUZ. İdrarın Beklemekle Koyulaşması: Erken Saptanan Alkaptonüri Olgusu: Olgu Sunumu. 35.Pediatric Günleri 2013, İstanbul
3. Fatih HAŞLAK, Deniz ÖZÇEKER, Zeynep Ülker TAMAY, Nermin GÜLER. İntihar Amaçlı Kullanılan Bir Bakterisidal Ajan; İzoniazid: Olgu Sunumu. 36.Pediatric Günleri 2014, İstanbul
4. Deniz ÖZÇEKER, Fatih HAŞLAK, Zeynep Ülker TAMAY, Nermin GÜLER. Çiğ Patates ile Temas Sonrası Anafilaksi: Olgu Sunumu. 11. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi 2016, Marmaris

EĞİTİM

1. EKG Kursu, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul; Kasım 2012
2. İş Sağlığı ve Güvenliği Koordinatörlüğü Katılım Belgesi. İstanbul Üniversitesi; Kasım 2014
3. Genel Pediatri Kursu. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Kasım 2014
4. Bilimsel Araştırmalarda Temel İlkeler. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Nisan 2015
5. İnvaziv ve Non-invaziv Mekanik Ventilasyon Kursu. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Ağustos 2015
6. Neonatal Resüsitasyon Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul; Eylül 2015
7. Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Rutinleri. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; Nisan 2016
8. 11. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi 2016, Marmaris