



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE NÖBET İLE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Roza Yavuz Alç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin Uysalol

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimimi aldığım İstanbul Tıp Fakültesi 'nde bilgi ve deneyimleriyle bizlere ışık tutan, başta Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Elmas Zeynep İnce olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Bu süreçte bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez hocam Sayın Prof. Dr. Metin Uysalol 'a,

Değerli vaktini ayırıp desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sacide Pehlivan 'a,

Çalışmamı yürüttüğüm esnada Çocuk Acil Bilim Dalı 'nda görev yapan ve çalışmamda büyük payı olan başta sevgili asistan arkadaşlarıma olmak üzere intern doktor ve hemşire arkadaşlarıma,

Tüm katkıları ve içten yaklaşımları için Çocuk Nöroloji Bilim Dalı saygıdeğer üyeleri Prof. Dr. Mine Çalışkan, Doç. Dr. Edibe Pembegül Yıldız, Ceyda Öney, Selahattin Katar, Rıdvan Avcı 'ya,

Çocuk hekimliği adına çok şey öğrendiğim, her birini tanımaktan çok memnun olduğum, kıymetli uzman abla ve abilerime,

Asistanlığımın en değerli kazanımı olan dostlarım Dilara, Seray, Utku 'ya, çok sevdiğim Nazrin, Parvana 'ya ve tez sürecinde yan yana yürüdüğümüz Aydan 'a, güzel anılarla hatırlayacağım sevgili eşkıdemlerim ve asistan arkadaşlarıma,

Beni sonsuz ve koşulsuz bir sevgiyle bugünlere getiren, her an destekçim, değerlim, annem Güllü 'ye, bugünkü ben olmamda en etkili olan, hayatıma ışık tutan babam Abdullah 'a ve ilk arkadaşım, varlığıyla bana güç veren canım abim Rohat 'a,

Heyecanla ve bilinmezliğin endişesiyle onunla tanışmak için gün saydığımız, içimde rüzgarlar estiren minik insana,

Yol arkadaşım, meslektaşım ve şansım sevgili eşim Enes 'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Roza Yavuz Alıç

İstanbul 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİLEPTİK NÖBETİN TANIMLANMASI	3
2.2. EPİLEPTİK NÖBET EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3. NÖBET ETİYOLOJİSİ.....	4
2.4. EPİLEPTİK NÖBET PATOFİZYOLOJİSİ.....	6
2.5. NON EPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAYLAR.....	6
2.6. EPİLEPTİK NÖBET VE EPİLEPSİ SINIFLANDIRMASI.....	9
2.7. KOMORBİDİTELER.....	10
2.8. EPİLEPTİK NÖBETLERE KLİNİK YAKLAŞIM, ANEMNEZ.....	10
2.9. FİZİK MUAYENE.....	11
2.10. NÖBETTE KULLANILAN TANISAL ARAÇLAR	13
2.10.1. Laboratuvar	13
2.10.2. Nöroradyoloji.....	13
2.10.3. EEG	14
2.11.STATUS EPİLEPTİKUS.....	16
2.12. NÖBET TEDAVİ İLKELERİ.....	17
2.13. ANTİNÖBET İLAÇLAR	20
2.13.1.Karbamezapin, Okskarbazepin	21
2.13.2. Fenitoin	21
2.13.3. Fenobarbital.....	21
2.13.4. Klonazepam.....	21
2.13.5. Lamotrijin.....	21

2.13.6. Gabapentin, Vigabatrin.....	22
2.13.7. Topiramet.....	22
2.13.8. Levetirasetam.....	22
2.13.9. Zonisamid.....	22
2.13.10. Valproat.....	22
2.14. STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ.....	23
2.15. NO YOLAĞI.....	25
2.15.1. iNOS yapısı ve fonksiyonları.....	26
2.15.2. Hastalık kontrolünde iNOS.....	27
2.15.3. iNOS ve epilepsi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Gereçler.....	28
3.2. Çalışma Yöntemi.....	30
3.2. Çalışma Grubu.....	40
3.3. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKLAR.....	83

KISALTMALAR

AAN	: Amerikan Nöroloji Akademisi
anti-LGI1 ensefaliti	:Anti- leucine-rich-glioma-inactivated encephalitis
ALT	: Alanin amino transferaz
Ark.	: Arkadaşları
AST	: Aspartat amino transferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CaM	: Kalmodulin
CK	: Kreatin kinaz
CMV	: Sitomegalovirüs

CP : Serebral Palsi
CRP : C-Reaktif Protein
ÇÇAE : Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi
DEA : Demir eksikliği anemisi
Dk : Dakika
EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit
EEG : Elektroensefalogram
EKG : Elektrokardiyogram
GABA : γ -aminobütirik asit
GKS : Glaskow koma skalası
GÖR : Gastro özofageal reflü
HIV : Human Immunodeficiency Virus
Hz : Hertz
IED : İnteriktal epileptiform deşarjlar
IV : İntravenöz
IO : İntraosseöz
ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (The International League Against Epilepsy)
İNOS : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
JME : Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTK : Jeneralize Tonik Klonik
Kg : Kilogram
KİBAS : Kafa içi basınç artışı sendromu
KSE : Konvülzif status epileptikus
LGS : Lennox Gastaut Sendromu
LP : Lomber ponksiyon
Max : Maksimum
Mg : Miligram
 $\mu\text{mol/L}$: mikromol/litre
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI : Magnetic Resonance Imaging

mTOR : Rapamisin inhibitörlerinin mammarian hedefi

Na : Sodyum

NMDA : N-metil-D-aspartat

NO : Nitrik oksit

NOS : Nitrik Oksit Sentaz

ONOO⁻ : Peroksinitrit

SE : Status epileptikus

SJS : Stevens Johnson Sendromu

Tandem MS : Tandem Mass Spectrometry

TEN : Toksik Epidermal Nekrolizis

TNBC : Triple negatif breast cancer

TABLÖLAR

Tablo 1: Epileptik nöbetlerin uluslararası ILAE Sınıflaması 2017 Genişletilmiş Versiyon

Tablo 2: Status Epileptikus t1 ve t2 süreleri

Tablo 3: iNOS rs1060826 varyantı primer bilgileri

Tablo 4: iNOS rs1060826 varyantı için PZR içeriği

Tablo 5: iNOS rs1060826 varyantı için PZR protokolü

Tablo 6: iNOS rs1060826 varyantı için enzim kesim içeriği

Tablo 7: iNOS rs1060826 varyantı için kullanılan restriksiyon endonükleaz enzimi bilgileri

Tablo 8: G ve A allel bant uzunlukları

Tablo 9: Ek hastalık oranları

Tablo 11: Ek hastalıklar

Tablo 12: Etiyoloji sınıflandırması

Tablo 13: Febril konvulziyonda ortalama ve median vücut ısıları

Tablo 14: Anormal nörolojik muayene bulguları

Tablo 15: Hastaların ailelerinde nöbet öyküsü

Tablo 16: Hastaların anne ile baba arasındaki akrabalık durumları

Tablo 17: Hastaların nöbet tekrarlama zamanları

Tablo 18: Hastaların tedavi şekli dağılımı

Tablo 19: Anti-nöbet tedavide kullanılan ilaçlar

Tablo 20: Tedavi uyumsuzluk sebepleri

Tablo 21: Acil serviste 1.basamak tedavide uygulanan ilaçlar

Tablo 22: Hastaların başvuruındaki laboratuvar değerleri

Tablo 23: Mentzer indeksi

Tablo 24:Demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılık dağılımları

Tablo 25: Nörogörüntüleme yapılan hastaların dağılımları

Tablo 26: Anormal nörogörüntüleme bulguları

Tablo 27: EEG anormal olan hastaların dağılımı

Tablo 28: Genetik inceleme

Tablo 29: Demografik veriler ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

Tablo 30: Mevcut olan epilepsi tanısının nöbet tekrarıyla ilişkisi

Tablo 31: NMR, MS, HS, CP varlığının nöbet tekrarıyla ilişkisi

Tablo 32: Ek hastalıkların nöbet tekrarı üzerine etkisi

Tablo 33: Nöbet tekrarı ile febril konvulziyon ilişkisi

Tablo 34: Nöbet tipi ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

Tablo 35: Nöbet süresi ve hastaneye varış süresi ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

Tablo 36: Anti-nöbet tedavi şekli ve ajanlar ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

Tablo 37: Nöbet tekrar eden ve etmeyen gruplarda acilde 1.basamak tedavi uygulanma oranı

Tablo 38: Düzensiz tedavi ile nöbet tekrar ilişkisi

Tablo 39: Gestasyon haftası ve yenidoğan döneminde hastane yatışı ile nöbet tekrar ilişkisi

Tablo 40: Nöbet geçirme sıklığı ile nöbet tekrarı ilişkisi

Tablo 41: İlk nöbet yaş grubu ile nöbet tekrarı ilişkisi

Tablo 42: İlk nöbet yaşı ile nöbet tekrarı ilişkisi

Tablo 43: Ailede epilepsi tanılı birey varlığının nöbet tekrarıyla ilişkisi

Tablo 44: Anne ile baba arasında akrabalık ile nöbet tekrarı ilişkisi

Tablo 45: Anormal nörolojik muayene ile nöbet tekrarı ilişkisi

Tablo 46: Anormal nörogörüntüleme bulgusuyla nöbet tekrarı arasındaki ilişki

Tablo 47: EEG anormalliği ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

Tablo 48: Laboratuvar parametreleri ile nöbet tekrarı ilişkisi

Tablo 49: Genotip ile nöbet tekrar ilişkisi

Tablo 50: Kontrol ve çalışma grubu arasında genotip karşılaştırılması

Tablo 51: Genotip değerlendirme ile cinsiyet ilişkisi

Tablo 52: Genotip değerlendirme ile etiyoloji ilişkisi

Tablo 53: Genotip değerlendirme ile epilepsi tanısı ilişkisi

Tablo 54: Genotip değerlendirme ile nöbet sıklığı ilişkisi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Epilepsilerin sınıflandırılması

Şekil 2: EEG elektrodlarının lokalizasyonu

Şekil 3: iNOS rs1060826 varyantının PZR ve kesim ürünlerinin jel fotoğrafı

Şekil 4: Çalışma ve kontrol grubu değerlendirilmesi akış şeması

Şekil 5: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 6: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı

Şekil 7: Epilepsi tanılı hastaların dağılımı

Şekil 8: Nöromotor retardasyon, mikrosefali, hidrosefali, serebral palsi oranları

Şekil 9: Febril konvülsiyon ile başvuru oranı

Şekil 10: EEG değerlendirmesi yapılan hastalarda febril konvülziyon dağılımı

Şekil 11: Hastaların nöbet tipine göre dağılımı

Şekil 12 : Hastaların nöbet geçirme sürelerinin dağılımı

Şekil 13: Hastaneye varış süresi dağılımları

Şekil 14: Hastaneye 112 ile başvuru oranı

Şekil 15: Anormal nörolojik muayene olan hastaların dağılımı

Şekil 16: Hastaların doğum haftasına göre dağılımları

Şekil 17: Hastaların ilk nöbet yaşına göre dağılımı

Şekil 18: Hastaların nöbet geçirme sıklığının dağılımı

Şekil 19 : Nöbeti tekrarlayan hastaların dağılımı

Şekil 20: Alternatif tedavi kullanımı dağılımı

Şekil 21: Tedavi uyumsuzluğu olan hastaların dağılımı

Şekil 22: Acil serviste anti-nöbet ilaç yükleme tedavisi dağılımı

ÖZET

Giriş ve Amaç: Nöbet bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı deşarjına bağlı motor, duysal, otonomik veya davranışsal bozukluklarla kendini gösteren bir durumdur. Epilepsi ise uzun interiktal dönemlerle ayrılan tekrarlayan geçici nöbetlerle karakterize paroksizmal bir durumdur ve çocukluk çağında görülen en önemli kronik hastalıklardan biridir. Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Acil polikliniğine 20.09.2023- 24.04.2024 tarihleri arasında nöbet şikayeti ile başvuran 1 ay-18 yaş arasındaki 276 hasta değerlendirildi. Bu hastalar içerisinde çalışma grubu olarak belirlenen 106 hastada ve ayrıca kontrol grubu olarak belirlenen 61 hastada iNOS (indüklenabilir nitrik oksit sentaz) gen polimorfizmi çalışıldı. Hastaların ilk başvurusunda nöbet tekrarına zemin hazırlayan faktörler incelenmeli, akut nöbet nüksü için risk faktörleri her hasta için ayrıca değerlendirilmeli, takip ve tedavi planlanmalıdır. Risk faktörü olmayan ve ilk 6 saatte nöbeti olmayan hastalar acil servislerde uzun süre gözlenmemelidir(1). Çalışmanın amacı acil serviste 24 saat gözlem süresi boyunca tekrarlayan nöbetlerde risk faktörlerini incelemek, iNOS gen polimorfizminin

nöbetler ve tekrarlayan üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak, bu bakımdan ülke tıbbına ve literatüre katkıda bulunmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Hastaların yaşı, ilk nöbet yaşı, varsa eşlik eden ilişkili hastalıkları, nöromotor retardasyon, hidrosefali, mikrosefali, CP(serebral palsy) varlığı, nöbet tipi, süresi, nöbet tekrar zamanı, etiyoloji, hastaneye varış süresi, kullanılan anti-nöbet ilaçlar, tedavi uyumu, acil serviste uygulanan tedaviler, doğum haftası, yenidoğan döneminde hastane yatışı, ailede nöbet öyküsü, anne baba arasında akrabalık bilgileri kaydedildi. Başvurudaki anormal nörolojik muayene, ateş, laboratuvar (CRP[C-reaktif protein], magnezyum, glukoz, tam kan sayımı, DEA[demir eksikliği anemisi]varlığı), acil serviste endikasyon dahilinde istenen kraniyal görüntüleme(difüzyon MRG[manyetik rezonans görüntüleme], kranial BT[bilgisayarlı tomografi] veya kranial MRG) ve EEG(elektoensefalogram) ve var olan en yakın tarihli EEG sonuçları incelendi. Ek olarak hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden EDTA'lı (Etilen diamin tetra asetik asit) tüplere alınan kan örneklerinden lökosit izolasyonu ardından ticari kitlere genomik DNA(deoksiribonükleik asit) izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen DNA örneklerinden Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemiyle iNOS rs1060826 gen polimorfizm analizi yapıldı ve genotiplerin acil başvurusundan itibaren izlemde tek ve tekrarlayan nöbetlerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 276 hasta analiz edildi. Hastaların %49'unu erkek, %51'ini kız cinsiyet oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması $80 \pm 61,5$ aydı(sınırlar: 1 ay-204 ay). Hastaların %50'si (n=136) 1 ay-5 yaş arasında, %24'ü (n=67) 5-10 yaş arasında ve %26'sı (n=72) 10 yaş üzerindeydi. Nöbetlerin %14,1'i (n=39) fokal, %85,9'u (n=237) jeneralizeydi. Hastaların %24,8'ine (n=69) nöbeti durdurmak için birinci basamak anti-nöbet ilaç tedavisi uygulandı. Etiyolojide ilk sırada %66,3'lük oranla bilinmeyen(idiopatik), ikinci sırada %15,9'luk oranla yapısal, üçüncü sırada %9,4'lük oranla genetik etiyoloji vardı. Hastaların %33'ü(n=91) febril konvülsiyon ile başvurdu Hastaların %26,8'inde(n=74) nöromotor retardasyon, %8,3'ünde(n=23) serebral palsy, %8'inde(n=22) hidrosefali ve %1,4'ünde(n=4) mikrosefali vardı. Hastaların %42'sinde(n=116) eşlik eden hastalık mevcuttu. Nöbet süresi 5 dk'dan kısa olan hastaların oranı %79(n=218), 5 ila 30 dk arasında olan hastaların oranı %19,6(n=54) ve 30 dk'dan uzun olan hastaların oranı %1,4'tü(n=4). Toplam 275 hastanın %66,5'inin(n=183) nörolojik muayenesi normal, %33,5'inin(n=92) nörolojik muayenesi anormaldi. Toplam 274 hastanın %30,7'si(n=84) preterm, %69,3'ü(n=190) term doğumdu. Hastane yatış oranları da preterm doğum sayısı ile eş orandaydı. Toplam 273 hastanın %7,3'ü(n=20) yenidoğan döneminde, %24,5'i(n=67) ilk 1 yaşta, %67'si(n=186) 1 yaştan sonra ilk nöbetini geçirmişti. Toplam 274 hastanın %29,2'si(n=80) ilk defa, %28,5'i(n=78) ayda 1'den az, %17,9'u(n=49) ayda 2 ila 4 nöbet arası, %15'i(n=41) haftada 1'den fazla, %9,5'i(n=26) bir

yıldan uzun süredir nöbetsiz izlenmekteyken nöbet geçirme şikayetiyle başvurdu. Hastaların %67,2'sinde(n=89) ailede nöbet geçirme öyküsü mevcuttu. Birinci derece kuzen evliliği olan hasta oranı %17ydi(n=46). İlk 24 saatte nöbet tekrar oranı %27,1'di(n=75). Nöbet ile başvuran hastaların %54,7'si(n=151) herhangi bir tedavi almazken %22,1'i(n=61) monoterapi, %23,2(n=64) politerapi almaktaydı. Anemi %24,4 (n=65) oranda görüldü. Nörogörüntüleme %59,4 (n=164) oranda yapıldı. EEG'si değerlendirilen 105 hastanın %52,3'ünde(n=55) anormal EEG bulguları mevcuttu. Çalışma ve kontrol gruplarında iNOS gen polimorfizmi çalışıldı ve nöbet tekrarıyla ilişkisi analiz edildi. Çalışma grubunda AA genotipe sahip hasta sayısının yetersiz(n=6) olması sebebiyle GA genotipe sahip hasta sayısı ile toplanarak değerlendirildi ve A allel varlığı(n=37, %34,9) analiz edildi. A ve G alleli birbiriyle karşılaştırıldı. GG genotipine sahip 69(%65,1) hasta mevcuttu.

Sonuç: Epilepsi tanısı, nöromotor retardasyon, CP, ek hastalık, fokal nöbet, anormal nörolojik muayene, sık nöbet geçirme, politerapi, yüksek trombosit ve MCV değerleri, ilk nöbetin yenidoğan döneminde ve ilk 1 yaşta olması acil serviste hasta izleminde nöbet tekrarı risk faktörleri olarak saptandı. Nöbet tekrar oranı %27,1'di ve %70'inin nöbeti ilk 4 saatte tekrar etti. Ortalama tekrar zamanı 3,7 saat olarak bulundu. Bu hastaların yakın izlemi gerekmektedir. Risk faktörü olmayan hastalar için acil serviste uzun izlem süreleri gerekmemektedir. Nöbet varlığı ve nöbet tekrarı ile iNOS gen polimorfizmi arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Epilepsi patofizyolojisine olası katkısı hakkında nihai bir sonuca varmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, nöbet, indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

ABSTRACT

Introduction: Seizure is a condition that clinically manifests itself with motor, sensory, autonomic or behavioral disorders due to sudden, abnormal and excessive discharge of a group of cerebral neurons. Epilepsy is a paroxysmal condition characterized by recurrent temporary seizures separated by long interictal periods and is one of the most important chronic diseases seen in childhood.

In this study, 276 patients between the ages of 1 month and 18 years who applied to the Pediatric Emergency Clinic of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between 20.09.2023 and 24.04.2024 with seizure complaints were evaluated. Among these patients, iNOS (inducible nitric oxide synthase) gene polymorphism was evaluated in 106 patients and in 61 patients in the designated control group. At the first admission of patients, factors that predispose to seizure recurrence should be examined, risk factors for acute recurrence should be evaluated for each patient, and follow-up and treatment should be planned. Patients who do not have risk factors and do not have a seizure in the first 6 hours should not be observed in emergency departments for a long time(1). The aim of the study is to examine the risk

factors for recurrent seizures during a 24-hour observation period in the emergency department, to better understand the effects of iNOS on seizures and recurrent seizures, and to contribute to the country's medicine and literature in this regard.

Materials and Methods: Age of the patients, age of first seizure, accompanying diseases, if any, presence of neuromotor retardation, hydrocephalus, microcephaly, CP (cerebral palsy), seizure type, duration, time to seizure recurrence, etiological factors, time to hospital arrival, antiseizure treatment used, treatment compliance, Treatments administered in the emergency department, gestational patient, hospitalization during the neonatal period, family history of seizures, and kinship information between parents were recorded. Abnormal neurological examination at admission, fever, laboratory [CRP (c reactive protein), magnesium, glucose, complete blood count, presence of IDA (iron deficiency anemia)], cranial imaging [diffusion MRI (magnetic resonance imaging), cranial CT (computed tomography) , cranial MRI (any), EEG requested in the emergency department within the indication and the most recent EEG (electroencephalogram) results were examined. In addition, leukocyte isolation was performed from blood samples taken from individuals belonging to the patient and control groups into EDTA (Ethylene diamine tetra acetic acid) tubes, followed by genomic DNA (deoxyribonucleic acid) isolation using commercial kits. iNOS rs1060826 gene polymorphism analysis was performed using the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method from the DNA samples obtained. Its relationship with seizures was evaluated.

Results: A total of 276 patients were analyzed. 49% of the patients were male and 51% were female. The average age of the patients was 80 ± 61.5 months (range: 1 month-204 months). 50% (n=136) of the patients were between 1 month and 5 years old, 24% (n=67) were between 5 and 10 years old, and 26% (n=72) were over 10 years old. 14.1% (n=39) of the seizures were focal and 85.9% (n=237) were generalized. First-line antiseizure treatment was applied to 24.8% (n=69) of the patients to stop the seizures. In etiology, the first place was unknown (idiopathic) with a rate of 66.3%, the second place was structural with a rate of 15.9% of patients, and the third place was genetic etiology with a rate of 9.4% of patients. 33% of the patients (n = 91) presented with febrile convulsion. Neuromotor retardation was present in 26.8% (n = 74) of the patients, cerebral palsy in 8.3% (n = 23), and hydrocephalus in 8% (n = 22) and 1.4% (n=4) had microcephaly. 42% of the patients (n=116) had comorbidities. The proportion of patients with a seizure duration of less than 5 minutes was 79% (n = 218), 19.6% (n = 54) with a seizure duration between 5 and 30 minutes, and 1.4% (n = 4) with a seizure duration longer than 30 minutes.). Of a total of 275 patients, 66.5% (n = 183) had normal neurological examinations and 33.5% (n = 92) had abnormal neurological examinations. Of the total 274 patients, 30.7% (n = 84) were preterm and 69.3% (n

= 190) were term. Hospitalization rates were also at the same rate as the number of preterm births. 7.3% (n = 20) of a total of 273 patients had their first seizure in the neonatal period, 24.5%(n = 67) in the first year of life, and 67%(n = 186) after the first year of life. Of a total of 274 patients, 29.2%(n = 80) had seizures for the first time, 28.5%(n = 78) had seizures less than once a month, and 17.9%(n = 49) had 2-4 seizures per month. 15%(n=41) complained of having seizures more than once a week, and 9.5%(n=26) complained of having a seizure-free seizure for more than 1 year. 67.2% of the patients(n=89) had a family history of seizures. The rate of patients with first-degree cousin marriages was 17%(n=46). The seizure recurrence rate in the first 24 hours was 27.1%(n = 75). Of the patients presenting with seizures, 54.7%(n = 151) were not receiving any treatment, 22.1%(n = 61) were receiving monotherapy, and 23.2%(n = 64) were receiving polytherapy. The average platelet count was analyzed as 289201 ± 82905 (min-max=75000-523000) and the average MCV was 78.8 ± 6 (min-max=55-100). Anemia was seen in 24.4%(n=65). Neuroimaging was performed in 59.4%(n=164). Abnormal EEG findings were present in 52.3%(n=55) of a total of 105 patients. iNOS gene polymorphism was studied in 61 patients in the control group and 106 patients in the study group. Since the number of AA genotypes in the study group was 6, the presence of the A allele was analyzed by evaluating it together with the GA genotype(n = 37, 34.9%) and compared with the G allele. There were 69 (65.1%) patients with the GG genotype.

Conclusion: Diagnosis of epilepsy, neuromotor retardation, CP, comorbidity, focal seizure, abnormal neurological examination, frequent seizures, polytherapy, high platelet and MCV values, first seizure in the newborn and in the first year of life were determined as risk factors for seizure recurrence during patient follow-up in the emergency department. The seizure recurrence rate was 27.1% and 70% recurred within the first 4 hours. The average repetition time was found to be 3.7 hours. These patients require close monitoring. Long monitoring periods in the emergency department are not required for patients without risk factors. No statistically significant difference was observed in terms of iNOS gene polymorphism in the presence of seizures and seizure recurrence. When compared to laboratory parameters, the G allele was found to be associated with high platelet count, and the A allele was associated with high MCV count. Further research will be needed to reach a final conclusion about its possible contribution to the pathophysiology of epilepsy.

Key words: Epilepsy, seizure, inducible Nitric Oxide Synthase

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet ve epilepsi kavramları birbirinin yerine kullanılmamaktadır ve birbirinden farklı tanımlanmaktadır. Epileptik nöbet bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan geçici bir klinik olaydır. Başlangıcı ve bitişi vardır; bitişi postiktal dönemdeki semptomlara bağlı olarak başlangıç kadar kesin olmayabilir. Epileptik deşarjın ortaya çıktığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar ve bölgelere göre klinik görünüm değişebilir.

Epilepsi ise tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Epilepsinin karşılığı olarak “nöbet hastalığı” kullanılabilir.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği’nin (ILAE) nöbet tanı kriterleri son olarak 2017 yılında güncellenmiştir. Epilepsi, aşağıdaki koşullardan herhangi biri ile tanımlanır:

- 1.En az 24 saat arayla olan iki provoke olmayan nöbet;
- 2.Bir provoke olmayan nöbet ve 10 yıl içinde meydana gelen iki provoke olmayan nöbetten sonraki genel nüks riskine (en az %60) benzer nöbet olasılığı;
- 3.Bir epilepsi sendromu olması(2).

ILAE kriterlerine göre normal bir beyni etkileyen geçici faktörlerin tetiklediği nöbete epilepsi tanısı konulamaz. Provoke olmayan nöbetler ise terimin de ima ettiği gibi tetikleyici bir uyaran yokluğunda ortaya çıkan nöbetlerdir ve epileptik nöbetler oluşturmaya yönelik endişeleri artırır(3). Tek bir provoke olmayan nöbet geçirilmesi, epilepside mortalite riskini iki kat arttırmaktadır(4).

Nöbetlerin görülme sıklığı çocuklarda ve adolesanlarda 20-124/100.000 arasındadır(5). Tüm çocukluk yaş grubunda nörolojik bozuklukların %4 ila %10’ unu oluşturmaktadır(6). Acil servis başvurularının yaklaşık %1’ini nöbet ile ilgili semptomlar oluşturmaktadır(7). Acil servise nöbet şikayetiyle getirilen hastalar için EEG, LP (lomber ponksiyon), kraniyal görüntüleme, pediatrik nöroloji konsültasyonu dahil bir dizi tanı testi gerekli olabilir ve bu hastalar acil serviste genellikle uzun süreler boyunca gözlenir(8).

Epilepsi ve antiepileptik ilaç tedavisinin başlatılması birbiriyle ilişkili ancak ayrı konulardır. Antiepileptik tedavi bazen yaşam boyu sürecek bir tedavidir, hastanın epilepsi tipi ve nöbetin tekrarlaması gibi özelliklerine bağlı olarak klinisyen tarafından verilen bir karardır ve relaps riski yüksek olan hastalarda düşünülmelidir(2). Çocukluk çağı epilepsisinde yeni tanı konan bireylerin

% 60-70'i tedaviye başladıktan sonra hızla remisyona girerken %20-30' u nöbet nüksü ve bunun sonucunda klinik ve psikososyal sıkıntı yaşamaktadır(9). Erken başlangıçlı epilepside prognoz genellikle daha kötüdür ve vakaların yaklaşık üçte birinde nöbet tekrarı görülür.

Fokal nöbet tipi, nokturnal nöbet, önceden beyin hasarı olması, ailede epilepsi öyküsü, anormal nörolojik muayene, EEG' de epileptiform deşarjlar ve nörogörüntüleme anormalliklerinin ilk provoke olmayan nöbetten sonra nöbetin tekrarlama riskini artırdığı belirlenmiştir(10). Bir başka çalışmada nöbet tipi, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, EEG anormallikleri ve doğum sonrası beyin lezyonları gibi çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır(11). Berg ve Shinnar, anormal nörolojik muayene, anormal EEG ve fokal epilepsinin ikinci bir nöbetin en güçlü belirteçleri olarak ortaya çıktığını belirlediler(12).

Serbest radikallerin (NO) neden olduğu oksidatif stres, nöronal apoptoz ve epilepsinin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan parametrelerden biridir(13). Glutamaterjik veya GABAerjik (γ -aminobütirik asit) nörotransmitter sistemdeki değişiklikler, epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasında rol oynamıştır. Daha yakın zamanlarda, nitrik oksit gibi moleküllerin, sinaptik plastisite ve nöbet aktivitesinin tetiklenmesi de dahil olmak üzere beyin uyarılabilirliğinin düzenlenmesiyle bağlantılı potansiyel nörotransmitterler veya retrograd haberciler olduğu belirtilmiştir(14-16). Multipl sklerozlu 30 hasta, epilepsili 30 hasta ve 30 örneklemden oluşan kontrol grubunda serum nitrik oksit konsantrasyonunun araştırıldığı bir çalışmada multipl skleroz grubu ile kontrol grubu arasında ve ayrıca multipl skleroz grubu ve epilepsi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterildi ve bu veriler NO' nun patogeneizde önemli bir rol oynayabileceğini doğruladı(17). Literatürde çocukluk çağı tekrarlayan nöbetlerde risk faktörü olarak indüklenebilir NOS (iNOS) gen polimorfizm çalışması yoktur.

Nöbete bağlı morbidite ve mortalite, nöbeti kontrol stratejilerinin uygulanmasını gerekli kılmıştır. Her merkezin kendi hasta profilini, dağılımını ve sıklığını bilmesi doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlar. Nöbet rekürrensi kesin olarak prognostik olmasa da klinisyenlere mevcut durumu gözden geçirme konusunda yardımcı olabilir. Hastaların ilk acil başvurusunda nöbet tekrarına zemin hazırlayan faktörler tespit edilmeli ve bu faktörlere göre takip ve tedaviye karar vermelidir. Ancak literatürde nöbet tekrarını etkileyen faktörlerle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır(10, 18, 19). Ülkemizde yapılan çalışmalar ise daha sınırlı sayıdadır(1, 20). Akut nüks için risk faktörleri her hasta için değerlendirilmelidir. Risk faktörü olmayan ve ilk 6 saatte

nöbeti olmayan hastalar acil servislerde uzun süre gözlenmemelidir(1). Bu nedenle ülkemizde nöbet nöksü ilişkili risk faktörleri de çalışılmalıdır.

Bu çalışmanın amacı çocuk hastalarda nöbet tekrarını etkileyen faktörleri incelemek, çocuk acil serviste nöbet sebebiyle izlenen hastalarda en uygun tedaviyi, güvenli yaklaşımı ve gözlem süresini belirlemek ve ayrıca iNOS'un nöbetler üzerindeki etkilerini daha iyi anlamaktır.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil Servisine 20.09.2023- 24.04.2024 tarihleri arasında nöbet geçirme şikayeti ile getirilen hastaların yaşını, ilk nöbet yaşını, varsa eşlik eden ilişkili hastalıkları, nöromotor retardasyon, hidrosefali, mikrosefali, CP varlığını, nöbet tipini, süresini, hastaneye varış süresini, anti-nöbet ilaç tedavisini ve tedavi değişikliklerini, acil serviste uygulanan tedavileri, özgeçmiş, soygeçmiş, aile öyküsü, anne baba arasında akrabalık bilgilerini kaydetmek anormal nörolojik muayene, laboratuvar ve kraniyal görüntüleme bulgularına ek olarak iNOS gen polimorfizmi değerlendirilerek 24 saat gözlem süresi boyunca tekrarlayan nöbetlerde risk faktörlerini belirlemek ve bu bakımdan ülke tıbbına ve literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPTİK NÖBETİN TANIMLANMASI

Nöbet, tamamen normal olan beyin korteksinde bir çok nedene sekonder (alkol, hiponatremi vs.) kortikal nöronların anormal, senkronize ve aşırı aktivasyonu ile ortaya çıkan klinik bulgu olarak tanımlanır(21). Nöbet patofizyolojisi genetik predispozisyonla intra ve ekstrasellüler düzeylere kadar bir çok patolojik mekanizmaları içermektedir. Bulgular, beyin korteksinin etkilendiği alana ve altta yatan patolojiye göre değişmektedir.

Epilepsi, kronik bir durum olup altta yatan serebral anormalliğe bağlı olarak nöbetlerin tekrarlaması ve nöbet aralıklarında bu anormalliğin devam etmesidir.

2.2. EPİLEPTİK NÖBET EPİDEMİYOLOJİSİ

Epilepsi prevalansı ülkemizde toplumda %1 olarak bildirilmiştir(22). Dünya üzerinde 10,5 milyon epilepsi tanılı çocuk bulunmaktadır, toplam nüfusun %25'ini oluşturmaktadır ve yeni tanılı

hastaların %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerdedir. Çocukluk çağı başlangıçlı çalışmalarda epilepsinin yıllık görülme sıklığı dünyada gelişmekte olan ülkelerde 61-124/100.000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100.000 olarak bilinmektedir(23). Çocuklarda sıklık oranları Avrupa ve Kuzey Amerika'da 3,6-6,5/1000, Afrika ve Latin Amerika'da 6,6-17/1000 arasındadır(23).

Nöbetlerin görülme sıklığı ilk 1 yaşta 150/100.000 iken 9 yaştan sonra 45-50/100.000 olarak daha azdır(24). Nöbetlerin yaşla birlikte görülme sıklığı azalır. En sık olarak 3 yaş altındaki çocuklarda görülür.

Her yıl 150.000 çocuk provoke olmayan ilk nöbet atağını geçirmekte ve bu çocukların 30.000 kadarında epilepsi gelişmektedir(25). Toplum sıklık çalışmalarında 15 yaş altı çocukların %1-1,7 oranında en az bir kez provoke nöbet geçirdikleri, %0,7-0,8 oranında nöbetlerin tekrarladığı gösterilmiştir(26).

Türkiye'ye ait epilepsi yaygınlık çalışmaları sınırlıdır. Serdaroğlu ve ark. tarafından Türkiye'de 27 şehirde 0-16 yaş arasında 46813 örneklem ile yapılan çalışmada, epilepsi yaygınlığının %0,8 olduğu, jeneralize nöbetlerin %55,2, fokal nöbetlerin %39 ve tanımlanamayan grubun %5,8 oranda olduğu, erkek kız oranının 1:4 olduğu ve erkek cinsiyetin, preterm-postterm doğumun epilepsi riskini arttırdığı belirlenmiştir(22). Irklar arasında epilepsinin görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır.

Cinsiyetle ilişkili belirgin fark olmasa da erişkin çalışmalarında erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir(27).

2.3. NÖBET ETİYOLOJİSİ

Hastanın epileptik nöbet ile başvurduğu ilk andan itibaren klinisyen etiyolojiyi belirlemeyi hedeflemelidir. Çoğunlukla ilk tetkik yapısal bir etiyoloji olup olmadığına karar vermeyi sağlayan nörogörüntülemedir. Diğer beş etiyolojik grup genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen gruptur(Şekil 1). Bir hastanın epilepsisi birden fazla etiyolojik kategoriye göre sınıflandırılabilir; örneğin tüberoskleroz(TS) olan bir hastanın hem yapısal hem de genetik etiyolojisi vardır.

Yapısal etiyoloji

Yapısal bir anormallikte epilepsi riski önemli ölçüde artmıştır(28). Yapısal etiyoloji, nörogörüntülemede görülebilen anormallikleri ifade eder. İnme, travma ve enfeksiyon gibi yapısal

etiyojiler veya kortikal gelişimdeki birçok malformasyon gibi genetik sebepler olabilir. Hafif bir yapısal lezyon, spesifik epilepsi protokollerinin kullanıldığı MRG çalışmaları sonucunda tanımlanır. Hipokampal skleroz ile birlikte nispeten sık görülen meziyal temporal lob nöbetleri de bulunmaktadır.

Genetik etiyojoloji

Genetik etiyojinin rol oynadığı epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler bilinmemektedir. Genetik etiyojolojiye ilişkin çıkarım otozomal dominant bozukluğun aile öyküsüne dayandırılabilir; benign ailesel yenidoğan epilepsisi sendromunun çoğunda ailede potasyum kanalı genleri, KCNQ2 veya KCNQ3 mutasyonlarından biri vardır(29). Bunun tersine, otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi sendromunda, altta yatan mutasyon bireylerin az bir kısmında bilinmektedir(30). Moleküler genetik, ciddi gelişimsel ve epileptik ensefalopatisi olan bebeklerin % 30-50'sinde sıklıkla de novo olarak ortaya çıkan çok sayıda epilepsi genetik mutasyonunun tanımlanmasına yol açmıştır(31). En iyi bilinen örnek, hastaların %80' in üzerinde SCN1A' nın patojenik bir varyantına sahip olduğu Dravet sendromudur.

Genetiğin kalıtımla aynı anlama gelmediğine dikkat etmek önemlidir. Hem şiddetli hem de hafif epilepsilerde artan sayıda de novo mutasyon tespit edilmektedir(32).

Enfeksiyöz Etiyojoloji

Dünyada en yaygın etiyojodur(33). Enfeksiyöz etiyojoloji kavramı nöbetlerin bilinen bir enfeksiyondan kaynaklanmasıdır, menenjit veya ensefalit gibi akut enfeksiyon ortamında meydana gelen nöbetlerden ziyade epilepsili bir hastayı ifade eder. Dünyanın belirli bölgelerindeki yaygın örnekler arasında nörosistiserkoz, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz, Zika virüsü ve CMV gibi konjenital enfeksiyonlar yer alır.

Metabolik etiyojoloji

Metabolik nedenler, porfiri, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksin bağımlı nöbetler gibi iyi tanımlanmış bir metabolik kusuru ifade eder. Metabolik epilepsilerin çoğunun genetik bir temeli olması muhtemeldir, ancak serebral folat eksikliği gibi bir kısmı da edinilmiş olabilir. Epilepsinin metabolik nedenlerinin belirlenmesi, spesifik tedavilere yönelik çıkarımlar ve potansiyel mental etkilenmenin önlenmesi nedeniyle son derece önemlidir.

İmmün etiyoloji

İmmün epilepsi kavramı, nöbetlerin doğrudan bir immünite bozukluğundan kaynaklanmasıdır. Son zamanlarda yetişkinlerde ve çocuklarda immün epilepsiler tanımlanmaktadır. İmmün etiyoloji, otoimmün aracılı merkezi sinir sistemi inflamasyonunun kanıtlarının olduğu etiyoloji olarak kavramsallaştırılabilir. Otoimmün ensefalitlerin tanısı, özellikle antikor testlerine erişim kolaylığı sayesinde hızla artmaktadır. Örnekler arasında anti-NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör ensefaliti ve Anti- leucine-rich-glioma-inactivated 1 (anti-LGI1) ensefaliti yer alır(34).

Bilinmeyen etiyoloji

Nedeni bilinmeyen pek çok epilepsi hastası vardır. Bu kategoride frontal lob epilepsisi gibi temel elektroklinik semiyoloji dışında spesifik bir tanı koymak mümkün değildir. Bir nedenin ne ölçüde bulunabileceği, hastaya yapılan tanısal tetkiklerin kapsamına bağlıdır. Bu, sağlık hizmetlerine ve ülkelere göre farklılık gösterir.

2.4. EPİLEPTİK NÖBET PATOFİZYOLOJİSİ

Beyin, milyarlarca nöronun oluşturduğu nöronal ağdan meydana gelen inhibitör ve eksitator mekanizmaların dengeli olarak çalıştığı kompleks bir organdır. Nöbetlere eksitator mekanizmanın baskın duruma gelmesi ya da inhibitör mekanizmanın etkisinin azalması neden olabilmektedir. Glutamat, asetilkolin, aspartat eksitasyon; glisin, GABA, nöradrenalin, taurin ve dopamin inhibisyon yapar. Bunların etki mekanizması postsinaptik zar üzerinde yer alan reseptöre bağlanıp ligand kapalı iyon kanallarını aktive etmesidir. Sonuçta nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, kolaylıkla depolarize olmakta, yani nöronda eksitasyon ve uyarılma eşiği düşmektedir(35).

2.5. NON EPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAYLAR

Nöbet ile ayırt edilemeyebilen, motor fenomenlerin ve bilinç kaybının da eşlik edebildiği, EEG’de bozukluğun görülmediği durumlardır. Epilepsi olarak değerlendirilip uygunsuz antiepileptik tedavi kullanımının önüne geçilmesi açısından tanıda dikkat edilmelidir.

2.5.1. Senkop

Senkop, serebral perfüzyon azalması sonucu ani bilinç kaybıdır. Çocuklarda görülen senkop

genellikle vazovagal kökenlidir. Nöbetlerden farklı olarak solgunluk, prodromal sersemlik ve terleme olur. İdrar kaçırma her ikisinde de olabilir. Vazovagal senkopta genellikle bir tetikleyici vardır. Bilinç birkaç dakika içinde düzelir. Uzun QT sendromu gibi nadir kardiyal nedenlerle senkop görülebilir.

2.5.2. Jitterness

Yenidoğanlarda sık görülen bir durumdur ve genel durumu iyi görünen bir bebekte çoğunlukla yaşamın ilk gününde geçici, kendi kendini sınırlayan bir bulgu olarak ortaya çıkar. Hipokalsemi ve neonatal yoksunluk sendromu gibi altta yatan bir neden olabilir. Bebek sargıdan çıkarıldığında, uyarıldığında, ırkıldığında veya ağladığında artabilir ancak bebeğin sarıldığında veya etkilenen uzvu nazıkçe tutulduğunda baskılanmasıyla epileptik nöbetlerle ayrımı yapılabilir.

2.5.3. Hiperekplepsia

Normal ırkilme tepkisinin abartılı olmasıyla karakterize edilir ve sinir sistemindeki inhibitör glisinergic yolun işlev bozukluğuyla bağlantılı genetik bozukluklarla (GLRA1, GPHN, GLRB, ARHGEF9 ve SLC6A5) ilişkilidir. Yenidoğan döneminden veya erken bebeklik döneminden itibaren semptomlar belirgindir. Bebekler genellikle hipertondiktir ve dokunmaya, gürültüye veya beklenmedik bir uyarana tepki olarak, uzuvların bükülmesi ve başın geri çekilmesiyle aşırı derecede ırkilebilirler. Şiddetli ataklar, gövde ve boynu esneterek (Vigevano manevrası) durdurulabilir. Semptomlar bebeklik döneminden sonra düzelme eğilimindedir.

2.5.4. Katılma Nöbeti

Genellikle okul öncesi çocuklar etkilenir. Çocuk ağlamaya başladıktan sonra sessizce ağlama ya da nefes verme şeklinde nefes almayı bırakır. Bu uzun süreli nefes verme apnesi ile çocuğun yüzü derin siyanozla maviye döner. Bu noktada iyileşip nefes alabilirler veya geçici bilinç kaybıyla birlikte senkop geçirebilirler. Tonik nöbeti taklit edebilir ve ardından fleksör spazmlar ve düzensiz tonik klonik hareketler gelişebilir ancak tüm bu anormal hareketler dizisi birkaç saniye sürer. Olaylar bakıcılar için oldukça korkutucu görünse de prognoz iyidir. Refleks anoksik nöbetlerin aksine asistoli yoktur ve intrapulmoner şant, azalmış venöz dönüş ve hipoksiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Demir eksikliği anemisi varsa ataklar daha sık görülür.

2.5.5. Selim Paroksizmal Tortikolis

Bebeklik ve erken çocukluk dönemi migren varyantı olarak kabul edilir. Retro, lateral veya tortikollis atakları dakikalar ile saatlerce sürebilir. Bebekte solgunluk, kusma olabilir ve hasta görünebilir. Daha büyük çocuklarda ataksi olabilir. Daha sonraki çocukluk döneminde migren

gelişebilir. Nadir vakalar CACNA1A genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

2.5.6. Sandifer Sendromu

Bu sendrom, gastro özofageal reflü(GÖR) olan küçük çocuklarda görülür. Olaylar sıklıkla beslenme sırasında veya sonrasında görülür. Sırtın kavisli olması ve beslenme sırasında veya sonrasında olayların tetiklenmesi, bu bozukluğu epileptik nöbetlerden ayıran temel özelliklerdir. GÖR hastalığının erken tedavisi semptomların düzelmesini sağlar.

2.5.7. Bening Paroksizmal Vertigo

Çocukluk çağı migreninin bir varyantı olarak kabul edilir ve çocuk tarafından dünyanın döndüğü(vertigo) şeklinde tanımlanan subjektif bir deneyim ile karakterize edilir. Bu çocuklar endişeli görünebilir ve hareket etmeyi bırakmak, bir yetişkine tutunmak veya uzanmak isteyebilirler. Ataklar dakikalar ila daha az sıklıkla saatler arasında sürer. Kusma ve göz titremesi de eşlik edebilir. Sonrasında migrene dönüşebilirler. Ataklar fokal nöbetleri taklit edebilir.

2.5.8. Migren

Çoğunlukla zonklayıcı karakterde, fotofobi, fonofobi, bulantı-kusma vb. semptomların görüldüğü, günlük aktiviteyi sınırlandırabilen primer baş ağrısı nedenidir. Konfüzyon, diplopi, halüsinasyon, hemiparezi, vertigo, ataksi vb. bulgular eşlik edebilir. Bilinç değişikliğinin ve belirsiz baş ağrısının olduğu durumlarda yanlışlıkla nöbet tanısı konulabilir. Epizod sırasında bilinç kaybı ve motor aktivite ayrıca ataktan sonra uzun süren konfüzyon görülmesi durumunda öncelikle nöbet düşünülür. Nöbetler nadiren migrenle tetiklenebilir. Görsel aura, migren ve oksipital epilepsinin komponenti olabilir. Epilepside görüntüler daha hızlı ve hareketlidir. Migrende ise birkaç saat sürebilir(36).

2.5.9. Psikojenik non epileptik Nöbetler

Anti-nöbet ilaç başlanmasına neden olabilen dramatik davranışlardır. En sık anksiyete bozukluğu yaşayan adolesan grupta görülür. Genellikle jeneralizedir, atipik motor belirtiler ve ani bilinç dönüşü ile karakterizedir. Gözler sıkıca kapalıdır ve açılmaya dirençlidir. Epileptik nöbette ise genellikle gözler açıktır(37).

2.5.10. Tik ve Stereotipler

Tikler istemsiz, ani, tekrarlayan, ritmik olmayan hareketler ve seslendirmelerdir, çocukluk çağında yaygındır. Tiki gerçekleştirme dürtüsü veya zorunluluğu ve tikleri bastırma yeteneği(bir dereceye kadar) tik tanısını destekleyen önemli özelliklerdir.

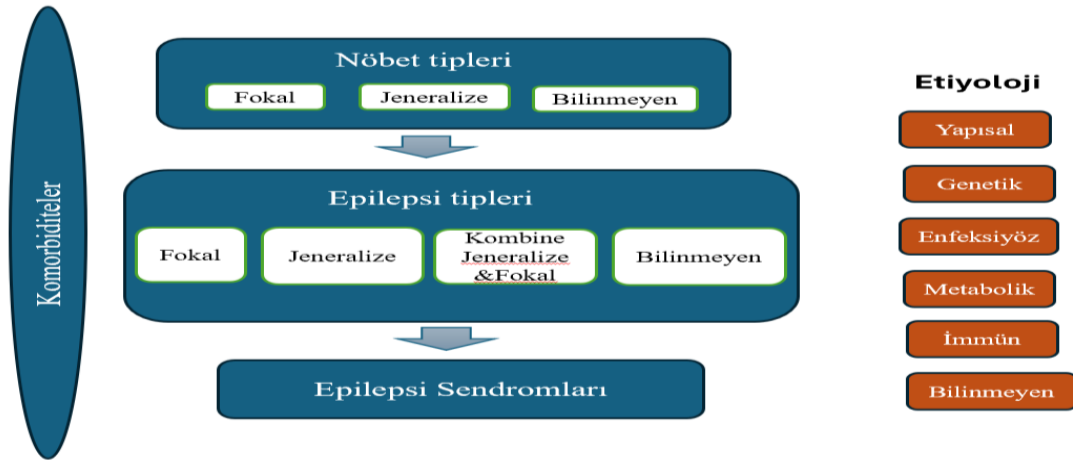
Stereotipler, basit(sallanma, kafa vurma) ya da karmaşık(parmak hareketleri, bilek uzatma)

olabilen tekrarlayan hareketlerdir. Karakteristik hareketlerle epileptik otomatizmadan ayırt edilebilir. Bilinç bozukluğu olan birinde epileptik otomatizmaların ortaya çıkması beklenir ve genel absans nöbetleri veya fokal bilincin bozulduğu nöbetlerle birlikte görülür. Non dominant temporal lob nöbetlerinde korunmuş farkındalığa bağlı olarak epileptik otomatizmalar ortaya çıkabilir ancak bu durumda temporal lob nöbetlerinin diğer özellikleri de bir arada olmalıdır.

2.5.11. Selim Yenidoğan Uyku Miyoklonisi

İlk haftalarda non-REM döneminde uykuda ortaya çıkar ve 2-3 ay içinde spontan düzelir. Ekstremitelerde simetrik ve bilateral tekrarlayan atımlar görülür, bebek uyandırıldığında ise miyoklonik atımlar sonlanır. Çocuğun nöromotor gelişimi ve EEG'si normaldir.

2.6. EPİLEPTİK NÖBET VE EPİLEPSİ SINIFLANDIRILMASI



Şekil 1: Epilepsilerin sınıflandırılması

*Denotes onset of seizure. Epilepsia ILAE

ILAE 2017 Epilepsi Tipleri

- I. Fokal Epilepsiler
- II. Jeneralize Epilepsiler
- III. Kombine Fokal ve Jeneralize Epilepsiler
- IV. Bilinmeyen

FOKAL BAŞLANGIÇLI		JENERALİZE BAŞLANGIÇLI	BİLİNMEYEN BAŞLANGIÇLI
Bilinç açık	Bilinç açık değil	Motor -Tonik klonik -Klonik -Tonik -Miyoklonik -Miyoklonik tonik klonik -Miyoklonik atonik -Atonik -Epileptik spazm Non-motor(absans) -Tipik -Atipik -Miyoklonik -Göz kapağı miyoklonisi	Motor -Tonik-klonik -Epileptik spazm Non-motor -Hareket duraksaması
Motor başlangıçlı -Otomatizma -Atonik -Klonik -Epileptik spazm -Hiperkinetik -Miyoklonik -Tonik Non-motor başlangıçlı -Otonomik -Hareket duraksaması -Kognitif -Sensöryel -Emosyonel			
Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik			Sınıflandırılmamış

Tablo 1: Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILAE) Sınıflaması 2017 Genişletilmiş Versiyon (52)

2.7. KOMORBİDİTELER

Epilepsilerin çoğunun öğrenme, psikolojik ve davranış sorunları gibi eşlik eden hastalıklarla ilişkili olduğuna dair farkındalık giderek artmaktadır. Komorbiditeler, hafif öğrenme zorluklarından zihinsel engelliliğe, otizm spektrum bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik özelliklere ve psikososyal kaygılara kadar uzanır. Daha şiddetli epilepsilerde serebral palsi veya yürüyüş bozukluğu gibi motor defisitler, hareket bozuklukları, skolyoz, uyku bozuklukları ve gastrointestinal sistem bozuklukları gibi karmaşık bir dizi komorbidite görülebilir. Etiyoloji gibi sınıflandırmanın her aşamasında komorbiditelerin dikkatle incelenmesi erken tanı ve uygun tedavi için önemlidir.

2.8. EPİLEPTİK NÖBETLERE KLİNİK YAKLAŞIM, ANEMNEZ

İlk kez afebril nöbet geçiren veya nöbet şüphesi olan çocuklar, doğru tanı ve uygun tedavi amacıyla titizlikle değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, hastanın tıbbi geçmişini ayrıntılı olarak incelemekle başlar.

Tıbbi Öykü ve Değerlendirme:

Tıbbi öykünün alınmasındaki temel amaç, olayın gerçekten bir nöbet olup olmadığını belirlemek, alternatif tanıları dışlamak ve geçmişte benzer olayların yaşanıp yaşanmadığını tespit etmektir. Ayrıca nöbetler için altta yatan risk faktörlerini değerlendirmek için tıbbi öykü, aile öyküsü ve kullanılan ilaçlar titizlikle sorgulanmalıdır.

Provoke ve Provoke Olmayan Nöbetler:

Nöbetler, diğer akut tıbbi olaylar(örneğin akut kafa travması) ile birlikte meydana gelebilir ve bu durumda provoke nöbetler olarak adlandırılır. Provoke nöbetlerin tekrarlama riski, provoke olmayan nöbetlere göre daha düşüktür(38). Bu bilgi, tedavi ve takip sürecinde önemlidir.

Nöbet Ayırıcı Tanısı:

Bulantı ve kusma nöbeti taklit edebilen migren sendromuyla ilişkilidir ve bu semptomlar nöbet ile karıştırılmamalıdır. Tekrarlayan ve sürekli olan davranışlar epileptik olmayan olaylara kıyasla nöbetleri daha fazla düşündürür.

Nöbet Sırasında Davranışlar:

Eğer hasta nöbet sırasında gözlerini kapalı tutuyorsa ve özellikle pasif göz açmaya aktif olarak direniyorsa bu durum epileptik olmayan bir nöbeti düşündürmelidir(39). Ayrıca postiktal durum ve bu dönemde hemiparezi (Todd paralizi) gibi odak bulguları da dikkatlice sorgulanmalıdır.

Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler:

Aile öyküsünde anne baba arasında akrabalık varsa bu durum kalıtsal bir bozukluk özellikle otozomal resesif doğumsal metabolizma hastalıkları şüphesi uyandırmalıdır. Ailede nöbet öyküsü, baskın olarak kalıtsal bir epileptik bozukluğa işaret edebilir.

Uyuşturucu Madde Kullanımı:

Nöbet geçiren gencin uyuşturucu madde kullanımı açısından da mutlaka sorgulanması gerekmektedir. Bu bilgi, hem tanı hem de tedavi sürecinde kritik öneme sahiptir.

2.9. FİZİK MUAYENE

Hasta acil servise başvurduğunda, ilk olarak hava yolu açıklığı, solunum ve dolaşım değerlendirilmelidir. Bu temel yaşam fonksiyonlarının hızlıca değerlendirilmesi, hastanın aciliyet durumunu belirlemek açısından kritik öneme sahiptir. Eğer hava yolu açıklığı tehdit altındaysa baş-çene pozisyonu verilerek veya nazofaringeal/orofaringeal airway kullanılarak açıklık sağlanmalıdır. Bilinci kapalı hastalarda endotrakeal entübasyon gerekebilir. Solunum hızı, derinliği ve ritmi değerlendirilmelidir. Oksijen saturasyonu pulse oksimetri ile kontrol edilmelidir. Hastanın solunum çabası(retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler) gözlenmelidir. Hipoventilasyon veya hiperventilasyon durumu saptanmalıdır. Kapiller dolum zamanı kontrol edilir. Hipotansiyon, taşikardi veya bradikardi varlığı kardiyak desteği gerektirebilir.

Hastanın bilinç durumu ve oryantasyonu değerlendirilir. Bilinci kapalı hastalarda Glaskow Koma Skalası(GKS) kullanılır. GKS, hastanın göz açma, motor yanıt ve sözel yanıt gibi üç temel bileşenini değerlendirir:

- Göz açma (E): 1-4 puan
- Motor yanıt (M): 1-6 puan
- Sözel yanıt (V): 1-5 puan

Pupillerin büyüklüğü, eşitliği ve ışık refleksi değerlendirilir. Anizokori (eşit olmayan pupiller) kafa içi basınç artışı veya beyin herniasyonunu düşündürülebilir.

Hastanın kalp tepe atımı, kan basıncı, solunum hızı ve oksijen saturasyonu hızla ölçülür. Vital bulgular, hastanın genel durumu ve aciliyeti hakkında bilgi verir.

Nörolojik muayenede papil ödem ve kafa içi basınç artışının belirtileri değerlendirilir. Bilinç değişiklikleri, baş ağrısı ve kusma gibi belirtiler kafa içi basınç artışını gösterebilir. Nöbet sonrası dönemdeki bilinç düzeyi(postiktal durum) ve hemiparezi(Todd paralizi) gibi fokal nörolojik bulgular değerlendirilmelidir. Sürekli baş ve göz deviasyonu, yüz veya ekstremitelerde fokal miyokloni, otomatizmalar(dudak şapırdatma, orofasiyal seğirme, kol ve elde tekrarlayan stereotipik amaçsız hareketler) gibi nöbetlerle ilişkili bulgular araştırılır. Ekstremitelerin motor ve duyu fonksiyonları değerlendirilir. Kas güçsüzlüğü, ataksi veya kas spazmları gibi nörolojik bulgular aranır.

Nöbetlerin kardiyojenik bir nedenden kaynaklanabileceği durumlarda elektrokardiyogram(EKG) çekilmelidir. Kalp ritim bozuklukları(aritmi), kardiyomiyopati veya

konjenital kalp hastalıkları gibi durumlar nöbetleri taklit edebilir. Kalp sesleri, üfürüm ve nabızlar değerlendirilir. Ayrıca periferik ödem ve juguler venöz dolgunluk kontrol edilmelidir.

Karın muayenesinde hepatosplenomegali(karaciğer ve dalak büyümesi) aranır. Depo hastalıkları(örneğin, glikojen depo hastalıkları) nöbetlere neden olabilir. Abdominal kitleler, hassasiyet ve organomegali kontrol edilir.

Cilt muayenesinde nörokutanöz hastalıkların cilt bulguları dikkatlice incelenmelidir. Tüberosklerozda adenoma sebaceum, nörofibromatoziste café-au-lait lekeleri, Sturge Weber Sendromunda yüz anjiyomu ve lineer nevüs sendromunda karakteristik nevüsler aranır. Peteşi, purpura, ekimoz gibi döküntüler ve vaskülitik lezyonlar kontrol edilir. Bu bulgular, sistemik hastalıkların belirtileri olabilir.

2.10. NÖBETTE KULLANILAN TANISAL ARAÇLAR

Nörogörüntüleme, EEG, laboratuvar çalışmalarından elde edilen bulgular tanı için destekleyici olabilir ve özellikle ilk değerlendirmede tanı veya etiyoloji belirsiz olduğunda önemlidir.

2.10.1. Laboratuvar

Olası ilk nöbetini geçiren tüm hastalarda hızlıca kan şekeri kontrol edilmelidir. Diğer laboratuvar değerlendirmeleri arasında elektrolitler(Na, Ca, Mg), tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili(febril nöbette ateş odağını saptamak için) ve toksikoloji taramaları yer alır; ancak seçilmemiş hastalarda yapılırsa bu testlerin anormal sonuçlanma olasılığı düşüktür(40). Nöbet nedeni olarak ilaç maruziyeti veya yoksunluktan şüpheleniliyorsa tüm hastalara idrar toksikoloji testi yapılmalıdır(41). Ancak yüksek şüphe varsa genişletilmiş ilaç taraması yapılabilir. Lomber ponksiyon ilk febril nöbette, nörolojik gelişim geriliği varlığında ve tekrarlayan nöbetlerde düşünülmelidir.Amerikan Nöroloji Akademisi(AAN) önerilerine göre laboratuvar testleri her hastada rutin uygulanmamalıdır, seçilmiş olgularda istenmelidir. Doğru öykü, detaylı fizik ve nörolojik muayene yaklaşımında en önemli basamak kabul edilmektedir.

2.10.2. Nöroradyoloji

Yeni başlayan nöbeti olan çocuklarda fokal nöbet başlangıcı, muayenede yeni fokal nörolojik bulgu veya nöbeti takiben uzun süreli mental durum değişikliği varsa acil nörogörüntüleme yapılmalıdır(42). Sedasyon olmadan yapılabileceği ve yaygın bulunabildiği için genellikle beyin BT çekilir. İlk nöbet durumunda kontrastsız BT taraması, çocukların % 3-9'unda akut yönetimi

etkileyen acil bulguları ortaya koymaktadır(43). Bununla birlikte radyasyon maruziyetini önlemek için mümkünse beyin MR tercih edilir. MRG taraması, fokal epilepsisi olduğu bilinen veya şüphelenilen veya ilişkili gelişimsel gecikmeleri veya fokal EEG bulguları olan çocuklar için endikedir.

Görüntüleme(tercihen MRG), epilepsi sendromunun bir nedeni olduğundan şüphelenilen veya geçmiş tıbbi öyküsü yüksek riskli olan (örn. beyin tümörü veya diğer neoplazm, inme, pıhtılaşma bozukluğu, orak hücreli anemi, kalp defekti veya ventriküler şant öyküsü)(43) veya sınıflandırması şüpheli olan epilepsili çocuklar için endikedir(42). Öykü ve fizik muayenede nöbetlerinin açıkça nedeni belirlenen çocuklarda(örneğin febril nöbetler gibi) nörogörüntüleme gerekli olmayabilir. İlk görüntüleme araştırması nöbetlerin temelindeki yapısal bir anormallığı bulmaya yönelik olmalı böylece daha az görülen kalıtsal, nörometabolik, dejeneratif veya gelişimsel bozukluklar için pahalı laboratuvar testlerinden kaçınılmalıdır.

Provoke olmayan ilk nöbetini geçiren 475 çocukla (1 ay ile 18 yaş arasında) yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada BT veya MRG ile hastaların yaklaşık %1'inde acil bulgular ve ilave %10'unda acil olmayan bulgular tespit edildi(41). Altı aydan küçük bebeklerin BT taraması %50 oranında klinik olarak anlamlı anormallikle sonuçlandı(43). MRG, beyindeki malformasyonların ve displastik lezyonların yanı sıra nöbetlerin yaygın başlangıç noktası olan hipokampusdaki subtle temporal lob patolojisinin saptanmasında BT'den daha duyarlıdır(44). Gadolinyum kontrastı rutin olarak kullanılmaz ancak tümör, vasküler malformasyon, inflamasyon veya enfeksiyondan şüphelenildiğinde kullanılır(42). Hipokampal anatomiye yeterince değerlendirmek için özel ince kesit görüntüleme gereklidir ve standart nöbet protokolü MRG'nin bir parçasıdır.

Epilepsili çocuklarda MRG'de bulunan en yaygın yapısal anormallikler, konjenital malformasyonlar, nörokütanöz sendromlar, neoplazmlar ve ensefalopati nedeni olan önceki travma, hipoksik iskemik hasar ve enfeksiyonu düşündüren beyin hasarıdır. İlk afebril, provoke olmayan nöbetini geçiren 150 çocuktan oluşan bir çalışmada, %16'sında nöbet tekrar riskinde anlamlı artışla ilişkili olan MRG anormallikleri mevcuttu(45). Epilepsili 518 çocuğun %16'sında anormal MRG bulguları vardı(46). BT taraması, konjenital enfeksiyonlarla(örn. CMV ve toksoplazmoz) ve bazı nörokütanöz sendromlarla(örn. TS) ilişkili kalsifikasyonların belirlenmesinde MRG'den daha iyi olsa da MRG de bu durumlarda genellikle anormaldir.

2.10.3. EEG

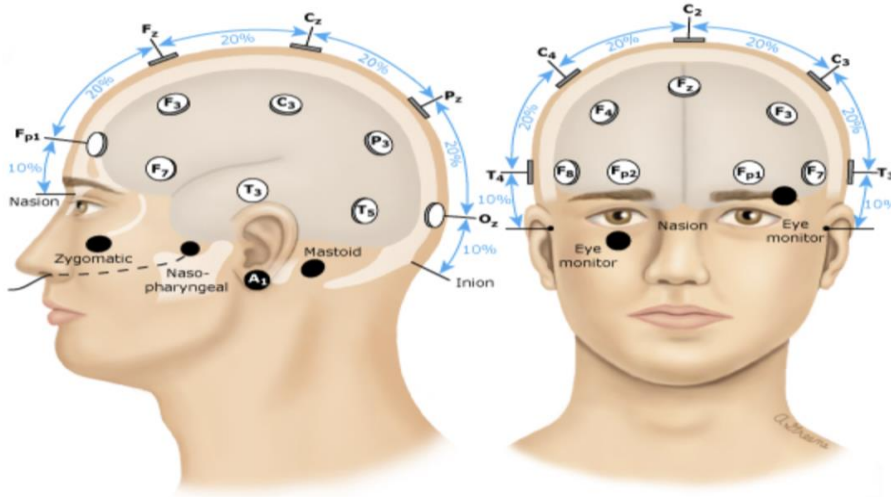
EEG, olası epilepsi hastasının değerlendirilmesinde önemli bir tanı testidir. Epilepsi tanısını destekleyebilir ve altta yatan epileptik sendromun sınıflandırılmasına da yardımcı olabilir(47).

Bununla birlikte, spesifik olarak epilepsi tanısını koymak veya dışlamak için EEG'nin tek başına kullanılamamasının nedenleri:

- Çoğu EEG paterni çok çeşitli nörolojik hastalıklardan kaynaklanabilir
- Birçok hastalık birden fazla EEG paternine sebep olabilir
- İnteriktal epileptiform deşarjlar(IED'ler) dahil olmak üzere aralıklı EEG değişiklikleri nadir olabilir ve rutin EEG kaydının nispeten kısa periyodunda ortaya çıkmayabilir
- Başka hastalık belirtisi olmayan bazı kişilerde EEG anormal olabilir
- Beyindeki patoloji küçükse, kronikse veya beyin derinlerinde yerleşmişse EEG anormalliği görülmeyebilir

RUTİN EEG TEKNİĞİ

Rutin bir EEG sırasında, uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemine göre kafa derisi üzerindeki standart bölgelerden elektriksel aktivite kaydedilir.



The location of electrodes for recording electroencephalograms from the scalp, nasopharyngeal, and external ear sites are shown. The leads placed on the zygomatic arch beneath the eye allow for monitoring of eye movements.

Şekil 2: EEG elektrotlarının lokalizasyonu

EEG kaydı diferansiyel amplifikasyona bağlıdır: çıkış, kanal adı verilen bir izlemde iki giriş arasındaki farktır. Tipik olarak bir montajda 21 veya daha fazla kanal görüntülenir ve EEG

yorumunun temelini oluşturur.

Genlik ve frekans: Her EEG kanalındaki elektriksel aktivite, frekans ve genlik cinsinden tanımlanabilir. EEG kayıtlarının genliği 5-200 mikrovolt arasında değişir ancak çoğu uyanık arka plan EEG kaydı 20 ila 50 mikrovolt aralığındadır. EEG aktivitesinin frekansı aşağıdaki terminolojiye göre ifade edilir:

- Delta – 0 ila 4 Hz
- Teta – 4 ila 8 Hz
- Alfa – 8 ila 13 Hz
- Beta – 13 ila 30 Hz
- Gama – 30 Hz' den büyük

EEG her zaman uyku ve uyanıklıkta çekilmelidir. İlk uyanıklık takibinde epileptiform aktivite belirgin olsa bile uyku kaydı endikedir. EEG nöbetten sonra mümkünse en kısa süre zarfında çekilmelidir. Çoğu hastada epileptiform deşarjlar en yüksek oranda nöbetten sonraki ilk 24 saatte görülmektedir(48, 49).

2.11. STATUS EPİLEPTİKUS

Çocukluk çağında en sık görülen tıbbi nörolojik acil durum olan status epileptikus(SE), sıklıkla yaşamı tehdit eden bir durumdur. ILAE tarafından şu şekilde tanımlanır(50):

-Nöbetin sonlanmasından sorumlu mekanizmaların başarısızlığından veya anormal derecede uzun süren nöbetlere yol açan mekanizmaların başlamasından kaynaklanan durum(t1,nöbetin uzayacağını işaret eden süre);

-Nöbetlerin tipine ve süresine bağlı olarak nöron hasarı ve ölümü gibi uzun vadeli sonuçları olabilecek durum(t2, nöbetin uzun vadeli sonuçlarının olabileceği süre).

SE tipi	t1	t2
Tonik klonik SE	5 dk	30 dk
Bilinç bozukluğu ile fokal SE	10 dk	>60 dk
Absans epilepsi	10-15 dk	Bilinmiyor

Tablo 2: SE t1 ve t2 süreleri

Çocukluk çağı SE'nin tahmini insidansı yılda 17-23/100.000 arasındadır(50, 51). En sık yaşamın ilk yılında görülmektedir. Febril SE en sık etiyolojidir(52). Çocukların yaklaşık % 60'ı SE' nin ilk atağından önce nörolojik olarak normaldir. Epilepsili çocukların %10-20'si en az bir SE atağı

geçirmektedir(18). Kümeler halinde ortaya çıkma eğiliminde, kısmi nöbetleri olan hastalar(24 saat içerisinde en az 3 nöbet), olmayanlara kıyasla daha yüksek SE insidansına sahiptir (bir çalışmada %47'ye karşı % 13)(52).

Semptomatik epilepsisi olan çocuklarda SE için diğer risk faktörleri şunlardır(53):

- EEG anormallikleri
- Sekonder jeneralize fokal nöbetler
- İlk nöbet olarak SE'nin ortaya çıkması
- Nörogörüntülemelerde jeneralize anormallikler

Sonuç olarak SE ölümcül olabilir veya nöbet tekrarı ve nörolojik problemler dahil uzun süreli morbidite ile ilişkili olabilir. Sonuç, altta yatan nedene, nöbetin süresine ve çocuğun yaşına bağlıdır(50). SE çocuğun ilk nöbeti olduğunda gelecekte herhangi bir türde nöbet geçirme riski yüksektir; iki raporda bu oran %50' ye kadar çıkmaktadır. Tekrarlayan SE 'nin SE ile başvuran çocuklarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksek bulundu(başlangıçta kısa süreli nöbet geçirenlerde % 21'e karşı % 1)(18).

Tekrarlama için diğer risk faktörleri arasında şunlar yer alır:

- Uzak semptomatik etiyoloji
- Anormal EEG
- Uyku sırasında nöbet
- Daha önce geçirilmiş ateşli nöbet öyküsü
- Todd paralizi de dahil olmak üzere fokal postiktal bozukluklar

2.12. NÖBET TEDAVİ İLKELERİ

Bir çocuğun ilk nöbeti akut bir hastalıktan kaynaklanabilir ve tekrarlamayabilir ya da epilepsinin başlangıcını temsil edebilir. Değerlendirme sırasında reversibl akut bir neden bulunamazsa anti-nöbet ilaç tedavinin başlanması açısından karara varılmalıdır. Provoke olmayan nöbet, etiyolojisi bilinmeyen bir nöbetin yanı sıra önceden var olan bir intrakraniyal lezyona veya ilerleyici sinir sistemi bozukluğuna bağlı oluşan nöbeti ifade eder. Bu nöbetler, toksik veya metabolik bozukluk, ateş, kafa travması veya akut inme(yani akut semptomatik nöbetler) gibi akut durumlara bağlı

nöbetlerden farklıdır. Çoğu durumda ilk kez provoke olmayan nöbet geçiren bir çocuk için anti-nöbet tedavisine başlamaktan kaçınılır. Epilepsi sendromları olan seçili vakalarda ilk provoke olmayan nöbetten sonra anti-nöbet tedavi gerekli olabilir(54). Örnek olarak, ilk kez JTK nöbet geçiren ve EEG'de 4-6 Hz jeneralize ani ve yavaş dalga aktivitesi görülen bir ergen için geniş spektrumlu bir anti-nöbet ilaç endike olabilir. Ek olarak potansiyel uzak semptomatik etiyojisi olan çocuklarda, fokal nöbette ve EEG veya beyin MRG anormalliği varsa nöbet tekrarlama ihtimali daha yüksektir; yüksek riskli durumlarda acil anti-nöbet ilaç tedavisinin yararları risklerden daha ağır basabilir. İkinci bir nöbet riskini azaltmanın yararları, farmakolojik yan etki risklerinden daha fazla olduğunda tedavi başlamak mantıklıdır. İlk kez provoke olmayan nöbet geçiren çocuğun tedavi edilip edilmeyeceğine karar verirken anti-nöbet ilaç tedavisine başlamak, ikinci nöbetten sonra başlamakla kıyaslanınca nöbet kontrolü açısından ek bir fayda sağlamamaktadır(55).

2.12.1. Nöbetin tekrarlama riski:

Daha önce herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü bulunmayan ve belirgin akut bir nedeni olmayan provoke olmayan nöbet geçiren bir çocuğun o yıl başka nöbet geçirme riski yaklaşık %25'tir ve sonraki üç yıldaki nöbet geçirme riski %45-50'dir(12, 56).

Tekrarlayan nöbet riskinin artmasıyla ilişkili klinik faktörler şunları içerir:

- Mevcut nörolojik hasar (yani uzak semptomatik nöbet)
- Fokal nöbet
- Önemli beyin MR bulguları
- Anormal EEG
- Ailede epilepsi öyküsü

İlk kez provoke olmayan nöbet geçiren 283 çocuğun dahil edildiği geniş bir prospektif çalışmada nörolojik açıdan normal çocukların sonraki yıl nöbet geçirme riski % 24 bulundu. Bir yıllık tekrarlama riskinin önceden CP olan çocuklarda % 37'ye, en az 24 saat arayla iki nöbet geçiren çocuklarda ise % 70'e yükseldiği görüldü. Aynı çalışmada anormal EEG bulguları(epileptiform aktivite, fokal veya jeneralize yavaşlama) varlığında bir yıllık tekrarlama

riski % 41, EEG'si normal olan çocuklarda ise %15'ti(57). Mevcut veriler daha az tutarlı olmasına rağmen SE geçirmiş olmak tekrarlayan nöbetler için risk faktörü olabilir(57, 58).

İkinci nöbetin tekrarlaması hastanın ek epileptik riskinin önemli ölçüde arttığını gösterdiğinden ikinci bir nöbetle başvuran çocukların çoğu için anti-nöbet ilaç tedavisine başlanmaktadır(59).

Akut hastalık ortamında (örneğin, akut enfeksiyon, akut kafa travması) nöbet geçiren çocuklarda, ilk nöbetini geçiren diğer çocuklarla karşılaştırıldığında nöbetin tekrarlama riski düşüktür(60). Akut semptomatik nöbetlerin tedavisi, tetikleyici hastalık veya anomalinin düzeltilmesine ve tekrarının önlenmesine odaklanmalıdır. Akut semptomatik nöbet geçiren çocukların anti-nöbet ilaç tedavisine ihtiyacı olmayabilir. Menenjit veya ensefalite bağlı akut nöbet geçiren çocukların hastaneden taburcu olduktan sonra anti-nöbet ilaç tedavisine bir süre daha devam etme olasılıkları daha yüksektir.

İlk kez ateşli nöbet geçiren çocukların erken çocukluk döneminde başka bir ateşli nöbet geçirme riski yaklaşık % 30-35'tir. Tekrarlayan ateşli nöbet riskini azalttığı gösterilmiş olsa da, ateşli nöbetlerin iyi huylu doğası düşünüldüğünde nöbet önleyici ilaçların yan etkileri çoğu hasta için yararlarından daha ağır basmaktadır.

2.12.2. Nöbetle ilgili hususlar

İlk inceleme, optimal anti-nöbet ilaç seçimi açısından çocuğun yaşadığı spesifik nöbet tipini belirlemeye yönelik bir girişimi içermelidir. Geniş spektrumlu aktiviteye sahip olan ve minimal ilaç etkileşimlerine sahip olan levetirasetam, erken dönem epilepsinin birinci basamak tedavisinde yaygın bir seçim haline gelmiştir; ancak diğer ilaçlar da aynı derecede makuldür ve seçim bireyselleştirilmelidir(61).

2.12.3. İlaçla ilgili hususlar

Tek ilaç tedavisi epilepsi tedavisinin amacıdır. Monoterapi uyumu politerapiye göre daha iyidir, yan etkileri, teratojenite ve maliyeti daha azdır. Çeşitli antiepileptik ilaçlar arasında etkinlik açısından büyük fark bulunmadığından klinisyenler öncelikle farmakokinetik, yan etkiler ve ilaç etkileşimlerini dikkate alarak birinci basamak tedaviyi seçmelidir.

2.12.4. İlaç tedavisinin süresi

Kesildikten sonra nöbetin tekrarlama riski: İki yıllık bir süre boyunca nöbet geçirmeyen hastalarda, ilaçları bıraktıktan sonra nöbet tekrar riski % 30 ila 40'tır(62).

•**Nöbetsiz dönemin uzunluğu:** Beş çalışmanın metaanalizi, anti-nöbet ilaç tedavisinin erken kesilmesinin özellikle fokal epilepsi veya anormal EEG olan çocuklarda nöbetlerin tekrarlaması açısından daha yüksek riskli(risk oranı [RR] 1,34) olduğunu bulmuştur(63).

•**Diğer risk faktörleri:** Aşağıdaki faktörler, nöbet önleyici ilaçların kesilmesiyle tekrarlayan nöbet olasılığının arttığını gösterir:

•Motor veya bilişsel gerilik

• Sebebi bilinmeyen epilepsisi olan çocuklarda ilacın kesilmesi sırasında anormal EEG(64)

•Belirli edinilmiş veya genetik epilepsiler(65)

Bazı genetik epilepsilerin hemen hemen her zaman düzeldiği (örn. ÇÇAE, ancak diğerlerinin iyileşme olasılığının daha düşük olduğu (örn JME) unutulmamalıdır.

•MRG’ de yapısal anormallik

• Kesilmeden önce kısa tedavi süresi (6 ila 12 ay)(66)

İyi sonucu öngörebilecek faktörler şunları içerir(64):

• Daha genç yaş

•Nöbet türü olarak sadece absans olması

Serebral palsili ve epilepsili 65 çocukla yapılan bir çalışmada nöbetsiz geçen en az iki yılın ardından anti-nöbet ilaç tedavisi durduruldu; nöbetler % 42 oranda tekrarladı(67). Bu çalışmada tedavinin kesilmesi sırasındaki EEG'nin nüksü öngörmede değeri yoktu.

•**İnatçı nöbet riski:** Nöbet geçirmeyen çocuklarda anti-nöbet ilaçların kesilmesinden sonra tekrarlayan inatçı nöbet riski çok düşüktür. Nöbet geçirmeyen ve nöbet önleyici ilaçları bırakan ve dört beş yıl boyunca takip edilen 260 çocukla yapılan bir kohort çalışmasında %1’inde(n=3) ilaçla kontrol edilemeyen nöbetler oldu(68).

2.13. ANTİ NÖBET İLAÇLAR

2.13.1.Karbamezapin, Okskarbazepin

Parsiyel ve JTK nöbetlerin tedavisinde kullanılır. Myoklonik ve absans epilepside kullanımı önerilmemektedir. Na bağımlı kanalları bloke ederek depolarizasyon bağımlı Ca alımını azaltır ve nöronların uyarılmasını azaltarak etkir. Çocuklarda idame dozu 10-20 mg/kg/gün, maksimum dozu 35 mg/kg/gündür (1200-1800 mg/gün).

Okskarbazepin kullanımıyla hiponatremi rapor edilmiştir ancak bu çocuklarda çok nadirdir. 120 mEq/L'nin altındaki sodyum seviyeleri veya hiponatremi semptomları için okskarbazepin dozunun azaltılması veya hafif sıvı kısıtlaması genellikle başarılı olur.

2.13.2. Fenitoin

Primer ve sekonder JTK nöbetlerde, parsiyel nöbetlerde ve status epileptikusta kullanılır. KMZ ile aynı mekanizmayla sodyum kanallarını bloke ederek etkir. 5-10 mg/kg/gün(erişkinde maksimum 400 mg/gün) kullanılır. Karaciğer toksisitesi ve SJS ciddi yan etkileri arasındadır. Diğer yan etkileri gingival hiperplazi, kaba yüz, hirsutizm ve serebellovestibüler semptomlardır(nistagmus ve ataksi). Yarılanma ömrü 7-24 saattir.

2.13.3. Fenobarbital

Fenobarbital özellikle JTK nöbetlerin tedavisinde etkilidir. En eski antiepileptik ilaçtır. Etkisi GABA-A reseptörünün potansiyalizasyonu ile GABA'nın reseptöre tutunmasını sağlayarak ve Cl kanallarının açık kaldığı süreyi uzatarak gerçekleşir. 3-5 mg/kg/gün(erişkinlerde maksimum 200 mg/gün) olarak kullanılır. Karaciğer toksisitesi ve SJS ciddi yan etkileri arasındadır. Diğer yan etkileri uykusuzluk, hiperaktivite, dikkat dağınıklığı ve davranış bozukluğudur. Plazma yarılanma ömrü 48 ila 150 saat arasındadır.

2.13.4. Klonazepam

Klonazepam dirençli vakalar için saklanmalı ve diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmalıdır; Başlangıç tedavisi olarak klonazepam kullanımının yerini daha yeni ajanlar almıştır(69). Başlangıç dozu 0,01 ila 0,03 mg/kg/gün; maksimum başlangıç günlük dozu:0,05 mg/kg/gündür. 0,01 ila 0,02 mg/kg/günlük artışlarla artış(hastaya bağlı olarak 0,25 ila 0,5 mg aralığını aşmamak gerekir) yapılır. Nöbetler kontrol altına alınana veya olumsuz etkiler gözlemlenene kadar her 2 veya 3 günde bir doz titre edilir. İdame dozu:0,05 ila 0,2 mg/kg/gündür. Yan etkileri sedasyon, ataksi, uyuşukluk, hiperaktivite, sekresyonların artışıdır.

2.13.5. Lamotrijin

LGS, jeneralize absans nöbetlerde monoterapide etkilidir. Kompleks parsiyel nöbetlerde politerapi içinde kullanılır. Fenotiyazin bileşenidir. Etki mekanizması net anlaşılamamıştır. Nöronal membranları stabilize ettiği ve başta glutamatın nöronal salınımı inhibe ederek sodyum kanalları üzerinden etkisi bazı farmakolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Başlangıç dozu 0.3 mg/kg/gün,

idame dozu 5-7.5 mg/kg/gündür. Sık görülen yan etkileri ataksi, baş ağrısı, baş dönmesi ve tremordur. Hastaların yaklaşık %3'ünde ciltte makülopapüler döküntü görülür. Plazma yarılanma ömrü 22-37 saattir.

2.13.6. Gabapentin, Vigabatrin

Nöronların glutamat sinapslarına bağlanarak ve beyindeki GABA döngüsünü arttırarak etkir. Sekonder jeneralize tonik-klonik ve dirençli kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Gastrointestinal kanaldan hızla absorbe edilir. Plazmadaki proteinlere bağlanmaz ve metabolize edilmez. On iki yaş ve üzerindeki hastalarda kullanımı önerilmektedir. Plazma yarı ömrü 5-7 saattir. Vigabatrin, tedavinin başlamasından dokuz ay sonra bile kaydedilen kalıcı retinal fonksiyon bozukluğu ve konsantrik görme alanı daralması riskleriyle ilişkilidir. Eksikliklerin sıklığı tedavi süresi ve kümülatif dozla birlikte artar. Vigabatrin ile tedavi edilen çocuklarda başlangıç ve seri oftalmolojik değerlendirmeler gereklidir.

2.13.7. Topiramet

Dirençli kompleks parsiyel nöbetlerde(sekonder jeneralize olan dahil) ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Voltaj bağımlı Na kanallarını bloke ederek etki gösterir. Başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gün, idame dozu ise 5-9 mg/kg/gündür. Ciddi yan etkisi glokomu tetikleyebilmesidir. Metabolik asidoz ve nefrolitiazis riski nedeniyle serum bikarbonat başlangıçta ölçülmeli ve daha sonra periyodik olarak izlenmelidir. Yarılanma ömrü 21 saattir.

2.13.8. Zonisamid

Etki mekanizması belirsizdir. Parsiyel nöbetlerde ek tedavide faydalıdır ve miyoklonik sendromlar için faydalı olabilmektedir. Karbonik anhidraz enzim inhibitörü olması, metabolik asidoz veya renal taş oluşumuna sebep olabilmesi topirametla benzerdir. Yarılanma ömrü 60 saattir.

2.13.9. Levetirasetam

Levetirasetam 1999'da parsiyel nöbetlerin(sekonder jeneralize olanlar dahil) tedavisi için onaylanmıştır. Karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilir. Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, idame dozu 20-40 mg/kg/gündür (maksimum doz 60 mg/kg/gün, 3000 mg/gün). Somnolans, asteni, baş dönmesi, çocuklarda sinirlilik gibi hafif yan etkileri vardır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 8 saattir.

2.13.10. Valproat

JTK, absans, atipik absans nöbetler gibi pek çok nöbet tipinin tedavisinde kullanılabilen geniş spektrumlu bir ilaçtır Etki mekanizması karbamazepin ve fenitoin gibi inaktive olmuş voltaj aktive sodyum kanallarının normal hale gelme süresini uzatma ve kalsiyuma bağlı potasyum iletkenliğini artırma üzerindendir. Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, idame dozu 20-30 mg/kg/gündür (maksimum doz 40 mg/kg/gün, 3000 mg/gün). Diğer yaygın yan etkileri ise; hiperamonyemi, TSH yüksekliği, alopesi, menstrüel siklus düzensizlikleri, tremor ve kilo almazdır. Yarılanma ömrü 6-16 saattir.

2.14. STATUS EPİLEPTİKUS VE TEDAVİSİ

Nöbetin başladığı andaki saatin kontrol edilmesi önemlidir. Kılavuzlar daha sonra ilk etapta hava yolunun güvence altına alınmasını gerektiren bir 'ABC' yaklaşımı sunmaktadır.

Konvülsiyonlar sırasında hava girişini kısıtlayan şey kas spazmıdır, bu en iyi şekilde nöbetlerin durdurulmasıyla sağlanır. Herhangi oral hava yolunu yerleştirmeye çalışmak, aktif olarak nöbet geçiren bir hastada yaralanmaya neden olabilir. Baş geri ve çene yukarı gibi hava yolu manevraları postiktal olarak faydalıdır ancak birçok hasta yeterli saturasyonu sağlamak için oksijen tedavisi ile birlikte nazofaringeal hava yoluna ihtiyaç duyacaktır. Yaşamsal belirtiler izlenmeli ve kardiyak monitörize edilmelidir. Kardiyak komplikasyonlar nadir değildir ve bazı ilaçlar özellikle fenitoin kullanıldığında kardiyak yan etkiler de görülebilmektedir. SE'nin potansiyel nedenini ve sonuçlarını araştırmak için kan şekeri kontrolünün yanı sıra IV erişim erkenden sağlanmalı ve daha fazla kan örneği gönderilmelidir. Yukarıdaki yönetimin tümü oldukça hızlı, ideal olarak hastaneye vardıktan sonraki dakikalar içinde hatta mümkünse hastane öncesi başlatılmalıdır.

1.ABC yi sağla

2.Nöbeti durdurup tekrarlamasına engel ol

3.Refrakter status epileptikus tablosunu yönet

4.Hayati tehlike olan önemli durumları (SSS enfeksiyonu, hipoglisemi gibi) tedavi et.

Yapılması gereken hastayı yan yatırıp sekresyonları aspire etmek ardından maskeyle %100 O2 vermektir. Hasta bu esnada moniterize edilmelidir. Nöbet esnasında tansiyon ve nabızda yükselme olabilir ancak bu genellikle geçicidir. Eğer bradikardi ve hipotansiyon gibi bulgular

varsa hipoksinin ciddiyetini ve ventilasyon gereksinimini gösterir. Hastaya bu arada yapılabildiyse iki büyük damar yolu açılmalıdır.

Nöbetlerin sonlandırılması ve tekrarının önlenmesi

Kısa bir öykü ardından fizik muayeneyle nöbet etiyolojisi hızlı bir şekilde gözden geçirilmelidir. Kan şekeri bakılmalı, hipoglisemideyse 0,5 gr/kg dekstroz(santral kateterden veriliyorsa 2 ml/kg %25 dekstroz, periferden veriliyorsa 5 ml/kg %10 dekstroz) uygulanmalıdır. Kan şekeri 3-5 dk'da bir bakılır ve gerekirse boluslar tekrarlanır. IV yol açılmadığında intraosseöz (IO) yol tercih edilebilir.

Birinci basamak tedavi

Nöbete yaklaşımda ilk sırada kullanılan ilaç grubu **benzodiazepinlerdir**. Hastane başvurusundan önce tercihen midazolam(IM, intranazal veya bukkal) önerilir. Hastanede ise midazolamın(IV veya IM) veya lorezepamın(IV) ilk tercih edilmesi önerilir ve iki ilacın etkinlikleri benzerdir, birinci basamak tedavide fenitoin ve diazepamdan daha etkili oldukları bulunmuştur. Benzodiazepin sonrası 5 dakika içerisinde nöbet durmazsa doz tekrar edilebilir. İkinci doz sonrası da nöbet devam ederse, solunum depresyonu ihtimalinden dolayı ikinci basamak tedaviye geçilmesi önerilmektedir.

İkinci basamak tedavi

İkinci basamak tedavide fenitoin, fosfenitoin, levatirasetam ve valporatin etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple ikinci basamak tedavide tercih edilecek ilaç, bilinirlik ve ulaşılabilirlik etkenleriyle belirlenebilir. İkinci basamak tedavide ilk ilaca rağmen 5 dk içerisinde nöbet durmuyorsa ikinci defa ikinci basamak bir ilaç uygulanması önerilmektedir. İkinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar, fenitoin veya fosfenitoin, fenobarbital, levetirasetam, valproat ve pridoksindir.

Refrakter status epileptikus yönetimi

Uygun dozda birinci ve ikinci basamak tedavi ile devam eden, bazı kaynaklarda 1 saatten uzun süren olarak tanımlanan nöbetlerdir. Devamlı midazolam infüzyonu, propofol veya yüksek doz fenobarbital düşünülebilir. Bu durumda nöroloji konsültasyonu istenmesi ve hastanın yoğun bakımda takibi uygun olacaktır.

KSE'a (Konvulziv Status Epileptikus) neden olabilecek hayati tehlike oluşturan durumların tanı ve tedavisi

Yönetimi hastanın klinik senaryosuna göre değişkenlik gösterir. Febril konvülziyonun uzaması veya mevcut epilepsi tanısı alan hastada ilaç atlanmasına bağlı gelişen nöbet durumları en sık karşılaşılan durumlardır. Bu durumlarda ileri inceleme gerekmecektir. Fakat hastada enfeksiyon, menenjiyal iritasyon bulguları, travma veya intoksikasyon mevcutsa ileri inceleme gerekecektir. Antikonvülzan alan hastalarda mümkünse ilaç düzeyi bakılmalıdır. LP kararı hastanın vital fonksiyonları stabil olana, KİBAS olmadığından emin olana ve nöbet durana kadar ertelenmelidir. Menenjitte şüphelenildiğinde IV antibiyotik ve antiviral tedavi geciktirilmemelidir. Travma öyküsü, kafa içi basınç artışı bulgusu, fokal nörolojik defisit, serebral herniasyon şüphesi ve açıklanamayan bilinç kaybı varlığında kraniyal BT çekilmelidir.

2.15. NO YOLAĞI, BİLGİ

Monositler, makrofajların, dendritik hücrelerin ve osteoklastların öncüleri olarak görev yapan heterojen bir bağışıklık hücre havuzudur. Ayrıca TNF α , IL-1 β gibi proinflatuar sitokinleri ve kemokinleri salgılayarak birinci basamak savunma hücreleri olarak görev yaparlar ve reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS ve RNS) üretiminde rol oynarlar(70). Otoimmün hastalıklar, kanser ve ateroskleroz gibi farklı hastalıklarda inflamasyonda merkezi bir rol sergilerler(71, 72). İnflamasyon sırasında monositlerin, fizyolojik stres ve inflamasyon sonucu tetiklenen bir süreç olan lokal makrofaj koloni stimulan faktöre (M-CSF) yanıt olarak inflamatuvar makrofajlara farklılaştığı gösterilmiştir.(73) Ayrıca insan monositlerinin anjiyojenik ve kemotaktik aktivitesi vardır(74). Bu, yapısal olarak eksprese edilen nöronal NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS) ve indüklenbilir NOS'u (iNOS) içeren üç izoenzimden oluşan bir aile olan nitrik oksit sentazın

(NOS) katılımıyla olur. Bunlardan ikisi, nNOS ve eNOS, yapısal olarak eksprese edilirken üçüncüsü uyarılabilir ve dolayısıyla iNOS olarak adlandırılır. nNOS öncelikle sinir sisteminde bulunur ve nöronal sinyalleşme için gereklidir; eNOS ise endotelde lokalize olup vazodilatasyon ve kan basıncının kontrolü için gereklidir. Bu iki izoform sanjeller içerisinde kalsiyum/kalmodulin(CaM) bağımlı bir şekilde nanomolar miktarlarda NO üretir. Buna karşılık iNOS, hücrelerde sürekli mevcut değildir ve yalnızca hücre proinflatuar sitokinler ve/veya bakteriyel lipopolisakkarit(LPS) tarafından indüklendiğinde açığa çıkar(75, 76).

Üç izoformun tümü, doğal substrat L-arginin'in L-sitrulin ve NO'e dönüşümünü katalize eder. Aslında makrofajlarda ve diğer doğal bağışıklık hücrelerinde üretilen NO, proinflatuardır ve çeşitli patojenlere karşı konakçının bağışıklık yanıtında önemli bir role sahiptir. NO, süperoksit anyonuyla (O_2^-) reaksiyona girerek oksidan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturur ve hem NO hem de $ONOO^-$, protein modifikasyonuna ve DNA hasarına yol açan birçok mikrobiyal biyomoleküllü hedef olarak biyosidal etkilerini gösterir(77).

Proinflatuar koşullar altında monositler, yüksek NO seviyelerinin oluşmasından sorumlu olan iNOS aracılığıyla NO üretir. Genel olarak iNOS, fizyolojik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak iltihaplı dokularda da eksprese edilir. Bununla birlikte, kanser de dahil olmak üzere farklı inflamatuvar hastalıklarda, iNOS ekspresyonunda bir düzensizlik vardır ve NO'nun uzun süreli aşırı üretimi hücre hasarını ilerletir(78). Öte yandan, iNOS'un aşırı ve düzensiz ekspresyonundan kaynaklanan uygunsuz yüksek NO konsantrasyonlarının toksik etkileri olabilir ve septik şok, kardiyak fonksiyon bozukluğu, diyabet, ağrı ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilidir(76). İkili aktivite iNOS ile ilişkili NO(yararlı ve zararlı) yüksek oranda konsantrasyona bağlıdır. Bu nedenle üretiminin düzenlenmesi, hem uygun fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi hem de zararlı etkilerinin kontrol altına alınması açısından önemlidir. Önemli rolü nedeniyle iNOS araştırması çok popüler bir alandır. Bu nedenle, iNOS'un seçici inhibisyonu, potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilir ve bugüne kadar çeşitli iNOS inhibitörleri rapor edilmiştir(79).

2.15.1. iNOS YAPISI VE FONKSİYONLARI

iNOS, flavin mononükleotid (FMN) bağlama alt alanı içeren C-terminal redüktaz ve N-terminal oksijenazla birleşmiş 1.153 amino asitten oluşan 131 kDa' lık bir memeli proteindir.(150) iNOS, NO üretimiyle birlikte L-Arg'ı L-sitrulline dönüştürmesine olanak tanıyan köprülü, homodimerik dörtlü yapıdır. Bu dönüşüm, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin

dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) hem ve (6R)-5,6,7,8-tetrahidrobiopterin kofaktörlerini içeren bir elektron transport zinciri tarafından yönetilir(H4B). Bu sürece oksijenaz ve redüktaz alanları arasındaki bir menteşe bölgesinde bağlanan CaM(kalmodulin) aracılık eder(80). iNOS, yalnızca redüktaz, oksijenaz ve CaM bağlama alanlarından oluşan, alan içeriği açısından en basit memeli NOS'udur(81).

2.15.2. HASTALIK KONTROLÜNDE iNOS

iNOS normal fizyoloji için gerekli olmasına rağmen iNOS'un aşırı ekspresyonu veya düzensizliğinin bir sonucu olarak aşırı miktarda NO bazı hastalıklarda rol oynar. Aşırı NO' nun sepsiste rol oynadığını gösteren birçok çalışma vardır. Hayvan modellerinde yüksek NO üretimi, endotoksemi ve sitokin kaynaklı şok sırasında vazodilatasyona, hipotansiyona ve kardiyovasküler hasara katkıda bulunur(82). Septik şoklu hastaların plazmasında yüksek konsantrasyonlarda nitrit ve nitrat(NO üretiminin iki stabil ürünü) bulunur(83). iNOS'un insüline duyarlı dokularda eksprese edildiği ve obezitenin kas, yağ dokusu ve vasküler sistemdeki iNOS seviyelerini arttırdığı bilinmektedir(84).

Kolon, mesane, meme ve akciğer kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserli dokuda yüksek düzeyde iNOS ekspresyonu da bulunur(85).Yakın zamanda, yüksek iNOS ekspresyonu, üçlü negatif meme kanseri(TNBC) hastalarında kötü sağkalım ile ilişkilendirildi(86).

Çeşitli çalışmalar ayrıca iNOS'un(hem merkezi hem de periferik olarak eksprese edilen) inflamatuvar ve nöropatik hastalıkların ve ağrı gelişmesinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Meller ve ark. LPS ve sitokinlerin, muhtemelen omurilik glial hücrelerinde iNOS'un indüksiyonu yoluyla aracılık edilen termal hiperaljeziyi indüklediğini buldu(87). Son zamanlarda, kanser ilişkili ağrının, kemik kanseri olan farelerde yukarı regüle edilmiş iNOS ve nNOS ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle ağrının tedavisi aynı zamanda iNOS inhibitör terapötiklerin geliştirilmesinde önemli bir itici güç olmuştur(88). Normal beyin çok fazla iNOS eksprese etmiyor gibi görünüyor ancak travma, inflamatuvar hasar, uyaran veya hipoksi(felç veya iskemik olay gibi) sonrasında aktif glial hücrelerde ve nöronlarda iNOS ekspresyonu meydana gelebilir(89-91). iNOS üreten bu hücreler, beyindeki hasarlı bölgelerin çevresinde birikir ve bu, glial hücrelerden kaynaklanan NO ile nöronal hasar arasındaki bazı inflamatuvar bağlantılara işaret edebilir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde ve Parkinson hastalığı olan birçok hayvan modelinde de yüksek seviyelerde iNOS bulunmuştur(92-94).

2.15.3. İNOS VE EPİLEPSİ

iNOS inhibisyonu son zamanlarda epilepside ilgi duyulan bir hedef olarak araştırılmaktadır. Üzüm ve ark. sıçanlarda, sepsis gibi epilepsinin de(uzun süreli klonik-tonik nöbetlerle temsil edilir) sistemik inflamasyonla(karaciğer ve böbrekte artan iNOS seviyeleri dahil) ilişkili olduğunu göstermiştir(94). Diğer çalışmalar, iNOS inhibisyonunun epilepside faydalı olabileceğini göstermiştir. Örneğin, aminoguanidin, farelerde kimyasal olarak tetiklenen ve spontan tekrarlayan nöbetlerin gelişimini doza bağlı bir şekilde baskılar(95). Ayrıca, seçici bir iNOS inhibitörü olan kainatla tedavi edilen sıçanlarda bu tedavi temporal lob epilepsisinin nörotoksin gelişimini azaltır. Bu çalışmada, tedavi edilen hayvanlarda, kainat verilmesini takip eden altı aylık dönemde nöronal hipereksitabilitede azalma ve spontan tekrarlayan nöbetlerde(kontrol ile karşılaştırıldığında) %90'lık bir azalma görüldü(96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereçler

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- Isısal Döngü Cihazı (Thermal Cycler) (Applied Biosystems GeneAmp 9700 ve Benchmark TC 9639)
- Mikrosantrifüj (Hermle Z233M-2)
- Makrosantrifüj (Hettich Rotanta 46)
- Mini santrifüj (Spin) (Tiangen)
- Vorteks (LMS VTX 3000L)
- İnkübatör (Nüve EN055)
- Spektrofotometre (Thermo Scientific NanoDrop 2000)
- Hassas Terazı (Sartorius CP2245)
- Yatay Jel Elektroforez tank (Analytikjena)

- Güç kaynağı (Cleaver Scientific)
- UV-Transilluminator (Biobase)
- Mikrodalga Fırın (Altus)
- Otomatik Pipetler (0,5-10 µl, 20-200 µl, 10-1000 µl) (Abclonal)
- Çok kanallı otomatik Pipetler (20-200 µl, 1-10 µl) (Axygen)
- +4°C Buzdolabı (Vestel)
- -20°C Derin Dondurucu (Uğur)

3.1.2. Kullanılan sarf malzemeler ve kimyasallar

- Cam mezür (20 ml, 1000 ml)
- 250 ml'lik cam erlen
- 3 ml EDTA'lı tüp
- 15 ml falkon tüp (Nest)
- 2 ml mikrosantrifüj tüp (Nest)
- 1,5 ml mikrosantrifüj tüp (Nest)
- 0,2 ml PZR 8-strip tüp (Nest)
- Pipet uçları (10 µl, 20 µl, 100 µl, 200 µl, 1000 µl) (Nest)
- Pastör pipet (Nest)
- Distile su (dH₂O)
- Dnaz/Rnaz Free Water
- % 99 etil alkol (Honeywell)
- DNA izolasyon Kiti (ABclonal AFTSpin Blood/Tissue/Cell Fast DNA Extraction Kit Katalog no: RK30110)
- Primerler (Sentebiolab)
- Master mix (2x Phanta Master mix, Vazyme, katalog no:P515-03)

- Restriksiyon endonükleaz enzimi (BtgI) ve tampon çözeltileri (NEB)
- Agaroza (Elk Biotech)
- Etidyum Bromid (Sigma Aldrich)
- Jel yükleme boyası (Elk Biotech)
- DNA belirteç (100 bp Ladder) (Elk Biotech)
- TAE elektroforez tampon çözelti 50X stok (Elk Biotech)

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servise nöbet şikayeti ile getirilen 1 ay-204 ay yaş aralığındaki 276 hastanın incelendiği prospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Etik kurul komisyon onayı 25.09.2023 tarihinde çalışma öncesinde alındı (Ek-1). Hasta yakınlarına çalışma ile ilgili bilgi verildi. Hastalar pediatrik acil servis çalışanları tarafından değerlendirildi. Hasta bilgileri standart bir forma kaydedildi:

1. Demografik Özellikler

- Adı Soyadı: _____
- Yaş: _____
- Cinsiyet: _____

2. Nöbet Bilgileri

- İlk Nöbet Yaşı: _____
- Nöbet Süresi: <5 dk / 5-30 dk / >30 dk

3. Eşlik Eden Durumlar

- Nöromotor Gelişim Geriliği: Evet / Hayır
- Mikrosefali: Evet / Hayır
- Hidrosefali: Evet / Hayır
- Serebral Palsi (CP): Evet / Hayır

4. Nöbet Etiyolojisi ve Tipi

- Nöbet Etiyolojisi: _____
- Nöbet Tipi: Fokal / Jeneralize

5. Nöbet Başlangıcı ve Hastane Başvurusu Arasındaki Süre

- Süre: <30 dk / 30-60 dk / 60-120 dk / >120 dk

6. Mevcut Tedavi ve Uyumu

- Mevcut Tedavi: _____

- Tedavi Uyumu: Var / Yok

- Alternatif Tedavi Kullanımı: Evet(Cannabinoid, Ketojenik Diyet vb.)/ Hayır

- Son İlaç Doz Değişikliği: _____

7. Özgeçmiş

- Prematürite: Evet / Hayır

- Geçirilmiş Nöbet Sıklığı: _____

- Yenidoğan Döneminde Hastane Yatışı: Evet / Hayır

8. Soygeçmiş

- Ailede Epilepsi: Evet / Hayır

- Akraba Evliliği: Evet / Hayır

9. Nörolojik Muayene Bulguları

- Muayene Bulguları: Normal/Anormal

10. Laboratuvar Sonuçları

- CRP: _____

- Mg: _____

- Glukoz: _____

- Tam Kan Sayımı: _____

11. EEG ve Nörogörüntüleme

- EEG: _____

- Nörogörüntüleme Türü: Difüzyon / Kranial MR / Kranial BT

- Nörogörüntüleme Endikasyonu:

- İlk Nöbet: Evet / Hayır

- Postiktal Dönem Uzunluğu: Evet / Hayır

- Nöbet Karakteri Değişimi: Evet / Hayır

- Patolojik Nörolojik Muayene Bulgusu: Evet / Hayır

- Fokal Başlangıçlı Nöbet: Evet / Hayır

- En Yakın Tarihli EEG Raporu: _____

Not: Kranial görüntüleme endikasyonlar dahilinde istendi ve hastane bilgi yönetim sisteminde kayıtlı olan en yakın tarihli EEG raporları incelendi ve kaydedildi.

Hastalar ilk değerlendirme sonrası gerekli ise yatırılarak nöbet izlem süresi boyunca en az 6 saat takip edildi. Nöbet tipleri anamneze ve ILAE sınıflamasına göre yapıldı. İlk 24 saatten önce taburcu edilen hastalar sonrasında telefonla aranarak nöbet nüksünün zamanı belgelendi. Başvurusundan itibaren olan 24 saat içerisinde tekrar nöbet geçirmeyen hastalar tekrarlayan nöbeti olmayan hastalar olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin yazılı onamları sonrası 1 adet 3cc EDTA'lı tüplere alınan periferik kanları laboratuvar analizleri başlayana kadar -20°C'de dondurularak saklandı. Toplanan kan örneklerinden lökosit izolasyonu yapılarak ardından elde edilen lökositlerden genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Bu laboratuvar çalışmaları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji araştırma laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.2.1. Tam kandan Lökosit İzolasyonu

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

- 15 ml'lik falkon tüp
- 2 ml mikrosantrifüj tüp
- Steril pastör pipet
- +4°C'de soğutulmuş steril bdH₂O
- Makrosantrifüj
- Mikrosantrifüj
- Vorteks

Protokol

1. Tüm kan örnekleri için 15 ml'lik falkon tüplere ve 2 ml'lik mikrosantrifüj tüplere örnek numaraları, isimleri ve izolasyon tarihleri yazıldı.
2. Kan örneklerini içeren EDTA'lı tüpler isim ve numarası ile eşleştirilmiş olan 15 ml'lik falkon tüplere aktarıldı.

3. EDTA'lı tüplerdeki kan +4°C'de bekletilmiş steril bdH₂O(bidistile su) ile yıkandı ve 15 ml'lik falkonlara aktarıldıktan sonra üzeri 13 ml'ye kadar +4°C'de bekletilmiş steril dH₂O ile tamamlandı.
4. 15 ml'lik falkon tüpler yaklaşık 1-2 dakika boyunca kuvvetli bir şekilde ters yüz edilerek çalkalandıktan sonra 5 dakika 3500 rpm'de santrifüjlendi.
5. Santrifüjün ardından örneklerin üst kısımda kalan süpernatant steril pastör pipetle toplanarak atıldı.
6. 15 ml'lik falkon tüplerin dibinde kalan pelletin üzeri 12 ml'ye kadar +4°C'de bekletilmiş steril bdH₂O ile tamamlanarak pellet tüpün dibinden kalkana kadar hızlıca çalkalandı. Çalkalandıktan sonra tüpler 3500 rpm'de 5 dakika santrifüjlendi.
7. Santrifüjün ardından üst kısımda kalan süpernatant pastör pipetle dikkatlice toplanarak atıldı.
8. Falkon tüplerin dibinde kalan pellet pipetaj yapılarak 2 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı.
9. 15 ml'lik falkon tüpler son bir kez 1000 µl steril +4°C'de bekletilmiş bdH₂O ilavesi ile yıkanarak 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne eklendi.
10. 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri 7500 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüjlendi.
11. Üstte kalan süpernatant pipetle dikkatlice çekilerek atıldı.
12. Lökosit hücrelerini içeren 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri DNA izolasyonu yapılana kadar -20°C'de saklandı.

3.2.2. DNA İzolasyonu

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

AFTSpin Blood/Tissue/Cell Fast DNA Extraction Kit (Cat. No: RK30110) Kit İçeriği

- Proteinase K (20mg/mL)
- Buffer DA (15 mL)
- Buffer DLB (15 mL)
- Buffer DW1 (13 mL)
- Buffer DW2 Plus (12 mL)

- Buffer EB2 (15 mL)

* Kullanım öncesi Buffer DW1'ye 17 mL EtOH eklenmelidir.

* Kullanım öncesi Buffer DW2 Plus'a 48 mL EtOH eklenmelidir.

- Otomatik Pipet (10 µl, 100 µl ve 1000 µl)
- 1,5 ml mikrosantrifüj tüpleri
- Pipet ucu (10 µl, 100 µl ve 1000 µl)
- Mikrosantrifüj
- Vorteks
- % 99 etil alkol

Protokol

1. 200 µL lökosit 1,5 mL' lik bir mikrosantrifüj tüpüne alındı.
2. 20 µL Proteinaz K eklenip, vortekslenildi.
3. 200 µL Tampon DLB eklendi, iyice ters yüz edilerek, 10 dakika boyunca 70°C' de inkübe edildi ve çözelti kısa bir süre santrifüjlendi.
4. 200 µL absolute EtOH eklendi, iyice karıştırıldı, elde edilen çözelti ve çökelti birlikte Spin kolona aktarıldı, 12.000 rpm' de ($\sim 13.400 \times g$) 30 saniye santrifüjlendi, toplama tüpü boşaltıldı.
5. Adsorpsiyon kolonuna 500 µL Tampon DW1 eklendi, 30 saniye boyunca 12.000 rpm' de ($\sim 13.400 \times g$) santrifüjlendi, toplama tüpü boşaltıldı.
6. Adsorpsiyon kolonuna 500 µL Tampon DW2 Plus eklendi, 30 saniye boyunca 12.000 rpm' de ($\sim 13.400 \times g$) santrifüjlendi, toplama tüpü boşaltıldı.
7. 6.adım tekrar edildi.
8. Toplama tüpü boşaltıldı ve kolon boş olarak 12.000 rpm' de ($\sim 13.400 \times g$) 3 dakika santrifüj edildi.
9. Kolon yeni bir 1,5 mL santrifüj tüpüne aktarıldı ve 70 µL Tampon EB2 eklendi.
10. Elde edilen DNA ürünleri -20°C' de muhafaza edildi.

3.2.3. DNA Safılık ve Konsantrasyon Ölçümü

İzole edilmiş DNA'ların safılık ve konsantrasyon ölçümleri spektrofotometre cihazında yapıldı. 30 ng/ µl ve üzeri konsantrasyonda olan örnekler çalışma için uygun görülüp konsantrasyonu 30 ng/

μ l ‘den az olan DNA örnekleri tekrar lökositten izole edildi. DNA örneklerinin saflıkları OD 260/280 nm dalga boyunda 1,8 ile 2,0 arasında ölçüldü. Ölçümleri yapılan DNA örneklerinin sonuçları not edilerek analizler başlayana kadar -20°C’de saklandı.

3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (PZR-RFLP) Metodu

Restriksiyon endonükleaz enzimleri kullanılarak DNA molekülünün farklı boyuttaki fragmentlere ayrıştırılması ve ayrıştırılan DNA parçalarının jel elektroforez tekniğiyle görüntülenmesi işlemi RFLP olarak adlandırılır. DNA dizilerindeki varyasyonlardan yararlanan bir tekniktir. Restriksiyon endonükleaz enzimleri DNA üzerindeki spesifik dizileri tanıyarak DNA’yı o bölgeden keserler. Oluşan farklı baz uzunluğundaki DNA parçaları jel elektroforezinde büyüklüklerine göre ayrılırlar. Allel ve genotip analizleri UV ışık altında belirlenebilir. Bu çalışmada iNOS rs1060826 varyantı PZR-RFLP tekniğiyle analiz edilmiştir.

Kullanılan cihazlar ve malzemeler

- Isısal Döngü Cihazı (Thermal Cycler)
- Otomatik pipetler (10 μ l, 100 μ l ve 1000 μ l)
- Pipet uçları
- 1,5 ml mikrosantrifüj tüpleri
- 0,2 ml mikrosantrifüj tüpleri
- Primerler
- 2x Master Mix
- bdH₂O
- Vorteks

Primer hazırlanması

Liyofilize formda temin edilen primerler dizayn edildikleri prosedüre uygun şekilde bdH₂O ile çözündürüldü. Elde edilen 100 pmol/ μ l’lik stok primer 1:10 oranına göre bdH₂O ile sulandırılarak PZR reaksiyonuna eklenecek şekilde 10 pmol/ μ l’lik bir çözelti hazırlandı. Çalışmada kullanılan primer dizisi ve bağlanma sıcaklığı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3: iNOS rs1060826 varyantı primer bilgileri

Çalışılan Bölge	Yöntem	Primer Dizisi	Bağlanma Sıcaklığı/ Döngü sayısı	Kaynak
iNOS (rs1060826)	PZR- RFLP	F: 5'-CTGCTGGCTTCCTGCTTTCC-3' R: 5'-CTCGGGTGTGGTAGGTGACC-3'	66°C/ 34 döngü	1

PZR İçeriğinin hazırlanması ve koşulları

iNOS rs 1060826 bölgesi için hazırlanan PZR içeriği ve PZR koşulları tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 4: iNOS rs1060826 varyantı için PZR içeriği

Reaktifler	Hacim
bdH ₂ O	7,5 µl
2x Master Mix	12,5 µl
Forward primer	1 µl
Reverse primer	1 µl
DNA	3 µl
Toplam	25 µl

Tablo 5: iNOS rs1060826 varyantı için PZR protokolü

Sıcaklık Değeri	Bekleme Süresi	Döngü Sayısı
95°C	10 dakika	1 döngü
95°C	1 dakika	
66°C	30 saniye	34 döngü
72°C	30 saniye	
72°C	10 dakika	1 döngü
4°C	∞	

Enzim Kesimi**Kullanılan cihazlar ve malzemeler**

- Isısal Döngü Cihazı (Thermal Cycler)
- İnkübatör
- Vorteks
- Otomatik pipetler (10 µl ve 100 µl)
- Çok kanallı otomatik pipetler (1-10 µl ve 20-200 µl)
- Pipet uçları
- 2 ml mikrosantrifüj tüp
- Soğuk blok

Enzim Kesimi Koşulları

iNOS rs1060826 varyantı için hazırlanan enzim kesimi içeriği, kullanılan enzimin inkübasyon ve kesim bölgesi bilgileri tablolarda verilmiştir.

Tablo 6: iNOS rs1060826 varyantı için enzim kesim içeriği

Reaktifler	Hacim
bdH2O	2,95 µl
10X kesim tampon çözeltisi	1,8 µl
Restriksiyon enzimi	0,25 µl
PZR ürünü	10 µl
Toplam	15 µl

Tablo 7: iNOS rs1060826 varyantı için kullanılan restriksiyon endonükleaz enzimi bilgileri

Çalışılan Bölge	Restriksiyon Endonükleaz Enzimi	İnkübasyon Sıcaklığı/ Süresi	Kesim Bölgesi
<u>iNOS rs1060826</u>	BtgI	37°C-16 saat	5'...C↓CRYGG...3' 3'...GGYRC↑C...5'

Agaroz Jel Elektroforezi

Kullanılan cihazlar ve malzemeler

- Yatay jel elektroforez sistemi
- Jel görüntüleme sistemi
- Hassas Terazî
- Mikrodalga fırın
- 250 ml Erlen
- Agaroz
- Etidyum Bromid
- TAE tampon çözelti
- Jel yükleme boyası
- DNA belirteç (100 bp Ladder)
- Otomatik pipetler (10 µl, 100 µl ve 1000 µl)

TAE Tampon çözeltisi Hazırlanması

50X stok TAE tampon çözeltisi 1:50 oranında dH₂O ile 1X TAE tampon çözelti olarak elektroforez tankında ve agaroz jel hazırlamada kullanılmak üzere seyreltilir.

Agaroz Jel Hazırlanması

PZR kontrolü ve enzim kesiminden sonra allel ve genotip belirleme için agaroz jel hazırlandı. Bunlar;

- PZR kontrolü ve enzim kesimi analizi için %3,5'lik agaroz jel 4,2 gram agaroz tartılarak 120 ml 1X TAE buffer içerisinde hazırlandı.
- 60°C'ye kadar soğutulmuş olan agaroz jel çözeltisinin içerisine 8 µl EtBr eklenerek karıştırıldı.
- Hazırlanan çözelti kuyuları belirleyen tarakların yerleştirilmiş olduğu elektroforez tabağına döküldü.
- Jelin donmasının ardından taraklar dikkatlice çıkarıldı ve 1X TAE tampon çözeltisinin olduğu elektroforez tankına yerleştirildi.

Örneklerin jele yüklenmesi ve yürütülmesi

- Analiz edilecek olan üründen 10 µl ve yükleme boyasından 5 µl alınarak kuyulara yüklendi.

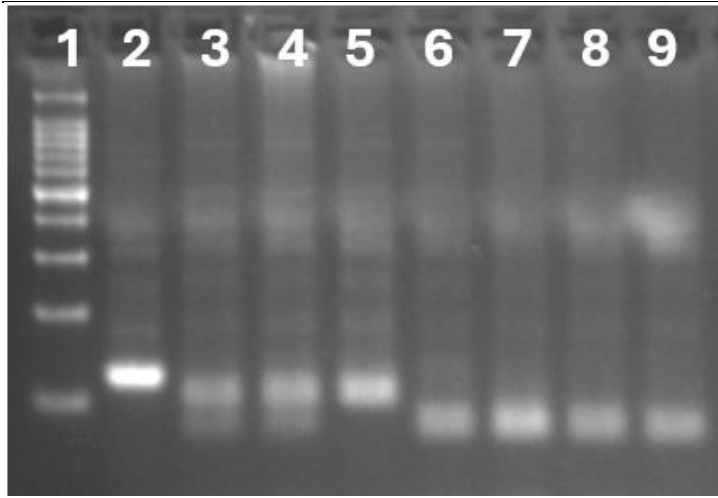
- Bantların boyutlarının belirlenebilmesi için 100 bp-1000 bp aralığında DNA belirteci ilk kuyulara yüklendi.
- RFLP metoduyla kesim yapılmış örnekler yüklenirken kesilmemiş PZR ürünü de karşılaştırma amaçlı yüklendi.
- RFLP metodu uygulanacak PZR ürünleri 120 voltta 30 dakika yürütülerek PZR ürünleri kontrol edildi. BtgI enzimi ile kesimi yapılmış ürünler ise 100 voltta 60 dakika elektroforezde yürütüldü.
- Yürütme işlemlerinden sonra jeller UV ışık altında jel görüntüleme sisteminde görüntülendi ve fotoğraflandı.

RFLP kesim sonuçlarının belirlenmesi

Enzim kesimi yapılan iNOS rs1060826 varyantının allelleri tablodaki bp uzunluklarına göre belirlenmiştir(Tablo 8).

Tablo 8: G ve A alel bant uzunlukları

Gen ve polimorfizm	Allel bant uzunlukları (bp)
iNOS rs1060826	G: 78 ve 24 bp A:102 ve 24 bp



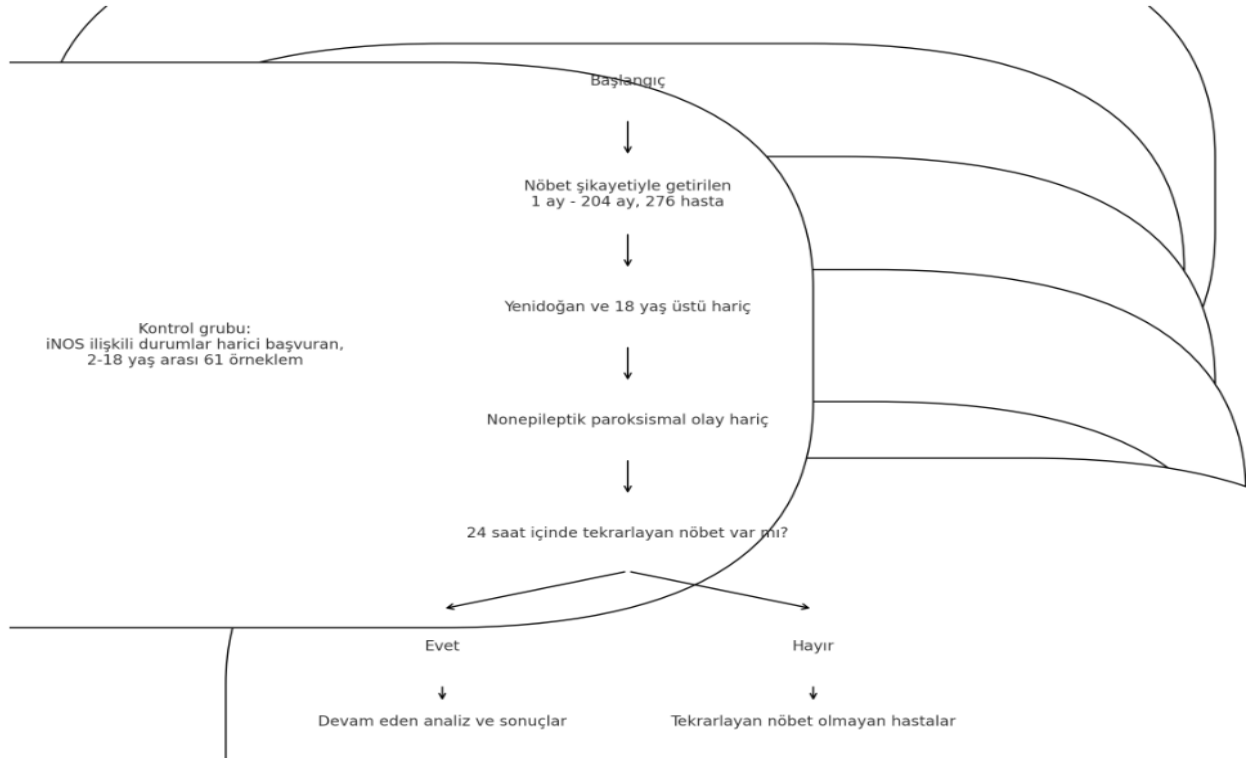
Şekil 3: iNOS rs1060826 varyantının PZR ve kesim ürünlerinin jel fotoğrafı

1: Belirteç (100-1000bç), 2: Kesilmemiş PZR ürünü, 3, 4: GA, 5:AA, 6,7,8,9: GG

Yöntem Kaynak:(97)

3.3. Çalışma Grubu

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servise nöbet şikayeti ile getirilen 1 ay-204 ay yaş aralığındaki 276 hasta incelendi. İNOS genotip analizi için 106 hastadan EDTA'lı tüpe kan alındı. Kontrol grubu olarak İNOS ilişkili öngörülen durumlar (inflamasyon, kanser, epilepsi, obezite vb.) dışında acil servise diğer şikayetlerle başvuran 2-18 yaş aralığındaki 62 hasta dahil edildi. Yenidoğan dönemi ve 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Acil serviste ilk değerlendirmesinde non epileptik paroksizmal olay düşünülen hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. 24 saat içerisinde tekrar nöbet geçirmeyen hastalar tekrarlayan nöbeti olmayan hastalar olarak kabul edildi.



Şekil 4: Çalışma ve kontrol grubu değerlendirilmesi akış şeması

3.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler(ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki grup sürekli değişken arasındaki ilişki Mann Whitney u testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare (veya uygun yerlerde Fisher Exact test, Yates süreklilik düzeltmesi veya Linear-by linear association testleri) ile incelenmiştir.İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistik analizler MedCalc® Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) programı ile gerçekleştirilmiştir.

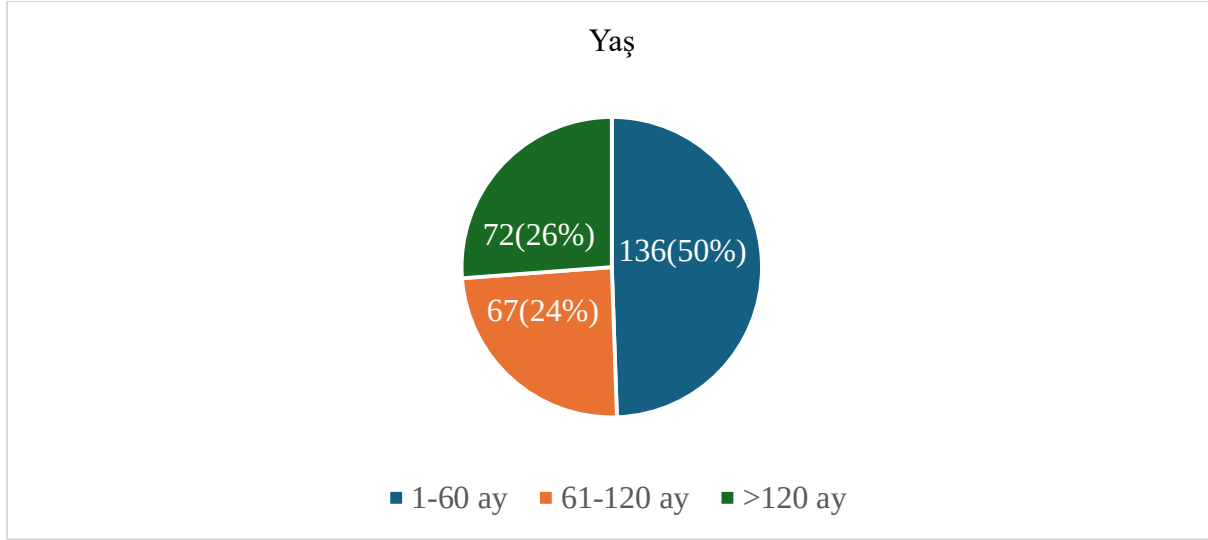
4. BULGULAR

Çalışmamızda 20 Eylül 2023-24 Nisan 2024 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil polikliniğe nöbet sonrası akut dönemde başvuran ve çalışmanın uygunluk kriterlerini sağlayan hastalar prospektif olarak incelendi. Kontrol grubu olarak İNOS ilişkili öngörülen durumlar (inflamasyon, kanser, epilepsi,obezite vb.) dışında acil servise diğer şikayetlerle başvuran 2-18 yaş aralığındaki 62 hasta dahil edildi. Nöbet geçirme ile başvuran yenidoğan dönemindeki hastalar ve non epileptik paroksizmal olay düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışmaya 134'ü erkek (%49), 142'i kız (%51) toplam 276 hasta dahil edildi. (Şekil 5)



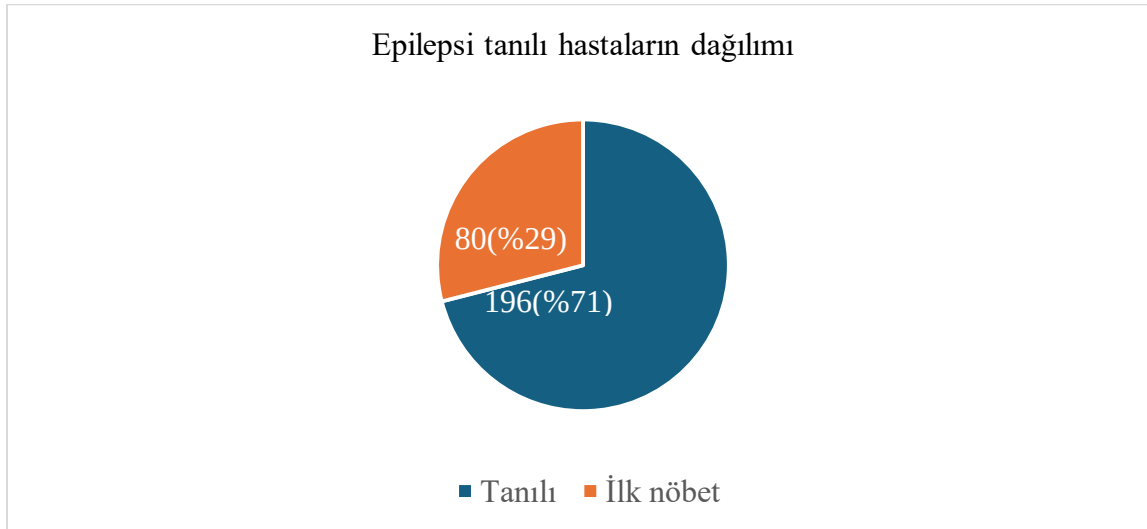
Şekil 5: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Yaşları ortanca değeri 62 ay (min-maks=1 ay-204 ay) ve ortalama yaş $80,8 \pm 61,5$ ay olan hastaların yaş değerleri 1-60 ay, 61-120 ay ve >120 ay olacak şekilde aralıklı ölçek haline getirildi, 1-60 ay arasında 136(%50), 61-120 ay arasında 67(%24) ve 120 ay üstü 72(%26) hasta vardı. (Şekil 6).



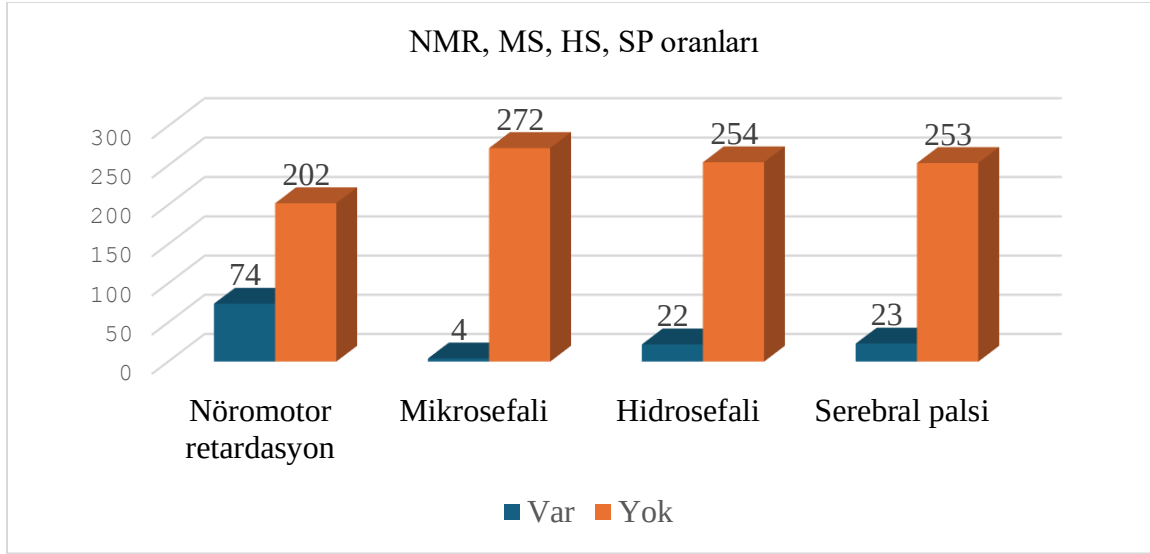
Şekil 6: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı

Başvuruda ILAE epilepsi tanı kriterlerini karşılayan tanıli hasta sayısı 196(%71), ilk nöbetini geçirme ile başvuran hasta sayısı 80’di(%29) (Şekil 7).



Şekil 7: Epilepsi tanıli hastaların dağılımı

Hastaların 74’ünde(%26,8) nöromotor retardasyon, 4’ünde(%1,4) mikrosefali, 22’sinde(%8) hidrosetali(10 hastada şant mevcudiyeti) ve 23’ünde(%8,3) serebral palsi vardı(Şekil 8).



Şekil 8: Nöromotor retardasyon, mikrosefali, hidrosefali, serebral palsi oranları

Hastaların 116'sında(%42) eşlik eden hastalık mevcuttu(Tablo 9).

Tablo 9: Ek hastalık oranları

Ek Hastalıklar	n=276	%
<i>Var</i>	116	42
<i>Yok</i>	160	58

Ek hastalıklar Tablo 11'de listelenmiştir.

Tablo 11: Ek hastalıklar

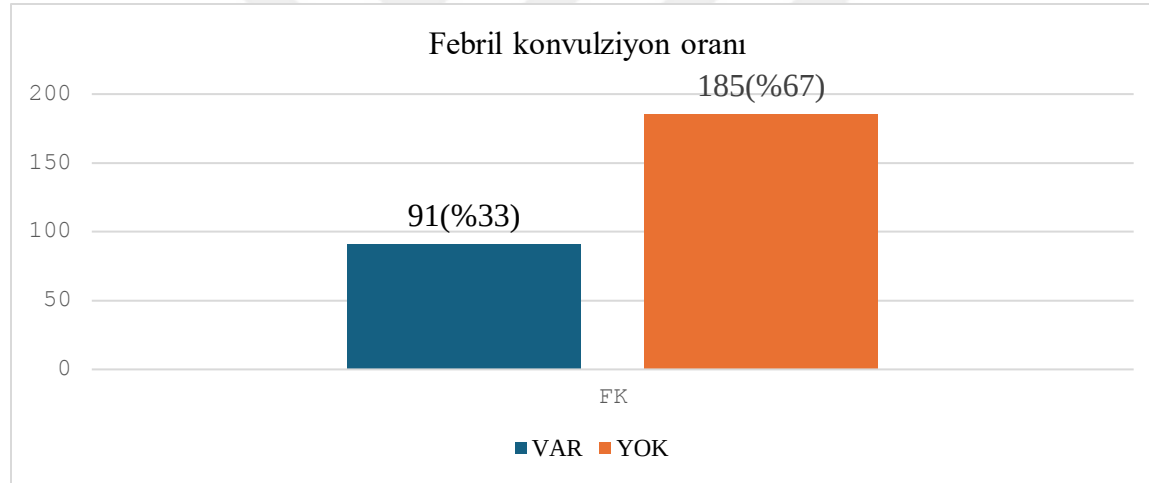
Ek hastalıklar
Otizm, Otizm, OKB, DEHB, Disosiyatif bozukluk
Lizensefali, Şizensefali, pontoserebellar hipoplazi, PVL
MPS, UCD, G6PDH
Nefrolitiazis, Hidronefroz, Spina Bifida
Gelişimsel venöz anomali, Hemanjiom
Astım, Pnömoni, BPD
Di George Sendromu, Skraban Deardorf Sendromu, Miller Dieker Sendromu, T. Collins Sendromu, Joubert Sendromu, MERFF Sendromu
ISPA, Çölyak, Kriptojenik siroz, SLE
Otoimmün ensefalit, Menenjit
Burkitt Lenfoma, medulloblastom, glial tümör, astrositom, NF, TS
ASD, PDA, AY, VSD
Hipotiroidi, adrenal yetmezlik, obezite

Nöbet etiyolojisi 183(%66,3) hastada bilinmeyen, 44(%15,9) hastada yapısal, 26(%9,4) hastada genetik, 6(%2,2) hastada genetik ve yapısal, 6 hastada metabolik, 6 hastada infeksiyöz etiyoloji ve 5(%1,8) hastada immün etiyolojidi(Tablo 12).

Tablo 12: Etiyoloji sınıflandırması

Etiyoloji	n=276	%
<i>Genetik</i>	26	9,4
<i>Genetik, Yapısal</i>	6	2,2
<i>Yapısal</i>	44	15,9
<i>Metabolik</i>	6	2,2
<i>İnfeksiyöz</i>	6	2,2
<i>İmmün</i>	5	1,8
<i>Bilinmeyen</i>	183	66,3

Hastaların 91'i(%33) febril konvulziyon ile başvurdu(Şekil 9).



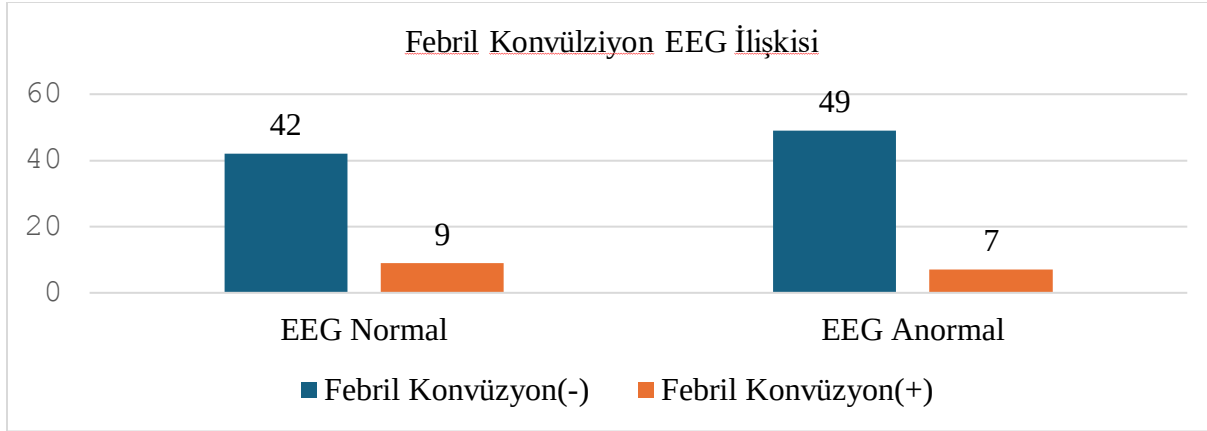
Şekil 9: Febril konvülziyon ile başvuru oranı

Febril konvülziyon olan hastaların başvuruda ortalama ateşi $37,6 \pm 0,9$ °C'ydi (Tablo 12).

Tablo 13: Febril konvülziyonla başvuran hastalarda ortalama ve median vücut ısıları

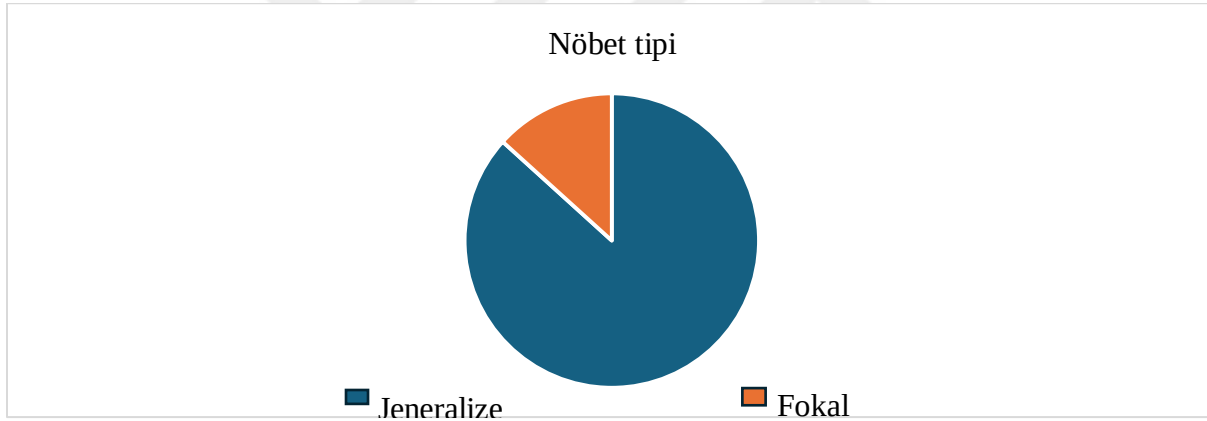
Febril konvüzyon olanlarda ateş	
<i>Ort±SS</i>	37,6±0,9
<i>Med(min-maks)</i>	37,6(36,3-40)

EEG değerlendirilen toplam 107 hastada EEG normal olan grubun 9'u(%17,6), EEG anormal olan grubun 7'si(%12,5) febril konvülziyondü(Şekil 10).



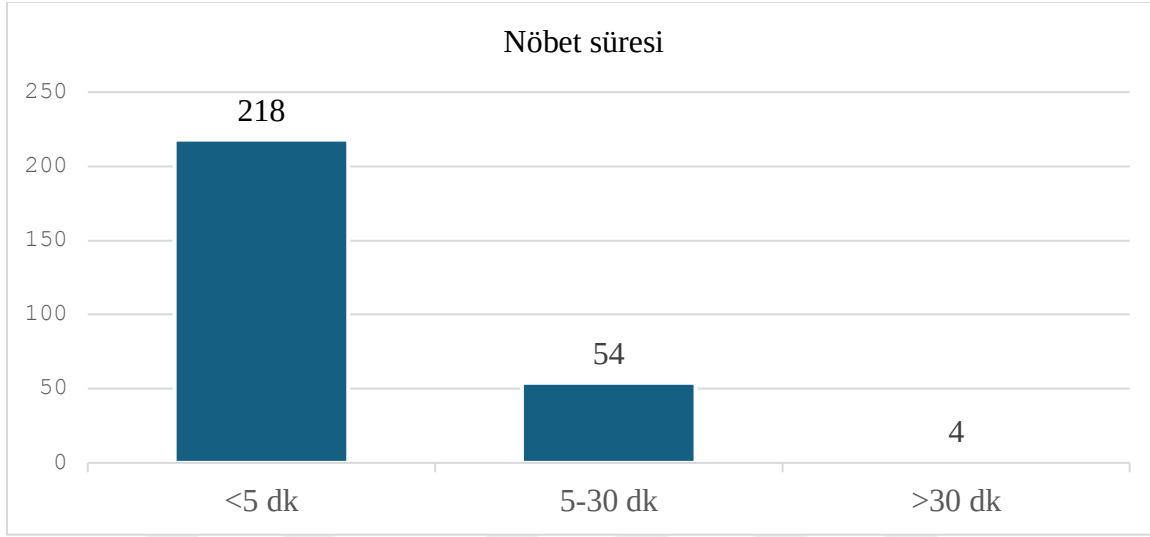
Şekil 10: EEG değerlendirmesi yapılan hastalarda febril konvülsiyon dağılımı

Hastaların nöbetleri ILAE 2017 sınıflamasına göre jeneralize ve fokal olarak gruplandırıldı. Başvuruda alınan anemneze veya gözlenen nöbet tipine göre değerlendirilen hastaların 237'si (%85,9) jeneralize, 39'u(%14,1) fokal nöbet geçirdi(Şekil 11).



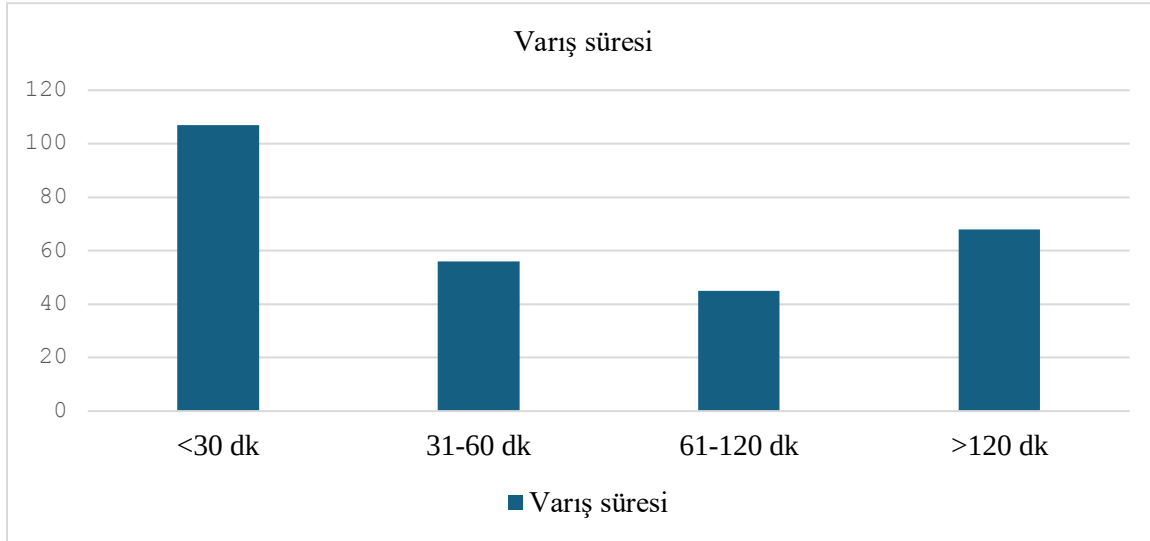
Şekil 11: Hastaların nöbet tipine göre dağılımı

Hastaların nöbet geçirme süreleri <5dk, 5-30 dk ve >30 dk olacak şekilde aralıklı ölçek haline getirildi, Nöbet süresi 5 dk'dan kısa olan 218(%79), 5 ila 30 dk arasında olan 54(%19,6) ve 30 dk'dan uzun olan 4(%1,4) hasta mevcuttu (Şekil 12).



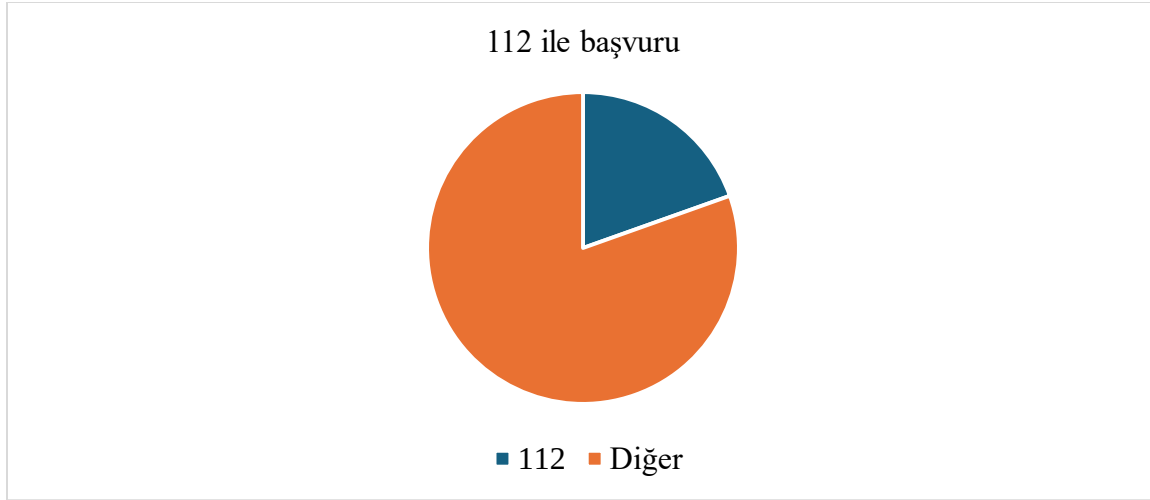
Şekil 12: Hastaların nöbet geçirme sürelerinin dağılımı

Hastaneye ulaşma süresi 30 dk'dan kısa, 30 ila 60 dk, 61 ila 120 dk ve 120 dk'dan uzun olmak üzere aralıklı ölçek haline getirildi. Hastaların 107'sinin(%38,8) varış süresi 30 dk'dan kısa, 56'sının(%20,2) 30 ila 60 dk arasında, 45'inin(%16,3) 61 ila 120 dk arasında ve 68'inin(%24,6) 120 dk'dan uzundu(Şekil 13).



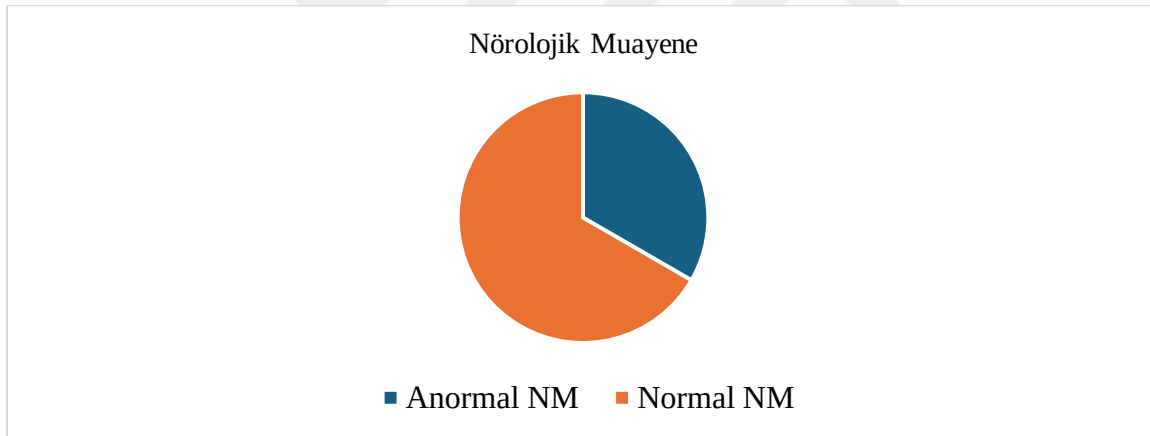
Şekil 13: Hastaneye varış süresi dağılımları

Hastaların 54'ü(%19,4) acil servise 112 aracılığıyla başvurdu(Şekil 14).



Şekil 14: Hastaneye 112 ile başvuru oranı

Toplam 275 hastanın 92'sinde(%33,5) anormal nörolojik muayene bulguları vardı. Kalan 183(%66,5) hastanın nörolojik muayenesi doğaldı(Şekil 15).



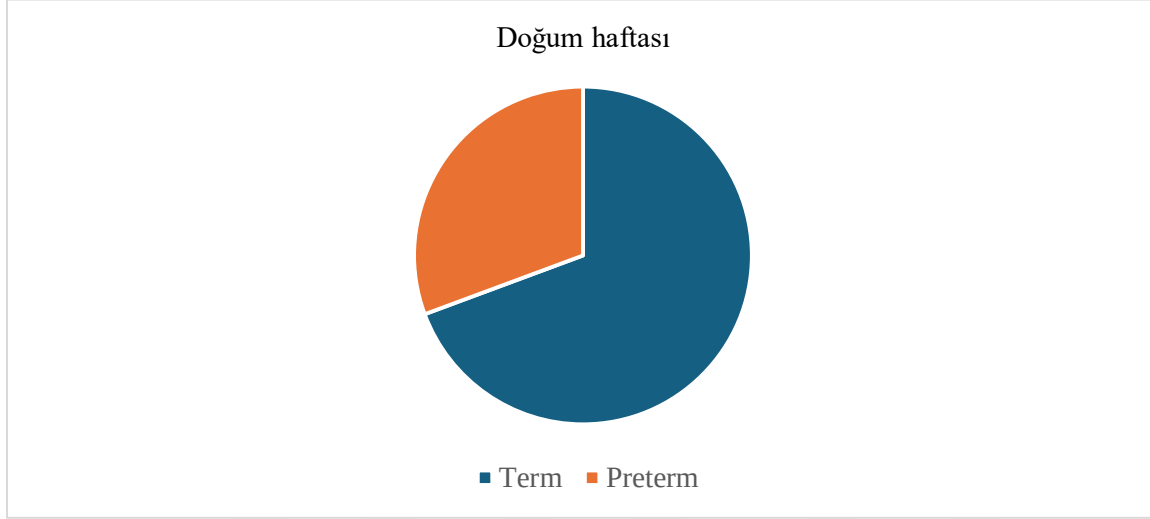
Şekil 15: Anormal nörolojik muayene olan hastaların dağılımı

Anormal nörolojik muayene bulguları Tablo 14'de listelenmiştir.

Tablo 14: Anormal nörolojik muayene bulguları

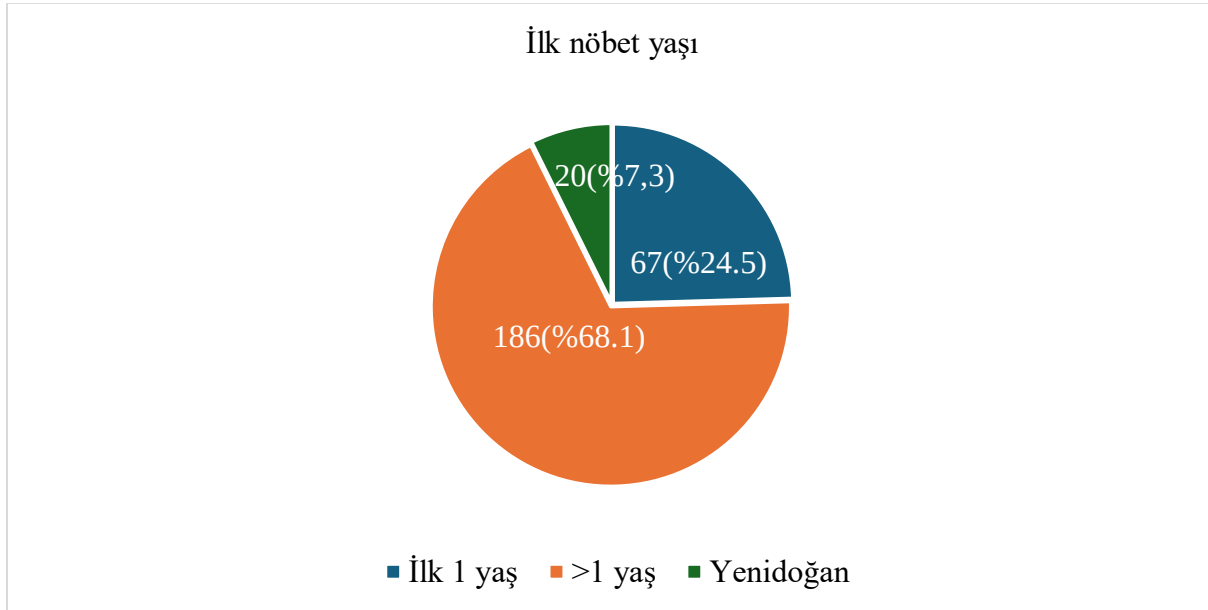
ANORMAL NÖROLOJİK MUAYENE	n
Derin tendon refleksleri hiperaktif/hipoaktif	22/5
Patolojik refleks	5
Kas gücü kaybı	11
Kraniyal sinir paralizi/pleji,parezi	8
Hipotonisite	18
Kooperasyon zayıf	15
Yürüme bozukluğu	13
Spastisite	4
Todd paralizi	1

Toplam 274 hastadan alınan anemneze göre preterm doğum olan 84(%30,7), term doğum olan 190(%69,3) hasta vardı(Şekil 16). Bu hastaların hastane yatış oranları da preterm doğum sayısıyla eş orandaydı.



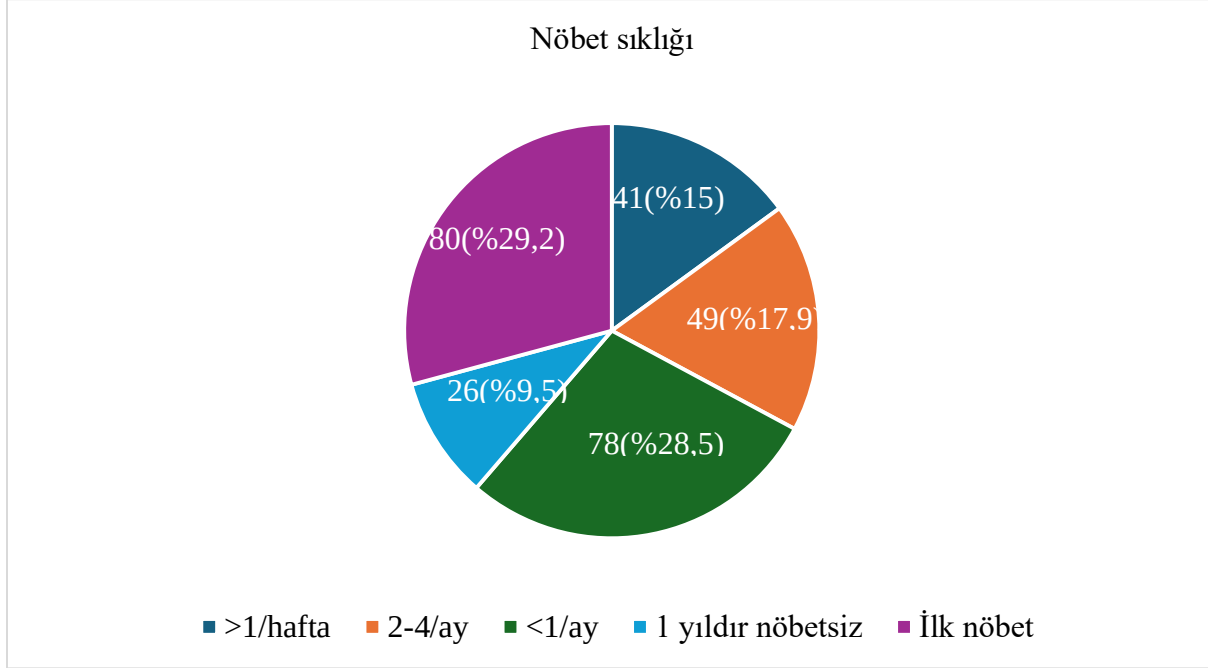
Şekil 16: Hastaların doğum haftasına göre dağılımları

Toplam 273 hastanın 20'si(%7,3) yenidoğan döneminde, 67'si(%24,5) ilk 1 yaşta, 186'sı(%67) 1 yaştan sonra ilk nöbetini geçirmişti(Şekil 17).



Şekil 17: Hastaların ilk nöbet yaşına göre dağılımı

Toplam 274 hastanın 80'i(%29,2) ilk nöbetini geçirme, 26'sı(%9,5) 1 yıldan uzun süredir nöbetsiz izlenmekteyken nöbet geçirme şikayetiyle başvurdu. Hastaların 41'i(%15) haftada 1'den fazla nöbet, 49'u(%17,9) ayda 2-4 nöbet arası, 78'i(%28,5) ayda 1'den az nöbet geçirmektedir(Şekil 18).



Şekil 18: Hastaların nöbet geçirme sıklığının dağılımı

Hastaların 89'unda(%67,2) ailede nöbet geçirme öyküsü mevcuttu(Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların ailelerinde nöbet öyküsü

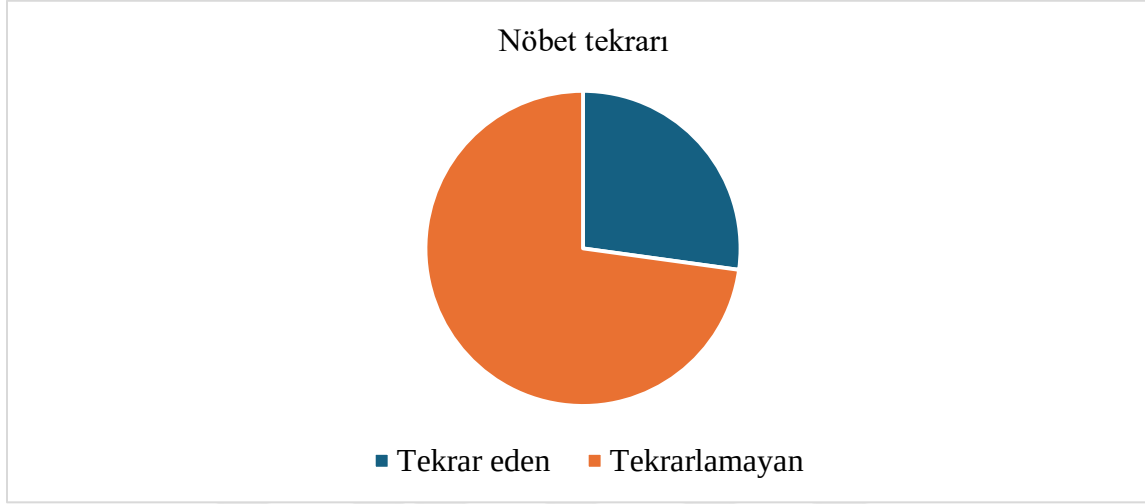
Ailede nöbet öyküsü	n=271	%
Yok	182	67,2
Var	89	32,8

Soygeçmişinde birinci derece kuzen evliliği olan 46 hasta(%17) mevcuttu(Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların anne ile baba arasındaki akrabalık durumları

Akrabalık	n=271	%
Yok	187	69
Var	84	31
1. Derece kuzen	46	17
2. Derece kuzen	13	4,8
3. Derece kuzen	11	4,1
Aynı köy	14	5,2

Hastaların acil serviste izleminde ilk 24 saatte nöbeti tekrarlayan 75(%27,1) hasta mevcuttu(Şekil 19).



Şekil 19 : Nöbeti tekrarlayan hastaların dağılımı

Nöbeti tekrar eden 75 hastanın 53'ünde(%70,6) nöbeti ilk 4 saat içinde tekrar etti(Tablo 17).

Nöbet tekrarlama zamanı ortanca değeri 1 saat(min-maks= 0-48 saat), ortalama değeri $3,7 \pm 6,5$ saat olarak saptandı.

Tablo 17: Hastaların nöbet tekrarlama zamanları

Nöbet tekrar zamanı(saat)		n=75	%
İlk 4 sa	-	53	70,6
4-8sa	--	13	17,3
>8 saat		9	12,1

Nöbet ile başvuran hastaların 151'i(%54,7) herhangi bir tedavi almamaktaydı, 61'i(%22,1) tek anti-nöbet ilaç(monoterapi), 64'ü(%23,2) iki ve daha fazla anti-nöbet ilaç(politerapi) almaktaydı (Tablo 18).

Tablo 18: Hastaların tedavi şekli dağılımı

	Tüm grup (n=276)	%
Monoterapi		
	61	22,1
Politerapi		
	64	23,2
Tedavi almayan		
	151	54,7

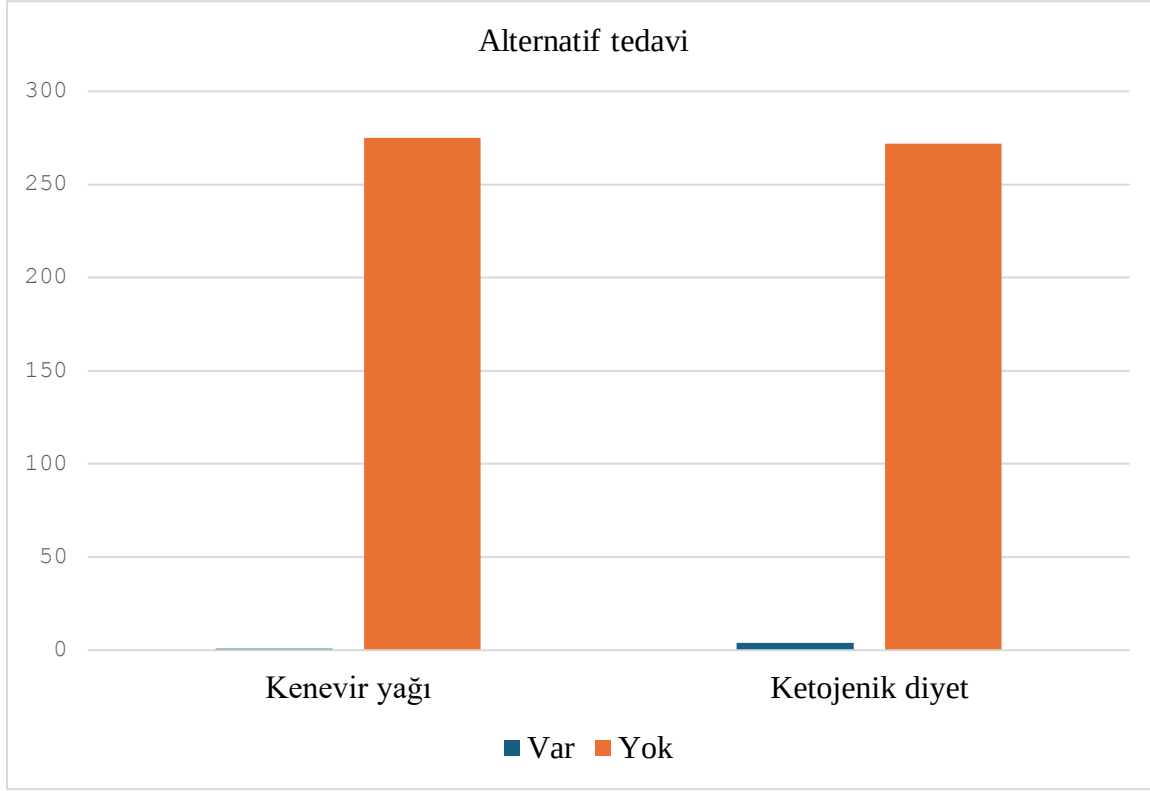
Antinöbet tedavi almakta olan hastaların 82'si(%29,7) levetirasetam , 34'ü(%12,3) valproik asit, 28'i(%10) klobazam, 19'u(%6,9) fenobarbital tedavisi ve 16'sı(%5,8) topiramet tedavisi kullanmaktaydı(Tablo 19).

Tablo 19: Antinöbet tedavide kullanılan ilaçlar

1. Levetirasetam	n	%
	82	29,7
2.Valproik Asit		
	34	12,3
3.Fenobarbital		
	19	6,9
4.Karbamezepin		
	13	4,7
5.Okskarbazepin		
	12	4,3
6.Topiramet		
	16	5,8
7.Lamotrijin		
	3	1,1
8.Vigabatrin		
	5	1,8
9.Klobazam		
	28	10
10.Rufinamid		
	3	1,1
11.Lakozamid		
	9	3,3
12.Sulthiam		
	5	1,8
13.P5P		
	2	0,7
14.Primidon		
	2	0,7
15.Gabapentin		
	1	0,4
16.Neurooptimizer		
	2	0,7
17.Klonazepam		
	1	0,4
18.Fenitoin		
	2	0,7
19.Zonisamid		
	1	0,4
20.Midazolam		

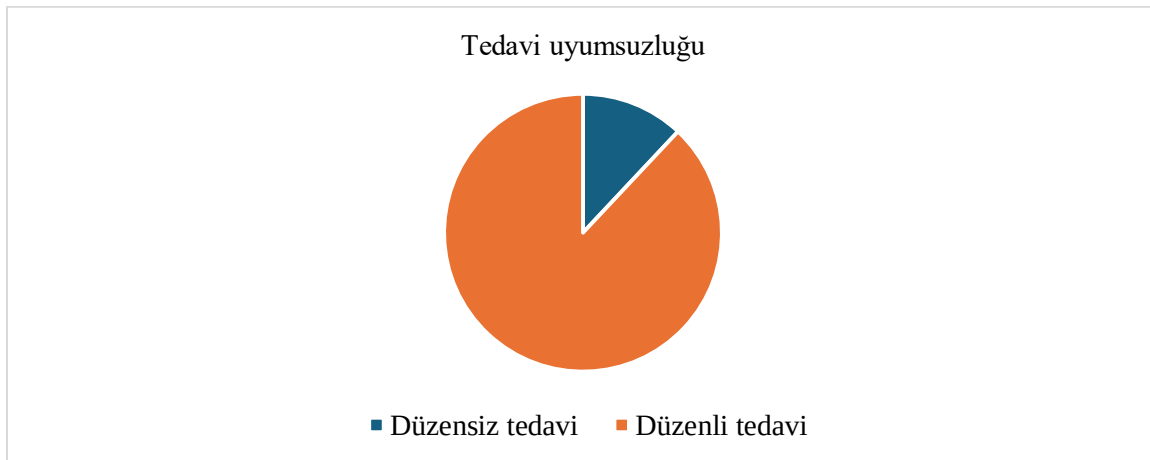
1	0,4
---	-----

Alternatif tedavi olarak 1(%0,4)hasta kenevir yağı kullanmakta, 4(%1,4) hasta ketojenik diyet uygulamaktaydı(Şekil 20).



Şekil 20: Alternatif tedavi kullanımı dağılımı

Antinöbet ilaç kullanan 125 hastanın 15'i(%12) belli sebeplerle düzensiz tedavi almaktaydı(Şekil 21).



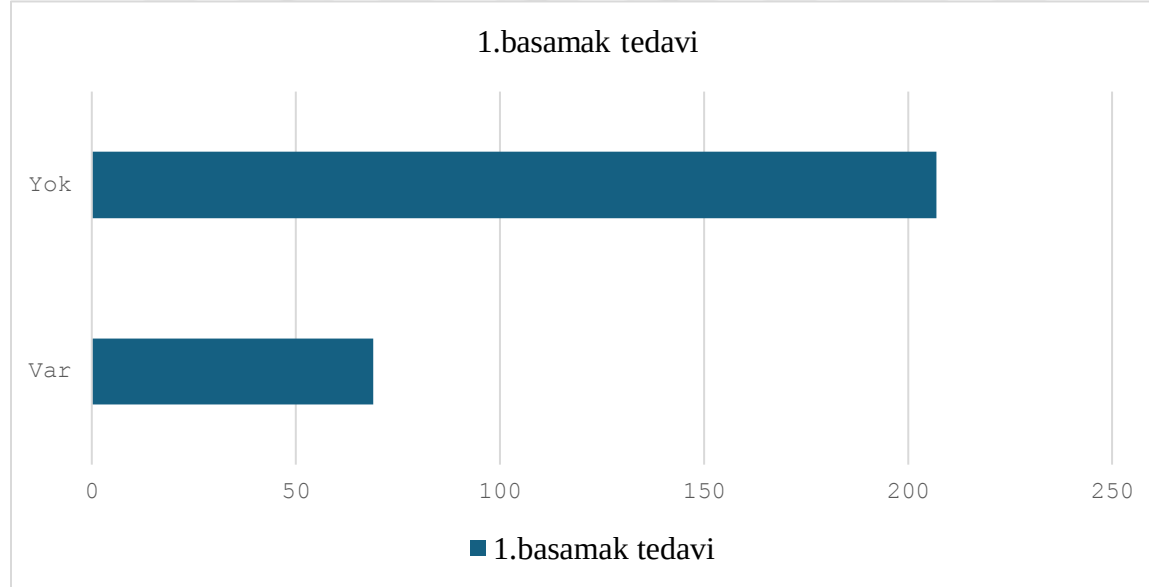
Şekil 21: Tedavi uyumsuzluğu olan hastaların dağılımı

Tedavi uyumsuzluğu sebepleri Tablo 20’de listelenmiştir.

Tablo 20: Tedavi uyumsuzluk sebepleri

	n=15	%
Unutma	6	40
İlaç temin sorunu	3	20
Yeni kutuyu henüz alamama	1	6,7
İlaç düzeyi verileceği için ilacı içmeme	2	13,3
İsteksizlik	3	20

Hastaların 69’una(%24,8) nöbeti durdurmak için birinci basamak anti-nöbet tedavi uygulandı(Şekil 22).



Şekil 22: Acil serviste anti-nöbet ilaç yükleme tedavisi dağılımı

Birinci basamak anti-nöbet tedavi uygulanan 69 hastaya uygulanan ilaçlar tablo 21’de listelenmiştir.

Tablo 21: Acil serviste 1.basamak tedavide uygulanan ilaçlar

1.basamak tedavide kullanılan ilaçlar	N(%)
Levetirasetam	51(%74)
Benzodiazepin(Midazolam)	35(%50)
Fenobarbital	5(%7,2)
Fenitoin	2(%2,9)
Valproat	2(%2,9)
Karbamezepin	2(%2,9)

Başvurusunda belli laboratuvar değerleri incelemesi yapılan hasta sayıları, ortalama $\pm$ SS ve min-maks değerleri tablo 22’de listelenmiştir. Trombosit sayısı ortalama 289201 $\pm$ 82905 (min-maks=75000-523000) ve MCV ortalama 78,8 $\pm$ 6(min-maks=55-100) olarak analiz edildi.

Tablo 22: Hastaların başvuruındaki laboratuvar değerleri

	Tüm Grup	(n=276)
CRP		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	10,7 $\pm$ 26,7	261
<i>Med(min-maks)</i>	2,4(0,5-263)	
Mg		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	0,9 $\pm$ 0,1	255
<i>Med(min-maks)</i>	0,9(0,7-1,2)	
Glukoz		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	106,1 $\pm$ 28,8	260
<i>Med(min-maks)</i>	100(53-302)	
Hb		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	12,2 $\pm$ 1,4	266
<i>Med(min-maks)</i>	12(8,8-17,2)	
WBC		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	11639 $\pm$ 5280	267
<i>Med(min-maks)</i>	11639(1140-36500)	
Nötrofil		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	7193,4 $\pm$ 4800,5	265
<i>Med(min-maks)</i>	6020(330-32000)	
Lenfosit		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	3328,9 $\pm$ 1926,1	267
<i>Med(min-maks)</i>	2880(480-15080)	
Platelet		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	289201 $\pm$ 82905	267
<i>Med(min-maks)</i>	285000(75000-5230000)	
RBC		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	4,6 $\pm$ 0,5	267
<i>Med(min-maks)</i>	4,6(2-6)	
MCV		
<i>Ort$\pm$SS-n</i>	78,8 $\pm$ 6	267
<i>Med(min-maks)</i>	78,7(55-100)	

Hb değeri yaşına göre düşük olan 65 hasta anemi olarak değerlendirildi ve mentzer indeksi hesaplandı(Tablo 23). MI >13 olan ve demir eksikliği anemisi uyumlu olan 60(%92) ve MI<13 olan talasemi taşıyıcı uyumlu olan 5(%7,7) hasta mevcuttu(Tablo 24).

Tablo 23:Mentzer indeksi

<i>Mentzer</i>	<i>n</i>
<i>Ort±SS-n</i>	17,7±3,3 65
<i>Med(min-maks)</i>	18(9,7-27)

Tablo 24: Demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılık dağılımları

Anemi	N=65	%
<i>Demir eksikliği anemisi</i>	60	92,3
<i>Talasemi taşıyıcısı</i>	5	7,7

Başvurusunda klinik değerlendirmeye dayanarak 164(%59,4) hastaya nörogörüntüleme yapıldı. Difüzyon MR çekilen 131 hastanın 117'sinin(%89,3) görüntülemesi normaldi. Kranial BT çekilen 33 hastanın 22'sinin(%66,7) görüntülemesi normaldi. Kranial MR çekilen 10 hastanın 4'ünün görüntülemesi normal, 5'inin(%55,6) anormaldi(Tablo 25).

Tablo 25: Nörogörüntüleme yapılan hastaların dağılımları

Görüntüleme(n=164)	n	%
<i>Normal</i>	134	81,7
<i>Anormal</i>	30	18,3
1.Difüzyon MR (n=131)		
<i>Normal</i>	117	89,3
<i>Anormal</i>	14	10,6
2.Kranial BT (n=33)		
<i>Normal</i>	22	66,7
<i>Anormal</i>	11	33,3
3.Kranial MR (n=10)		
<i>Normal</i>	4	44,4
<i>Anormal</i>	5	55,6

Anormal nörogörüntüleme bulguları Tablo 26'da listelenmiştir.

Tablo 26: Anormal nörogörüntüleme bulguları

NORMAL GÖRÜNTÜLEME	n=134
ANORMAL GÖRÜNTÜLEME	n=30
Spesifik bulgular	n=18
1.Ventrikül boyutlarında progresyon	3
2.Beyaz cevherde hiperintens odaklar	3

3. Her iki talamusta hiperintens odaklar	1
4. Bazal ganglionlarda hiperintens odaklar	1
5. Ensefalomalazik değişiklikler	3
6. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	1
7. Arka çukur kitlesi	2
8. Glial tümöre sekonder hiperintens odaklar	1
9. Hamartom	2
10. İntraventriküler hemoraji	1
Nonspesifik bulgular	n=15
1. Ventrikül boyutlarında genişlik	7
2. Gelişimsel venöz anomali	1
3. Korpus kallosum agenezisi	2
4. Araknoid kist	3
5. Polimikrogiri	1
6. Lizensefali	1

Başvurusundaki klinik değerlendirilmeye dayanarak EEG çekilen veya hastane sisteminden en yakın tarihli EEG kaydına ulaşılabilen toplam 105 hastanın 55'inin(%52,3) anormal EEG bulguları mevcuttu. Hastaların 53'ünde(%50,4) anormal epileptik aktivite, 15'inde(%14,2) zemin aktivitesinde yavaşlama mevcuttu(Tablo 27).

Tablo 27: EEG anormal olan hastaların dağılımı

EEG(n=105)	n	%
<i>Normal</i>	50	47,6
<i>Anormal</i>	55	52,3
Epileptik Aktivite (N= 105)		
<i>Yok</i>	52	49,5
<i>Fokal</i>	15	14,2
<i>Multifokal</i>	34	32,4
<i>Hipsaritmi</i>	4	3,8
Zemin Aktivitesi (n= 105)		
<i>Normal</i>	90	85,7
<i>Fokal yavaşlama</i>	6	5,7
<i>Jeneralize yavaşlama</i>	9	8,5

Kontrol grubu ortalama yaşı $144,2 \pm 47,8$ ay, çalışma grubu ortalama yaşı $78,8 \pm 61$ aydı. Kontrol grubunun 27'si(%44,3) erkek, 34'ü(%55,7) kız cinsiyetti. Çalışma grubunun 51'i(%48,1) erkek 55'i(%51,9) kız cinsiyetti. Kontrol grubu(n=61) ve çalışma grubundan(n=106) toplanan kan örneklerinden lökosit izolasyonu yapılarak ardından elde edilen lökositlerden genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi ve enzim kesimi yapılan iNOS rs1060826 varyantının allelleri belirlendi. Çalışma grubunda AA genotip sayısı yetersiz olması(n=6) sebebiyle GA genotiple birlikte değerlendirilerek A allel varlığı(n=37, %34,9) analiz edildi ve G alleliyle karşılaştırıldı. GG genotipinde 69 (%65,1) hasta mevcuttu(Tablo 28).

Tablo 28: Genetik inceleme

	Kontrol n=61	Çalışma n=106
Cinsiyet		
<i>Erkek</i>	27(44,3)	51(48,1)
<i>Kız</i>	34(55,7)	55(51,9)
Yaş		
<i>Ort±SS-n</i>	144,2±47,8	78,8±61,0
<i>Med(min-maks)</i>	156(0-216)	66(1-242)
Genotip		
AA veya GA	28(45,9)	37(34,9)
GG	33(54,1)	69(65,1)

Nöbeti tekrar eden hastaların ortalama yaşı 54 ay iken nöbeti tekrar etmeyen hastaların ortalama yaşı 63 aydır. Yaş ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,308). Yaş grupları(1-60ay, 61-120 ay, >120 ay) ve nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır(p=0,232). Cinsiyet ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır(p=0,232)(Tablo 29).

Tablo 29: Demografik veriler ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Yaş (Ay)				0,308 ¹
<i>Ort±SS</i>	81,8±60,9	78,2±64,3	80,8±61,5	
<i>Med(min-max)</i>	63(1-204)	54(2,5-204)	62(1-204)	
Yaş Aralık n(%)				0,270 ¹
<i>1-60 ay</i>	97(48,3)	39(52,7)	136(49,5)	
<i>61-120 ay</i>	54(26,9)	13(17,6)	67(24,4)	
<i>>120 ay</i>	50(24,9)	22(29,7)	72(26,2)	

Cinsiyet				0,232 ²
<i>Erkek</i>	102 (50.7)	32 (42,7)	134 (48,6)	
<i>Kız</i>	99 (49.3)	43 (57,3)	142 (51,4)	

¹Mann Whitney u test, ²Pearson Chi-Square

Nöbeti tekrar eden grupta ILAE tanı kriterlerini sağlayan epilepsi tanılı hastalar %81, 3 oranında görülürken bu oran nöbeti tekrar etmeyen grupta %69,2'dir. Epilepsi tanılı hastalarda nöbet nüksünde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir(p=0,025)(Tablo 30).

Tablo 30: Mevcut olan epilepsi tanısının nöbet tekrarıyla ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Tanılı (En az 2 nöbet)				0,025²
<i>Tanısız</i>	66 (32,8)	14 (18,7)	80 (29)	
<i>Tanılı</i>	139 (69,2)	61 (81,3)	196 (71)	

²Continuity Correction

Nöbeti tekrar eden grupta %48 oranında nöromotor retardasyon görülürken nöbeti tekrar etmeyen grupta bu oran %18,9' dur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,001).

Mikrosefali ve hidrosefali dağılımları nöbeti tekrar eden ve etmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir(p=0,063/p=0,460). Nöbeti tekrar eden grupta %16 oranında CP görülürken bu oran nöbeti tekrar etmeyen grupta %5.5'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,010)(Tablo 31).

Tablo 31: NMR, MS, HS, CP varlığının nöbet tekrarıyla ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
NMR				<0,001¹
<i>Evet</i>	38 (18,9)	36 (48)	74 (26,8)	
<i>Hayır</i>	163 (81,1)	39 (52)	202 (73,2)	
MİCROC				0,063³
<i>Evet</i>	1 (0,5)	3 (4)	4 (1,4)	
<i>Hayır</i>	200 (99,5)	72 (96)	272 (98,6)	
HİDROC				0,460²
<i>Evet (10 hastada şant var)</i>	18 (9)	4 (5,3)	22 (8)	
<i>Hayır</i>	183 (91)	71 (94,7)	254 (92)	
CP				0,010²
<i>Evet</i>	11 (5,5)	12 (16)	23 (8,3)	

<i>Hayır</i>	190 (94,5)	63 (84)	253 (91,7)
--------------	------------	---------	------------

¹Pearson Chi-Square, ²Continuity Correction, ³Fisher's Exact Test

Ek hastalık varlığı incelendiğinde nöbeti tekrar eden grupta %54, nöbeti tekrar etmeyen grupta ise %37,3 oranındadır. Nöbeti tekrar eden grupta istatistiksel anlamı olarak daha yüksek oranda ek hastalık görülmüştür(p=0,014) (Tablo 32).(98)

Tablo 32: Ek hastalıkların nöbet tekrarı üzerine etkisi

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Ek Hastalıklar				0,014¹
<i>Var</i>	75 (37,3)	41(54,7)	116 (42)	
<i>Yok</i>	126(62,7)	34(45,3)	160 (58,0)	

¹Pearson Chi-Square

Nöbeti tekrar etmeyen grupta nöbeti tekrar eden gruba göre daha yüksek oranda febril konvülsiyon görülmüştür. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,001) (Tablo 33).

Tablo 33: Nöbet tekrarı ile febril konvülsiyon ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Febril Konvülsiyon				0,001²
<i>Febril konvülsiyon</i>	78 (38,8)	13 (17,3)	91 (33,0)	
<i>Afebril konvülsiyon</i>	123 (61,2)	62 (82,7)	185 (67)	

²Continuity Correction

Fokal nöbet geçiren grupta nöbet tekrar etme oranı %43,6 iken jeneralize nöbet geçiren grupta nöbet tekrar etme oranı %24,5' tir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,022) (Tablo 34).

Tablo 34: Nöbet tipi ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Nöbet tipi				0,022²
<i>Jeneralize</i>	179 (75,5)	58(24,5)	237 (85,9)	
<i>Fokal</i>	22 (56,4)	17(43,6)	39 (14,1)	

²Continuity Correction

Nöbet süresi ve hastaneye varış süresinde nöbet tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemektedir($p=0,799/p=0,712$)(Tablo 35).

Tablo 35: Nöbet süresi ve hastaneye varış süresi ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Nöbet süresi (Dk)				0,799⁴
<5 Dk	156 (77,6)	62 (82,7)	218 (79)	
5-30 Dk	44 (21,9)	10 (13,3)	54 (19,6)	
>30 Dk	1 (0,5)	3 (4)	4 (1,4)	
Varış Süresi (Dk)				0,712¹
<30 Dk	75 (37,3)	32 (42,7)	107 (38,8)	
31-60 Dk	41 (20,4)	15 (20)	56 (20,2)	
61-120 Dk	32 (15,9)	13 (17,3)	45 (16,3)	
>120 Dk	53 (26,4)	15 (20)	68 (24,6)	

¹Pearson Chi-Square, ⁴Linear-Linear Assc.

İlaç kullanım dağılımları nöbeti tekrar eden ve etmeyen grup arasında incelenmiştir buna göre nöbeti tekrar eden grupta %48 oranında politerapi uygulanırken nöbeti tekrar etmeyen grupta bu oran %13,9'dur. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001$). Herhangi bir anti-nöbet tedavi almayan hastaların oranı nöbeti tekrar etmeyenlerde % 63,2, nöbeti tekrar edenlerde %32'dir. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.($p=<0,001$). Nöbeti tekrar eden grupta, nöbeti tekrar etmeyen gruba göre daha yüksek oranda levitirasetam, fenobarbital, topiramet ve klobazam kullanımı görülmektedir. Aradaki farklılık sırasıyla istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001/p=0,004/p<0,001/p=0,001$). Diğer ilaçların kullanımında nöbeti tekrar eden ve etmeyen grup açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir(Tablo 36).

Tablo 36: Antinöbet tedavi şekli ve ajanlar ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Monoterapi				0,980¹
Evet	45 (22,4)	16 (21,3)	61 (22,1)	
Politerapi				<0,001²
Evet	28 (13,9)	36 (48)	64 (23,2)	
Tedavi almayan				<0,001²
Evet	127(63,2)	24(32)	151 (54,7)	

1. Levetirasetam					<0,001²
	<i>Evet</i>	44 (21,8)	38 (50,6)	82 (29,7)	
2.Valproik Asit					0,604 ¹
	<i>Evet</i>	23 (11,4)	11 (14,7)	34 (12,3)	
3.Fenobarbital					0,004³
	<i>Evet</i>	8 (4)	11 (14,7)	19 (6,9)	
4.Karbamezepin					0,349 ³
	<i>Evet</i>	8 (4)	5 (6,7)	13 (4,7)	
5.Okskarbazepin					0,094 ³
	<i>Evet</i>	6 (3)	6 (8)	12 (4,3)	
6.Topiramat					<0,001³
	<i>Evet</i>	4 (2)	12 (16)	16 (5,8)	
7.Lamotrijin					1,000 ³
	<i>Evet</i>	2 (1)	1 (1,3)	3 (1,1)	
8.Vigabatrin					NA
	<i>Evet</i>	1 (0,5)	4 (5,3)	5 (1,8)	
9.Klobazam					0,001¹
	<i>Evet</i>	11 (5,4)	17 (22,6)	28 (10)	
10.Rufinamid					NA
	<i>Evet</i>	2 (1)	1 (1,3)	3 (1,1)	
11.Lakozamid					0,260 ³
	<i>Evet</i>	5 (2,5)	4 (5,3)	9 (3,3)	
12.Sulthiam					NA
	<i>Evet</i>	1 (0,5)	4 (5,3)	5 (1,8)	
13.P5P					NA
	<i>Evet</i>	-	2 (2,7)	2 (0,7)	
14.Primidon					NA
	<i>Evet</i>	-	2 (2,7)	2 (0,7)	
15.Gabapentin					NA
	<i>Evet</i>	1 (0,5)	-	1 (0,4)	
16.Neurooptimizer					NA
	<i>Evet</i>	-	2 (2,7)	2 (0,7)	
17.Klonazepam					NA
	<i>Evet</i>	1 (0,5)	-	1 (0,4)	
18.Fenitoin					NA
	<i>Evet</i>	2 (1)	-	2 (0,7)	
19.Zonisamid					NA
	<i>Evet</i>	1 (0,5)	-	1 (0,4)	
20.Midazolam					NA
	<i>Evet</i>	-	1 (1,3)	1 (0,4)	

¹Continuity Correction, ² Pearson Chi-Square, ³Fisher's Exact Test

Nöbeti tekrar eden grupta %68 oranında acilde yükleme yapılmışken nöbeti tekrar etmeyen grupta bu oran %8,9'dur, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,001)(Tablo 37).

Tablo 37: Nöbet tekrar eden ve etmeyen gruplarda acilde 1.basamak tedavi uygulanma oranı

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=276)	p
Acilde Yükleme (N=276)				<0,001¹
<i>Evet</i>	18 (8,9)	51 (68)	69 (24,8)	
<i>Hayır</i>	183 (91,0)	24 (32)	207(75,2)	

¹Pearson Chi-Square

Düzensiz tedavi ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır(Tablo 38).

Tablo 38: Düzensiz tedavi ile nöbet tekrar ilişkisi

Düzensiz Tedavi (N=15)	Tekrarlamayan	Tekrarlayan	Tüm grup	p=1,000 ²
<i>Evet</i>	11 (5,4)	4 (5,3)	15 (5,4)	

²Continuity Correction

Preterm ve term doğum ile nöbet tekrarı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(p=0,145).

Yenidoğan döneminde hastane yatışı nöbeti tekrar eden grup ve etmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermektedir nöbeti tekrar eden grupta daha yüksek oranda hastane yatışı mevcuttur(p<0,001)(Tablo 39).

Tablo 39: Gestasyon haftası ve yenidoğan döneminde hastane yatışı ile nöbet tekrar ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=199)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=274)	p
GW				0,145 ¹
<i>Preterm</i>	56(28,1)	28(7,3)	84(30,7)	
<i>Term</i>	143(71,9)	47(62,7)	190(69,3)	
Hastane Yatışı				<0,001¹
<i>Evet</i>	48 (24,1)	36 (48)	84 (30,7)	
<i>Hayır</i>	151 (75,9)	39 (52)	190 (69,3)	

¹Pearson Chi-Square

Hastaların nöbet geçirme sıklığı ile tekrar eden ve etmeyen grup arasında istatistiksel anlamda farklılık görülmektedir. Nöbet tekrar eden grupta haftada 1'den fazla sıklıkta nöbet geçiren hastaların oranı tekrar etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır(p<0,001).

Benzer şekilde nöbet sıklığı ayda 2-4 nöbet arası olan hastaların oranı nöbet tekrar eden grupta etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır($p<0,001$)(Tablo 40).

Tablo 40: Nöbet geçirme sıklığı ile nöbet tekrarı ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=200)	Tekrar Eden (N=74)	Tüm Grup (N=274)	p
Toplam Nöbet				<0,001¹
İlk nöbet	67(33,5) ^a	13(17,6) ^b	80(29,2)	
>1/hafta	22(11) ^a	19(25,7) ^b	41(15)	
2-4/ay	29(14,5) ^a	20(27) ^b	49(17,9)	
<1/ay	60(30) ^a	18(24,3) ^a	78(28,5)	
>1 yıldır nöbetsiz	22(11) ^a	4(5,4) ^a	26(9,5)	

¹Pearson Chi-Square

Nöbeti tekrar eden grupta ilk 1 yaşta ilk nöbetini görenlerin oranı %31, bu oran nöbeti tekrar etmeyenlerde %22,1'dir. İlk nöbeti 1 yaştan sonra olanlar nöbeti tekrar etmeyen grupta nöbeti tekrar eden gruba göre kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Yeni doğan ise nöbeti tekrar eden grupta daha yüksek oranda görülmektedir. İlk nöbet yaşı nöbeti tekrar eden grup ve etmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir($p<0,001$)(Tablo 41).

Tablo 41: İlk nöbet yaş grupları ile nöbet tekrarı ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=199)	Tekrar Eden (N=74)	Tüm Grup (N=273)	p
İlk Nöbet Yaş Grup (N=273)				<0,001¹
İlk 1 yaş	44(22,1) ^a	23(31,1) ^a	67(24,5)	
>1 yaş	148(74,4) ^a	38(51,4) ^b	186(68,1)	
Yenidoğan	7(3,5) ^a	13(17,6) ^b	20(7,3)	

¹Pearson Chi-Square

İlk epileptik nöbet yaşı ortanca değeri nöbet tekrar eden grupta 12 ay(0-180 ay), etmeyen grupta 30 ay(0-242) aydır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir($p=0,280$)(Tablo 42).

Tablo 42: İlk nöbet yaşı ile nöbet tekrarı ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=199)	Tekrar Eden (N=74)	Tüm Grup (N=273)	p*
İlk nöbet yaşı (ay)				0,280
<i>Ort±SS</i>	56,4±55,6	29,4±41,9	49,1±53,4	
<i>Med(min-max)</i>	30(0-242)	12(0-180)	25(0-242)	

*Mann Whitney u test

Ailede epilepsi varlığı nöbeti tekrar eden ve etmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir(p=0,765)(Tablo 43).

Tablo 43: Ailede epilepsi tanıli birey varlığının nöbet tekrarıyla ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=198)	Tekrar Eden (N=73)	Tüm Grup (N=271)	p
Ailede Epilepsi				0,765 ¹
<i>Yok</i>	134(67,7)	48(65,8)	182(67,2)	
<i>Var</i>	64(32,3)	25(34,2)	89(32,8)	

¹Pearson Chi-Square, ²Continuity Correction, ³Fisher's Exact Test

Anne ile baba arasında akrabalık ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,091)(Tablo 44).

Tablo 44: Anne ile baba arasında akrabalık ile nöbet tekrarı ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=199)	Tekrar Eden (N=72)	Tüm Grup (N=271)	p
Akrabalık(N=271)				0,091 ¹
<i>Yok</i>	143(71,9)	44(61,1)	187(69)	
<i>Var</i>	56(28,1)	28(38,9)	84(31)	

¹Pearson Chi-Square, ²Continuity Correction, ³Fisher's Exact Test

Nörolojik muayene normal olanların oranı nöbeti tekrar etmeyen grupta %75, nöbeti tekrar eden grupta %44'tür ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,001)(Tablo 45).

Tablo 45: Anormal nörolojik muayene ile nöbet tekrarı ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=200)	Tekrar Eden (N=75)	Tüm Grup (N=275)	p
Nörolojik muayene				<0,001¹
<i>Anormal</i>	50 (25)	42 (56)	92 (33,5)	
<i>Normal</i>	150 (75)	33 (44)	183 (66,5)	

¹Pearson Chi-Square

Nöbeti tekrar etmeyen grubun %17,2'sinde anormal görüntüleme varken, nöbet tekrar eden grupta bu oran %20,8'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir(p=0,749). Aynı ayrı difüzyon MR, kraniyal BT ve kraniyal MR anormal olmasıyla da nöbet tekrarı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(Tablo 46).

Tablo 46: Anormal nörogörüntüleme bulgusuyla nöbet tekrarı arasındaki ilişki

	Tekrar Etmeyen (N=116)	Tekrar Eden (N=48)	Tüm Grup (N=164)	p
Görüntüleme				0,749 ²
<i>Normal</i>	96(82,8)	38(79,2)	134(81,7)	
<i>Anormal</i>	20(17,2)	10(20,8)	30(18,3)	
Difüzyon MR			(N=131)	0,375 ³
<i>Normal</i>	81 (89,9)	36 (83,3)	117 (89,3)	
<i>Anormal</i>	8 (10,1)	6 (16,7)	14 (10,6)	
Kraniyal BT			(N=33)	1,00 ³
<i>Normal</i>	17 (68)	5 (62,5)	22 (66,7)	
<i>Anormal</i>	8 (32)	3 (37,5)	11 (33,3)	
Kraniyal MR			(N=10)	
<i>Normal</i>	4 (44,4)	1 (100)	4 (44,4)	NA
<i>Anormal</i>	5 (55,6)		5 (55,6)	

²Continuity Correction, ³Fisher's Exact Test

Nöbeti tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında, EEG anormalliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır(p=0,418) (Tablo 47).

Tablo 47: EEG anormalliği ile nöbet tekrarı arasındaki ilişki

	Tekrar Etmeyen (N=64)	Tekrar Eden (N=41)	Tüm Grup (N=105)	p
EEG(n=105)				0,418 ²
<i>Normal</i>	33(51,5)	17(41,5)	50(47,6)	

<i>Anormal</i>	31(48,4)	24(58,5)	55(52,3)
Epileptik Aktivite (N= 105)			0,086 ¹
<i>Yok</i>	33 (51,5)	19(46,3)	52 (49,5)
<i>Fokal</i>	10 (15,6)	5 (12,2)	15 (14,2)
<i>Multifokal</i>	21 (32,8)	13 (31,7)	34 (32,4)
<i>Hipsaritmi</i>	0	4(9,7)	4 (3,8)
Zemin Aktivitesi (n= 105)			NA
<i>Normal</i>	59(92)	31(75,6)	90(85,7)
<i>Fokal yavaşlama</i>	3 (4,6)	3 (7,3)	6(5,7)
<i>Jeneralize yavaşlama</i>	2 (3,1)	7(17)	9 (8,5)

¹Pearson Chi-Square, ²Continuity Correction

Laboratuvar parametrelerinin nöbeti tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında farklılıkları incelenmiştir(Tablo 48). Trombosit ve MCV değerleri nöbeti tekrar eden ve etmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir. Nöbeti tekrar eden gruptaki trombosit sayısı ve benzer şekilde nöbeti tekrar eden grupta MCV sayısı nöbeti tekrar etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir(p=0,015/0,011) (Tablo 45). Glukoz için hipoglisemi sınır değeri <55 mg/dL olarak kabul edildi. Nöbeti tekrar eden 1 hastada hipoglisemi saptandı(glu=53 mg/dl). Dört hastada hiperglisemi(>180 mg/dl) saptandı, yarısının nöbeti tekrar etti. Dört hastada hipomagnezemi(<0.7 mmol/L) saptandı. CRP değeri 261 hastanın 47'sinde(%18) yüksek(>10 mg/L) bulundu. Bu hastaların 17'si(%36) ateşle tetiklenen nöbet, 30'u(%64) febril konvülsiyonu. Lökosit sayısı 267 hastanın 93'ünde(%34,4) yüksek (>12500/mm3) sonuçlandı. Bu hastaların 26'sında(%28) nöbet tekrar etti 67' sinde(%72) etmedi.

Tablo 48: Laboratuvar parametreleri ile nöbet tekrarı ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (n)	Tekrar Eden (n)	Tüm Grup (n)	p*
CRP	188	73	261	0,865
<i>Ort±SS-n</i>	9,5±21,7	14±36,7	10,7±26,7	
<i>Med(min-maks)</i>	2,47(0,5-163)	2,46(0,5-263)	2,4(0,5-263)	
Mg	182	73	255	0,200
<i>Ort±SS-n</i>	0,86±0,1	0,88±0,008	0,9±0,1	
<i>Med(min-maks)</i>	0,86(0,7-1,0)	0,87(0,7-1,2)	0,9(0,7-1,2)	
Glukoz	193	73	260	0,323
<i>Ort±SS-n</i>	106,8±27,7	104,2±31,6	106,1±28,8	
<i>Med(min-maks)</i>	101(61-302)	97(53-265)	100(53-302)	

Hb	193	73	266	0,140
<i>Ort±SS-n</i>	12,1±1,4	12,4±1,4	12,2±1,4	
<i>Med(min-maks)</i>	12(8,8-17,2)	12,4(9,4-15,1)	12(8,8-17,2)	
Mentzer	50	15	65	0,266
<i>Ort±SS-n</i>	17,5±3,4-50	18,7±2,7-15	17,7±3,3-65	
<i>Med(min-maks)</i>	17,8(9,7-27)	18,2(15-25,3)	18(9,7-27)	
WBC	193	74	267	0,437
<i>Ort±SS-n</i>	11416±4975	12241±6027	11639±5280	
<i>Med(min-maks)</i>	10460(4030-35710)	10275(1140-36500)	11639(1140-36500)	
Nötrofil	191	74	265	0,993
<i>Ort±SS-n</i>	7135 ±4660,6	7343,5±5174	7193,4±4800,5	
<i>Med(min-maks)</i>	6380(330-32000)	5465(1660-27950)	6020(330-32000)	
Lenfosit	193	74	267	0,051
<i>Ort±SS-n</i>	3178,4±1746,7	3721,4±2297,2	3328,9±1926,1	
<i>Med(min-maks)</i>	2640(480-9080)	3205(810-15080)	2880(480-15080)	
Trombosit	193	74	267	0,015
<i>Ort±SS-n</i>	281010±80059	311297±86998	289201±82905	
<i>Med(min-maks)</i>	281000(75-521000)	302000(111-523000)	285000(75000-523000)	
RBC	193	74	267	0,90
<i>Ort±SS-n</i>	4,6±0,5	4,6±0,49	4,6±0,5	
<i>Med(min-maks)</i>	4,6(2-6)	4,6(3-6)	4,6(2-6)	
MCV	193	74	267	0,011
<i>Ort±SS-n</i>	78,3±6,2	80±4,9	78,8±6	
<i>Med(min-maks)</i>	78(55-100)	80,1(70-94)	78,7(55-100)	

*Mann Whitney u test

GG ve GA genotiplerin dağılımı nöbeti tekrar eden ve etmeyen grup arasında incelenmiştir. Nöbeti tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında genotiplerin dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır(p=0,171) (Tablo 49).

Tablo 49: Genotip ile nöbet tekrar ilişkisi

	Tekrar Etmeyen (N=201)	Tekrar Eden (N=75)	p
GG	45 (75)	24(60)	0,171
GA	15(25)	16(40)	

Yates Continuity Correction

Kontrol ve çalışma grubu arasında genotip dağılımları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,161)(Tablo 50).

Tablo 50: Kontrol ve çalışma grubu arasında genotip karşılaştırılması

	Kontrol N=61	Çalışma N=106	p
Cinsiyet			
<i>Erkek</i>	27(44,3)	51(48,1)	
<i>Kadın</i>	34(55,7)	55(51,9)	
Yaş			
<i>Ort±SS-n</i>	144,2±47,8	78,8±61,0	
<i>Med(min-maks)</i>	156(0-216)	66(1-242)	
Genotip			0,161 ¹
AA veya GA	28(45,9)	37(34,9)	
GG	33(54,1)	69(65,1)	

¹Ki-Kare test,² Mann Whitney u test

Cinsiyet ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,495)(Tablo 51).

Tablo 51: Genotip değerlendirme ile cinsiyet ilişkisi

	Genotip	GA,AA(n=37)	GG(n=68)	p
Cinsiyet				0,495 ¹
Kız		17	38	
Erkek		20	30	

¹Ki-Kare test

Etiyoloji ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,065)(Tablo 52).

Tablo 52: Genotip değerlendirme ile etiyoloji ilişkisi

	Genotip	GA,AA(n=37)	GG(n=68)	p
Etiyoloji				0,065 ¹
Genetik		8	4	
Yapısal		4	13	
Metabolik		0	3	
İnfeksiyöz		2	1	
İmmün		0	2	
Bilinmeyen		23	42	
Genetik+yapısal		0	3	

¹Ki-Kare test

Epilepsi ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=1,00)(Tablo 53)

Tablo 53: Genotip değerlendirme ile epilepsi tanısı ilişkisi

	Genotip	GA,AA(n=37)	GG(n=68)	p
Epilepsi tanısı				1,00 ¹
Var		25	47	

Yok	12	21
-----	----	----

¹Ki-Kare test

Nöbet sıklığı ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,770)(Tablo 54)

Tablo 54: Genotip değerlendirme ile nöbet sıklığı ilişkisi

Genotip	GA,AA(n=37)	GG(n=68)	p
Toplam nöbet			0,770 ¹
İlk	12	17	
>1/hafta	7	9	
1-4/ay	8	16	
<1/ay	7	19	
1 yıldır nöbetsiz	3	6	

¹Ki-Kare test

5. TARTIŞMA

Epileptik nöbetlerin görülme sıklığı çocuklarda ve adolesanlarda 20-124/100.000 arasındadır(5).

Acil servis başvurularının yaklaşık %1'ini nöbet ile ilgili semptomlar oluşturmaktadır(7).

Antiepileptik tedavi bazen yaşam boyu sürecek bir tedavidir, relaps riski yüksek olan hastalarda düşünülmelidir(2). Hastayı stabilize ettikten sonra klinisyen, hastanın anti-nöbet ilaç tedavisine ihtiyaç duyabilecek tekrarlayan nöbetler geçirme olasılığının olup olmadığını belirlemelidir. Nöbet tekrarlama riski yüksek olan hastaların erken belirlenmesi, her merkezin kendi hasta profilini, dağılımını ve sıklığını bilmesi nöbete bağlı morbidite ve mortaliteyi en aza indirerek doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlar.

Literatürde nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, nöbet süresi, ailede nöbet öyküsü, nörogörüntüleme bulguları, EEG bulguları nöbet tekrarı açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir(99). Nörolojik hastalık varlığı ve anormal EEG bulgusu ana risk faktörleri olarak gösterilmiştir(54). Örneklem büyüklüğü 741 çocuk olan dört çalışmanın analizinde nüksün belirleyicileri arasında fokal nöbet, EEG'de epileptiform anormallikler ve epilepsi için pozitif aile öyküsü yer alır(56).

Bu çalışma acil servise başvuran pediatrik hastalarda nöbet tekrarının öngörülebilir belirleyicilerini saptamayı amaçladı. Hastaların nöbet tipinin, süresinin, varış süresinin, nöbet tekrar zamanının, nöromotor retardasyon, CP, mikrosefali, hidrosefali varlığının, uygulanan tedavilerin, ek hastalıkların, anti-nöbet ilaç tedavisinin ve acil serviste uygulanan ilaçların, nörolojik muayenenin, laboratuvar parametrelerinin, hastaların özgeçmişinin, aile öyküsünün,

EEG kayıtlarının, beyin görüntüleme bulgularının altta yatan etiyolojik faktörlerin ve iNOS gen polimorfizminin nöbet ve tekrarlayan nöbet patogeneziindeki yeri değerlendirildi. Çalışmamıza 20 Eylül 2023–24 Nisan 2024 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil polikliniğe nöbet sonrası akut dönemde başvuran ve çalışmanın uygunluk kriterlerini sağlayan toplam 276 hasta dahil edildi. Hastalar prospektif olarak incelendi. Kontrol grubu olarak iNOS ilişkili öngörülen durumlar(inflamasyon, kanser, epilepsi,obezite vb.) dışında acil servise diğer şikayetlerle başvuran 2-18 yaş aralığındaki 62 hasta dahil edildi. Nöbet geçirme ile başvuran yenidoğan dönemindeki hastalar ve başvurusunda non epileptik paroksizmal olay düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda hastaların 134'ü(%48,6) erkek, 142'si (%51,4) kız cinsiyettir. E:K oranı 1:1'dir. Epilepsi ile ilgili yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, epilepsi kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir(100, 101). Çalışmamızda cinsiyet ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,232$). Bazı çalışmalarda erkeklerde nöbet tekrar riskinin yüksek olduğu gösterilmiş ancak prognoza etkisi saptanmamıştır(102).

Yaşları ortanca değeri 62 ay(1 ay-204 ay) olan hastaların 136'sı(%50) 1 ila 5 yaş arasında, 67'si (%24) 5 ila 10 yaş arasında ve 72'si (%26) 10 yaş üstüdür. Nöbeti tekrar eden hastaların ortanca yaşı 54 ay, nöbeti tekrar etmeyen hastaların ortanca yaşı 63 ay bulunmuştur. Yaş ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır($p=0,308$). Yaş grupları(1-60ay, 61-120 ay, >120 ay) ve nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır($p=0,232$).

İlk 24 saatte nöbeti tekrar eden 75(%27,1) hasta mevcuttu. Bu hastaların 53'ünde(%70,6) nöbeti ilk 4 saat içinde, 13'ünde(%17) 4-8 saat içinde ve 9'unda(%12) 8 saat sonrasında nöbet nüksü gözlemlendi. Ortalama nöbet tekrar zamanı 3,7 saat, ortanca değeri 1 saat (min-maks= 0-48 saat) olarak saptandı. Toplam 181 hastanın acil serviste değerlendirildiği bir başka çalışmada da nöbet tekrarı görülen çocukların 36' sında(%19,9) nöbet tekrarı görüldü ve bunların %50'si acil servise geldikten sonraki 2 saat içinde ve %70' i 6 saat içinde meydana geldi(103). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 623 hastanın 149'unda(%23,9) nöbet tekrarı görüldü, bu hastaların ortalama nöbet tekrar zamanı 1 saatti(0,5-4,0 saat). Nöbet tekrarlarının %86'sı($n = 129$) ilk 6 saat içinde, %95,3'ü($n = 142$) ilk 12 saat içinde meydana geldi(104). Bu oranlar çalışmamızda olduğu gibi nöbet tekrarının çoğunlukla ilk saatlerde olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda 273 hastanın ilk epileptik nöbet geçirme yaşı ortalama 4 yaştır. Berg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaş ortalaması 5,3, Shinnar tarafından yapılan başka bir çalışmada 6,8 olarak bulunmuştur(12, 105). İlk nöbet yaşı ortanca değeri nöbet tekrar eden grupta 12 ay, etmeyen grupta 30 aydır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,280$). Ancak ilk nöbet yaş gruplarına bakıldığında yenidoğan döneminde ve ilk 1 yaşta ilk nöbetini geçirenler nöbeti tekrar eden grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda görülmektedir($p<0,001$). Winckler ve ark. tarafından 109 çocukla yapılan çalışmada da ortalama nöbet yaşı 6 yaş ve en yüksek insidans 7-12 yaş arasında gözlenmiştir ve nöbet yaşı ile nüks riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır(106). Diğer iki çalışmada da ilk nöbet yaşı ile nöbet tekrarı arasında ilişki bulunmamıştır(18, 107). Toplam 253 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise bizim çalışmamızın tersine geç başlangıç yaşı (≥ 11 yaş) ile nüks riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(108). Bu çalışmada farklı olarak ilk ve afebril nöbet ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların 196'sı(%71) ILAE epilepsi tanı kriterlerine göre epilepsi tanılyken 80'i(%29) ilk nöbetini geçirme ile başvurmuştur. Nöbeti tekrar eden grupta epilepsi tanıli hastalar %81,3 oranında görülürken bu oran nöbeti tekrar etmeyen grupta %69,2'dir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir($p=0,025$). Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlıdır: Daha önce herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü bulunmayan ve provoke olmayan nöbet geçiren bir çocuğun o yıl başka bir nöbet geçirme riski yaklaşık %25 ve sonraki üç yıldaki riski %45-50 olarak artmıştır(12, 56).

Hastaların 74'ünde(%26,8) nöromotor retardasyon, 4'ünde (%1,4) mikrosefali, 22'sinde (%8) hidrosefali ve 23'ünde(%8,3) serebral palsi saptanmıştır. Chawla ve ark.'nın yaptıkları çalışmada iyi kontrollü epilepsi grubunda mikrosefali %2(109), Berg ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise %3,1 saptanmıştır(110).

Çalışmamızda nöbeti tekrar eden grupta %16 oranında CP görülürken, bu oran nöbeti tekrar etmeyen grupta %5,5'tir, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0,010$). Başka bir çalışmada da bir yıllık nöbet tekrarlama riskinin CP olan çocuklarda % 37'ye yükseldiği görülmüştür(111).

Nöbeti tekrar eden grupta %48 oranında nöromotor retardasyon görülürken nöbeti tekrar etmeyen grupta bu oran %18,9'dir, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001$). Global gelişim

geriliği ve mental retardasyonun, çocuklarda ilk provoke olmayan nöbet sonrasında nöbetin tekrarlaması için risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir(112, 113). Nöbet tekrarı olan hastalarda bu durumların sık görülmesi, nörolojik bozuklukların nöbet yönetimini zorlaştırabileceğini göstermektedir. Epilepsi ve mental retardasyon birlikteliği altta yatan morfolojik sebeplere bağlı olabileceği gibi, nöbetlerin ve antiepileptik ilaçların etkilerine de bağlı olabilir(23). Ünver'in(101) epilepsili 533 olgunun incelendiği çalışmasında mental retardasyon oranı %55,9, Larsson ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise %38 olarak bildirilmiştir(114). Çalışmamızdaki bulgular, epilepsi hastalarında nöromotor retardasyonun sık görüldüğünü belirten literatürle uyumludur. Bu yüksek oran çalışma popülasyonumuzda artmış akraba evliliği oranı(%30) ile ilişkili olabilir.

Nörolojik muayene normal olanların oranı nöbeti tekrar etmeyen grupta %75 iken nöbeti tekrar eden grupta %44'tür ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001$). Toplam 275 hastanın %33,5'inde anormal nörolojik muayene bulguları saptanmıştır. Bu durum, epilepsi ve eşlik eden nörolojik bozuklukların sıkça birlikte görüldüğünü ve kapsamlı nörolojik değerlendirmenin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların 116'sında(%42) ek hastalıklar mevcuttu ve nöbeti tekrar eden grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda ek hastalık görüldü($p=0,014$). Ek hastalıkların varlığı, epilepsi yönetimini ve prognozunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu bulgu, multidisipliner yaklaşımın epilepsi tedavisinde gerekli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda nöbet etiyolojisinin 183 hastada(%66,3) bilinmeyen, 44 hastada(%15,9) yapısal, 26 hastada(%9,4) genetik, 6 hastada(%2,2) genetik ve yapısal, 6 hastada metabolik, 6 hastada enfeksiyöz ve 5 hastada(%1,8) immün etiyoloji olduğu bulunmuştur. Bu oranlar, epilepsi etiyolojisine ilişkin literatürde belirtilen dağılımlarla tutarlıdır(100, 115). Ünver ve ark. çalışmasında hastaların %47,1'inde semptomatik(yapısal), %16,7'sinde genetik(idiyopatik) etiyoloji saptanmıştır(101). Buono ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %44,4'ünde genetik(idiyopatik), %55,6'sında semptomatik(yapısal/metabolik) etiyoloji saptanmıştır(116). Çalışmamızda bilinmeyen etiyolojinin yüksek olması, nöbetlerin altında yatan nedenlerin belirlenmesinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Ateşli nöbet geçiren çocuklar epilepsi geliştirme riski altındadır. Prospektif toplum tabanlı çalışmalarda takip süresine bağlı olarak bildirilen risk %2 ila %7 arasındadır(117). Ateşli

nöbetlerin iyi huylu doğası düşünüldüğünde günümüzde hiç tedavi vermeksizin bekle ve gör politikasının izlenmesi tartışılmaktadır(118). Çalışmamızda hastaların 91'i(%33) febril konvülziyon ile başvurmuştur. Nöbeti tekrar etmeyen grupta nöbeti tekrar eden gruba göre anlamlı olarak daha yüksek oranda febril konvülziyon görülmüştür($p=0,001$). FK'lar daha az tekrarlama eğiliminde bulunmuştur. Anne ve babalar için febril nöbete şahit olmak korkutucu bir deneyimdir ve aileler tekrarlayan nöbetlerin beyne hasar vereceğinden endişe ederler. Tedavide amaç akut nöbeti durdurmak ve nöbet tekrarını önlemektir. Aile bilgilendirerek ateş fobisini azaltılmalıdır.

Bizim çalışmamızda hastaların 237'si(%85.9) jeneralize nöbet, 39'u(%14.1) fokal nöbet geçirdi. Türkiye'de daha önce yapılan iki çalışmada da jeneralize epilepsilerin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir(22, 119). Epilepsi tipleri ile ilgili yapılan diğer birçok çalışmada jeneralize epilepsi sıklığı %23-43, fokal epilepsi sıklığı %55-68 aralığındadır(98). Ackermann ve ark. sahra altında yapmış olduğu çalışmada 10 yıl boyunca kliniğe başvuran 2407 hasta prospektif incelendiğinde %37'si jeneralize epilepsi, %48'i fokal epilepsi tanısı almıştır(100). Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkları hastaların tümünün epilepsi tanılı olması, daha uzun dönem izlem süresi ve %25'inin bilinen epilepsi sendromu olması olmasıdır. Ünver ve ark. ülkemizde yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %37,1'i jeneralize epilepsi, %53,3'ü fokal epilepsi tanısı almıştır(101). Bizim çalışmamızdan farkı beş yıllık sürede başvuran toplam 533 hastanın retrospektif değerlendirilmiş olmasıdır. Sonuç olarak bu çalışmalarda parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlerden daha fazla görüldüğü söylenebilir. Bu, fokal başlangıçlı olup sekonder jeneralize olan nöbetlerin bir kısmının jeneralize nöbetler olarak yanlış yorumlanabilmesinden kaynaklanıyor olabilir(120). Nöbeti başvurudan önce olup tekrar etmeyen hastaların nöbet tipinin ailenin verdiği bilgiler doğrultusunda değerlendirilmesi çalışmamızın olumsuz yanıdır. Bu farklılıklar nöbeti sınıflandıran hekime, sınıflandırmadaki revizyonlara, anamneze göre değişiklik gösterebilir. En güvenilir olanı nöbet video kayıtlarının izlenerek nöbet semiyolojisinin yapılmasıdır.

Fokal nöbet geçiren grupta nöbet tekrar etme oranı %43,6, jeneralize nöbet geçiren grupta nöbet tekrar etme oranı %24,5'tir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0,022$). Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir(98). Hirtz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fokal nöbet geçirenlerde %65, jeneralize nöbet geçirenlerde %48 oranda nöbet tekrarı bildirilmiştir(121). Ancak Winckler ve ark. yaptığı çalışmada fokal nöbetler ile nüks riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir(106).

Bu çalışmada nöbet süresi 5 dk'dan kısa olan 218(%79), 5 ila 30 dk arasında olan 54(%19,6) ve 30 dk'dan uzun olan 4(%1,4) hasta mevcuttu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak nöbet tekrarıyla ilişkili bulunmadı($p=0,799$). Woo ve ark. tarafından yapılan ilk kez afebril nöbet geçiren ve öncesinde sağlıklı olan 846 çocuğun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 5 dk ve üzerinde süren nöbet ile tekrar riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(108). Başka bir çalışmada 117 hastanın acil servis izleminde nöbetlerin çoğu(%77,8) bizim çalışmamızda olduğu gibi 5 dk'dan kısa sürmüş ve nöbet nüks riski ile ilişkili bulunmamıştır(122). Aynı çalışmada hastaların % 20'sinde 24 saat içinde nöbet tekrarı görülmüştür ve en önemli risk faktörünün acil servise gelmeden önce geçirdikleri çok sayıda nöbetler olduğu tespit edilmiştir(122). Çalışmamızda hastaların 107'si(%38.8) hastaneye 30 dk'dan kısa sürede ulaşmıştır. Hastaneye varış süresinde nöbet tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemektedir($p=0,712$).

Toplam 276 hastanın 151'i(%54) herhangi bir tedavi almazken 61'i(%22) monoterapi, 64'ü(%23) politerapi almaktaydı. Nöbeti tekrar eden grupta politerapi %48 oranında uygulanırken nöbeti tekrar etmeyen grupta bu oran %13. 9'dur($p<0,001$). Epileptik aktivitenin kontrol edilmesi zorlaştıkça ilaç sayısı artmaktadır ve kontrol edilmesi zor olan epileptik aktivite de kısa vadede tekrarlamalara neden olabilmektedir. Bu nedenle ilaçların sayısı, artan epileptik aktivitenin dolaylı bir göstergesi olarak yararlı olabilir.

Nöbeti tekrar eden grupta nöbeti tekrar etmeyen gruba göre daha yüksek oranda levetirasetam, fenobarbital, topiramat ve klobazam kullanımı görülmektedir. Aradaki farklılık sırasıyla istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001/p=0,004/p<0,001/p=0,001$). Uygun olarak seçilmiş ve uygun dozda kullanılmış tek anti-nöbet ilaçla %50-70 oranında nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmektedir ve politerapiden kaçınılması önerilse de başka bir çalışmada da %30-50 hastada politerapinin kaçınılmaz olduğu belirtilmiştir(123). Yapılan bir çalışmada %58,5 olguda tek anti-nöbet ilaçla, %16,6'sında iki, %5,9'unda üç veya daha fazla ilaçla nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmiştir(114). İsveçte yapılan bir çalışmada valproik asit en çok tercih edilen ilaç olmuştur(114). Almanya'da yapılan bir başka çalışmada ise karbamazepin ilk tercih edilen ilaçken valproik asit ikinci tercih edilen ilaç olmuştur(124). Bizim çalışmamızda levetirasetam ilk tercih edilen, valproik asit ise ikinci tercih edilen ilaç olmuştur. Yeni ticari anti-nöbet ilaçların ortaya çıkmasına rağmen, eski anti-nöbet ilaçlar doktorlar tarafından daha çok tercih edilmektedir.

Hastaların 69'una(%24,8) nöbeti durdurmak için birinci basamak anti-nöbet ilaçlar uygulandı. Nöbeti tekrar eden grupta %68 oranında uygulanırken nöbeti tekrar etmeyen grupta %8,9 oranda uygulandı($p<0,001$). Başka bir çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi nöbetin durdurulması için ilaç yapılan hastalarda tekrarlayan nöbetler daha sık bulunmuştur(122).

Preterm ve term doğum ile nöbet tekrarı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır($p=0,145$). Nöbeti tekrar eden grupta daha yüksek oranda yenidoğan döneminde hastane yatış öyküsü mevcuttur($p<0,001$).

Nöbet tekrar eden grupta haftada 1'den fazla sıklıkta nöbet geçiren hastaların oranı tekrar etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır($p<0,001$). Benzer şekilde nöbet sıklığı ayda 2-4 nöbet arası olan hastaların oranı nöbet tekrar eden grupta etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır($p<0,001$). Sıklıkla nöbet geçiren hastalar acil servislerde nüks açısından yakın izlenmelidir.

Ailede nöbet geçirme öyküsü 89(%67,2) hastada vardı. Ailede nöbet öyküsü ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı($p=0,765$). 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada da ailede nöbet öyküsü olması nöbet tekrarı için risk faktörü olarak bulunmamıştır(102). Bir başka çalışmada ailede epilepsi olması nöbet tekrarı için risk faktörü olarak gösterilmiştir(12). Epilepsili çocukların ailelerinde epilepsi görülme oranı normal popülasyondan fazladır. Çeşitli çalışmalarda ailede epilepsi öyküsü %5-32 arasında değişmektedir. Hollanda'da çocukluk çağında yapılan bir çalışmada ailede epilepsi öyküsü %10,2 olarak saptanmıştır(125). Bu oran, Ünver'in çalışmasında %33 olarak saptanmıştır. Değişik çalışmalarda ailede epilepsi öyküsü ikinci ve üçüncü derece akrabaların dahil edilip edilmemesine göre %9,6-%31,6 arasında değişmektedir(115, 124, 126, 127).

Anne ile baba arasında akrabalık 271 hastanın 84'ünde(%30) vardır ve nöbet tekrarında istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır($p=0,091$). Ünver'in 533 hastanın olduğu çalışmasında bu oran %27,8 olarak saptanmıştır(101). Türkiye'de %25-28 oranında akraba evliliği olduğu bilinmektedir, bu oran Doğu-Güneydoğu bölgelerinde %35'e ulaşmaktadır(104).

Başvurusunda klinik değerlendirmeye dayanarak (Difüzyon MR %80, kranial BT %20 VE Kranial MR %6 oranında) 164 (%59,6) hastaya nörogörüntüleme yapıldı. Nörogörüntüleme yapılan hastaların %18,3'ünde anormal bulgular saptandı. Difüzyon MR çekilen 131 hastanın 117'sinin(%89,3) görüntülenmesi normaldi. Kranial BT çekilen 33 hastanın 22'sinin (%66,7)

görüntülemesi normaldi. Kranial MR çekilen 10 hastanın 4'ünün görüntülemesi normal, 5'inin (%55,6) anormaldi. Nörogörüntülemede anormal bulgu saptanan bu 30 hastanın 10'unda (%20,8) nöbet tekrarı görüldü. Nöbeti tekrar etmeyen grubun %17,2' sinde anormal görüntüleme varken nöbet tekrar eden grupta bu oran %20,8'dir($p=0,749$). Ayrı ayrı difüzyon MR, kraniyal BT ve kraniyal MR anormal olmasıyla da nöbet tekrarı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Provoke olmayan ilk nöbetini geçiren 475 çocukla(yaşları 1 ay ile 18 yaş arasında) yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada, BT veya MRI ile hastaların yaklaşık %1'inde acil bulgular ve %10'unda acil olmayan bulgular tespit edildi(41) İlk ateşsiz, provoke olmayan nöbetini geçiren 150 çocuktan oluşan bir vaka serisinde, %16' sında nöbet tekrar riskinde artışla ilişkili olan anlamlı MRI anormallikleri mevcuttu(44). Epilepsili 518 çocuk üzerinde yapılan bir çalışma ilgili MRI anormallikleri %16 oranda görüldü(45). İlk afebril nöbet ile başvuran hastalarda acil bir durum yoksa tercih edilen nörogörüntüleme MRG olmalıdır(99, 128). Beyin MRG çekilen hastaların anormal bulgu oranı literatürde %14 olarak bildirilmiştir(129, 130).

Çalışmamızda nöbeti tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında, EEG anormalliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır($p=0,418$). Bir çalışmada EEG'de fokal bulgu görülmesinin nöbet tekrar riski ile ilişkisi gösterilmiştir(106). Başka bir çalışmada EEG'si normal olan ve jeneralize nöbet geçiren olgularda nöbet tekrar riskinin daha az olduğu gösterilmiştir(98). İlk kez provoke olmayan nöbet geçiren 283 çocuk üzerinde yapılan geniş çaplı prospektif bir çalışmada, EEG anormal(epileptiform aktivite, fokal veya jeneralize yavaşlama) olan çocuklarda bir yıllık tekrarlama riski % 41, EEG normal olan çocuklarda %15 bulundu(57). Anormal bir EEG, nöbetlerin epileptik olmayan paroksizmal olaylardan ayırt edilmesinde, spesifik bir epileptik sendromun belirlenmesinde, tanı, tedavi planı ve prognoz hakkında yararlı bilgiler sağlar(131). EEG'nin nöbetten hemen sonra mı yoksa daha ileri bir zamanda mı yapıldığı önemlidir. EEG'nin zamanlamasına bağlı olarak EEG anormalliklerinin oranını karşılaştıran bir seri, nöbetlerden 24 saat sonra yapılan EEG'lerin(%51) daha sonra yapılan EEG'lerden(%34) daha fazla epileptiform anormallikle sonuçlandığını bulmuştur(47). Bizim çalışmamızda nöbet tekrarıyla ilişkili olmamasının sebebi endikasyon dahilinde çekilen EEG harici sistem kayıtlarından ulaşılabilen geçmişe dönük en yakın tarihli EEG 'lerin de dahil edilmesi olabilir.

Pediyatrik veriler, laboratuvar testlerinin 6 aydan küçük olan çocuklarda hipoglisemi ve elektrolit anormalliklerini saptamada çok etkili olduğunu düşündürmektedir. Glukoz değeri en önemli veri olduğu ve rutin test edilmesi gerektiği önerilmektedir. Başka bir çalışmada, ilk nöbetle gelen hastada, gastrointestinal semptomlar ile başvuran tekrarlayan tetkiklenmemiş nöbette, 2 yaşından küçüklerde ve mental durum değişikliği ile gelen nöbetlerde rutin elektrolit ve glukoz değerlerinin bakılması önerilmektedir(47, 132). Bununla birlikte standart laboratuvar değerlendirmesinin sadece klinik endikasyon dahilinde ve tanıyı desteklemek veya dışlamak için yeterli veri olmadığı zaman önerildiği unutulmamalıdır(133). Çalışmamızda laboratuvar parametrelerinin nöbeti tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında farklılıkları incelenmiştir. Glukoz için hipoglisemi sınır değeri <55 mg/dL olarak kabul edildi. Nöbeti tekrar eden bir hastada hipoglisemi saptandı(glukoz=53 mg/dl). Nöbeti tekrar eden iki ve etmeyen iki toplam dört hastada hiperglisemi(>180 mg/dl) ve toplam dört hastada hipomagnezemi(<0.7mmol/L) saptandı. CRP değeri 261 hastanın 47'sinde(%18) yüksek(>10 mg/L) bulundu. Bu hastaların 17 si(%36) ateşle tetiklenen nöbet, 30'u(%64) febril konvülsiyonu. Toplam 267 hastanın 95'inin(%34,4) lökosit sayısı yüksek(>12500/mm³) sonuçlandı, bu hastaların 26'sında (%28) nöbet tekrar etti, 68' sinde(%72) tekrar etmedi. Nötropeni olan bir hasta mevcuttu. Nötrofili(>7000/mm³) olan toplam 100 hastanın 28'inde nöbet tekrar etti 72'sinde tekrar etmedi. Lenfositoz 267 hastanın 33'ünde(%12,3) görüldü. Trombositopeni 5(%1,9) hastada, trombositoz 8(%3) hastada görüldü. Nöbeti tekrar eden gruptaki trombosit sayısı ve benzer şekilde nöbeti tekrar eden grupta MCV sayısı nöbeti tekrar etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti(p=0,015/0,011). Literatürde bu parametrelerin nöbet tekrarı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar sınırlıdır. Bu bulgu, laboratuvar parametrelerinin epilepsi yönetiminde daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Demir, uygun büyüme ve gelişme için gereklidir ve demir eksikliğinin davranış bozuklukları, zeka geriliği ve bozulmuş immün fonksiyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir(134). Talebian ve ark. 6 ay ile 5 yaş arasındaki 120 hasta ile yaptığı bir çalışmada ateşli nöbet geçiren hastaların %12'sinde, nöbeti olmayan ateşli hastaların ise %20'sinde anemi olduğunu göstermiş ve aneminin hastaları ateşli nöbete karşı koruyabileceği sonucuna varmıştır. Çalışmamızda Hb değeri yaşına göre düşük olan 65 hasta(%23,5) anemi olarak değerlendirildi. Mentzer indeksi hesaplandı ve nöbet tekrarıyla ilişkili saptanmadı(p=0,266). MI >13 olan ve demir eksikliği anemisi uyumlu olan 60(%92) ve

<13 olan talasemi taşıyıcı uyumlu olan 5(%7,7) hasta mevcuttu. Nöbet tekrar etmeyen grupta 50, eden grupta 15 hastada anemi mevcuttu. Hb değeri ile nöbet tekrarında anlamlı farklılık görülmedi($p=0,140$).

Oksidatif stres, oksidan moleküller ile antioksidan sistem arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucunda moleküler ve hücrel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır (135). Antioksidan sistem; enzimler ve enzimatik olmayan molekülleri içermektedir. Epilepsinin oksidatif stres üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda farklı oksidatif stres belirteçleri kullanılmıştır. Shin ve ark. hayvan deneylerinde artmış oksidatif stresin epileptogenezde rol alabileceğini göstermişlerdir(136). Arhan ve ark. NO seviyesini, epilepsi hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptamışlardır(137). Önceki deneysel çalışmalar NO'nun inhibisyonunun konvülziyonu önlediğini bildirmiştir. Ribeiro ve ark. NO eksikliği olan farelerde deneysel metilmalonatın neden olduğu nöbetlerin hafifletildiğini gösterdi. de Vasconcelos ve ark. NG-nitro-L-arginin'in nöbet şiddetini artırdığını, L-arginin'in ise nöbet hasarını iyileştirdiğini bildirmişlerdir(138). Ayrıca deneysel bir çalışmada Rundfeldt ve ark. iki NO inhibitörünün (NG-nitro-L-arginin ve NG-nitro-L-arginin metil ester) klinik olarak bir antiepileptik ilaç kadar etkili olduğu sonucuna vardı(139). Ancak bunun tersini, yani endojen NO'nun nöroprotektif rol oynayabileceğini iddia eden çalışmalar da vardır(140). Verrotti ve ark. ise epilepsi hastaları ile kontrol grubu arasında oksidatif stres belirteçlerinde belirgin farklılık saptamamışlardır(141).

Bizim çalışmamızda GG ve GA genotiplerin dağılımı incelenmiştir. Kontrol ve çalışma grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir($p=0,161$). Nöbeti tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır($p=0,171$). Bu bulgular, iNOS gen polimorfizmi ile epilepsi ilişkinin karmaşık olduğunu göstermektedir. iNOS gen polimorfizmlerin nöron kaybı, reaktif glial proliferasyon dolayısıyla epilepsinin patogeneğinde potansiyel olarak yer alabileceğini düşünmek ve nihai bir sonuca varmak için daha geniş çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Doğru öykü ve ayrıntılı muayenenin yaklaşımda en önemli basamak olduğu, özellikle ilk kez epileptik nöbet geçiren hastalara nöbet etiyojisinde metabolik nedenleri dışlamak için laboratuvar ve görüntüleme testlerinin çalışılmasının faydalı olabileceği ancak gereksiz

tetkiklerden de uzak durulması gerektiği, nöbet ayırımı yapıldıktan sonra uygun olan olgulara anti-nöbet ilaçların uygun dozda verilmesi, ilaç yan etkileri açısından ve klinik açıdan dikkatle izlem yapılması gerekliliği vurgulanabilir.

Bu çalışmada hastalar 24 saat boyunca izlendi. İzlem süresi boyunca hastaların %27,1'inde nöbet tekrarladı. Ortalama nöbet tekrar zamanı 3,7 saat, ortanca değeri 1 saat(0-48 saat) olarak saptandı. Epilepsi tanısı, nöromotor retardasyon, CP, ek hastalık, fokal nöbet, anormal nörolojik muayene, sık nöbet geçirme, politerapi, yüksek trombosit ve MCV değeri, ilk nöbetin yenidoğan ve ilk 1 yaşıta olması nöbet tekrarında risk faktörleri olarak saptandı. Nöbet geçirme şikayetiyle getirilen hastalara acil serviste klinik yaklaşımın, izlem ve tedavinin her aşamasının hasta bazında değerlendirilmesi oldukça önemlidir.



6. SONUÇ

1. Bu çalışmaya 134'ü erkek (%49), 142'i kız (%51) toplam 276 hasta dahil edildi (Erkek/Kız:1:1). Hastalar prospektif olarak incelendi. Cinsiyet nöbet tekrarı için risk faktörü olarak saptanmadı($p=0,232$).
2. Yaşları ortanca değeri 62 ay(1 ay-204 ay) ve ortalaması $80,8 \pm 61,5$ aydı. Yaş ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,308$). Yaş gruplarına göre ayrıldığında 1-5 yaş arasında 136(%50), 5-10 yaş arasında 67(%24) ve 10 yaş üstü 72(%26) hasta vardı. Yaş grupları ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,232$).
3. Başvuruda epilepsi tanılı hasta sayısı 196(%71), tanısız hasta sayısı 80'di(%29). Mevcut epilepsi tanısı olmasıyla nöbet tekrarı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0,025$).
4. Hastaların 74'ünde(%26,8) nöromotor retardasyon, 23'ünde(%8,3) serebral palsy, 22'sinde(%8) hidrosefali(10 hastada şant mevcudiyeti) ve 4'ünde(%1,4) mikrosefali vardı. Nöromotor retardasyon ile nöbet tekrarı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,001$). CP ile nöbet tekrarı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0,010$). Mikrosefali/hidrosefalinin nöbet tekrar riski üzerine anlamlı etkisi bulunmadı($p=0,063/p=0,460$).
5. Hastaların 116'sında(%42) eşlik eden hastalık mevcuttu. Nöbeti tekrar eden grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda ek hastalık mevcuttu($p=0,014$).
6. Nöbet etiyolojisi 183(%66,3) hastada bilinmeyen, 44(%15,9) hastada yapısal, 26(%9,4) hastada genetik, 6(%2,2) hastada genetik ve yapısal, 6 hastada metabolik, 6 hastada enfeksiyöz etiyoloji ve 5(%1,8) hastada immün etiyolojeydi.
7. Hastaların 91'i(%33) febril konvülsiyon ile başvurdu. Nöbeti tekrar etmeyen grupta nöbeti tekrar eden gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda febril konvülsiyon görüldü($p=0,001$).
8. Febril konvülsiyon olarak değerlendirilen hastaların başvuruda ortalama ateşi $37,6 \pm 0,9$ °C'ydı.
9. Hastaların 237'si(%85,9) jeneralize, 39'u(%14,1) fokal nöbet geçirdi. Fokal nöbet geçiren grupta nöbet tekrar etme oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p=0,022$).

10. Nöbet süresi 5 dk'dan kısa olan 218(%79), 5 ila 30 dk arasında olan 54(%19,6) ve 30 dk'dan uzun olan 4(%1,4) hasta mevcuttu. Nöbet süresi ile nöbet tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi($p=0,799$).

11. Hastaların 107'sinin (%38,8) varış süresi <30 dk, 56'sının(%20,2) 31-60 dk, 45'inin(%16,3) 61-120 dk ve 68'inin(%24,6) >120 dk' idi. Hastaneye varış süresi ile nöbet tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi($p=0,712$).

12. Hastaların 54'ü(%19,4) acil servise 112 aracılığıyla başvurdu. 112 ile başvuranlarda nöbet tekrarı anlamlı düzeyde değildi($p=0,287$).

13. Toplam 275 hastanın 183'ünün(%66,5) nörolojik muayenesi normal, 92'sinin(%33,5) nörolojik muayenesi anormaldi. Nörolojik muayene normal olanların oranı nöbeti tekrar etmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti($p<0,001$).

14. Toplam 274 hastanın 84'ü(%30,7) preterm, 190'ı(%69,3) term doğumdu. Hastane yatış oranları da preterm doğum sayısı ile eşit orandaydı. Preterm ve term doğum ile nöbet tekrarı arasında anlamlı ilişki saptanmadı($p=0,145$). Yenidoğan döneminde hastane yatışı nöbeti tekrar eden grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek orandaydı($p<0,001$).

15. Toplam 273 hastanın 20'si(%7,3) yenidoğan döneminde, 67'si(%24,5) ilk 1 yaşta, 186'sı(%67) 1 yaştan sonra ilk nöbetini geçirmişti. İlk nöbeti 1 yaştan sonra olanların oranı nöbeti tekrar etmeyen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. İlk nöbeti yenidoğan döneminde olan hastaların oranı da nöbeti tekrar eden grupta daha yüksekti($p<0,001$).

16. İlk epileptik nöbet yaşı ortanca değeri nöbet tekrar eden grupta 12 ay(0-180 ay), etmeyen grupta 30 aydı(0-242 ay). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,280$).

17. Toplam 274 hastanın 80'i(%29,2) ilk defa, 78'i(%28,5) ayda 1'den az, 49'u(%17,9) ayda 2-4 nöbet arası, 41'i(%15) haftada 1'den fazla, 26'sı(%9,5) 1 yıldan uzun süredir nöbetsiz izlenmekteyken nöbet geçirme şikayetiyle başvurdu. Nöbet tekrar eden grupta haftada 1'den fazla sıklıkta nöbet geçiren hastaların oranı tekrar etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı($p<0,001$). Benzer şekilde nöbet sıklığı ayda 2-4 nöbet arası olan hastaların oranı nöbet tekrar eden grupta etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı($p<0,001$).

18. Hastaların 89'unda(%67,2) ailede nöbet geçirme öyküsü mevcuttu. Nöbeti tekrar eden ve etmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi($p=0,765$).

19. Anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği olan 46 hasta (%17) mevcuttu. Anne ile baba arasında akrabalık ile nöbet tekrarı arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,091$).
20. Hastaların acil serviste izleminde ilk 24 saatte nöbeti tekrarlayan 75(%27,1) hasta mevcuttu.
21. Nöbeti tekrar eden hastaların 53'ünde(%70,6) nöbeti ilk 4 saat içinde tekrar etti. Nöbet tekrar zamanı ortanca değeri 1 saat(0-48 saat), ortalama değeri $3,7\pm 6,5$ saat olarak saptandı.
22. Nöbet ile başvuran hastaların 151'i(%54,7) herhangi bir tedavi almamaktaydı, 61'i(%22,1) monoterapi, 64'ü(%23,2) politerapi almaktaydı. Nöbeti tekrar eden grupta istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek oranda politerapi uygulanmaktaydı($p<0,001$). Tedavi almayan hastaların oranı nöbeti tekrar etmeyenlerde istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p=<0,001$).
23. Anti-nöbet tedavi almakta olan hastaların 82'si(%29,7) levetirasetam, 34'ü(%12,3) valproik asit, 28'i(%10) klobazam, 19'u(%6,9) fenobarbital tedavisi ve 16'sı(%5,8) topiramet tedavisi kullanmaktaydı. Nöbeti tekrar eden grupta, nöbeti tekrar etmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda levetirasetam, fenobarbital, topiramet ve klobazam kullanımı görüldü($p<0,001/p=0,004/p<0,001/p=0,001$).
24. Alternatif tedavi olarak 1(%0,4) hasta kenevir yağı kullanmakta, 4(%1,4) hasta ketojenik diyet uygulamaktaydı.
25. Anti-nöbet ilaç kullanan 125 hastanın 15'i(%12) belli sebeplerle düzensiz tedavi almaktaydı. Örneklem sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.
26. Hastaların 69'una(%24,8) nöbeti durdurmak için birinci basamak anti-nöbet ilaç tedavisi uygulandı. Nöbeti tekrar eden grupta daha yüksek oranda tedavi uygulandı ($p<0,001$).
27. Trombosit sayısı ortalama 289201 ± 82905 (min-maks=75000-523000) ve MCV ortalama $78,8\pm 6$ (min-maks=55-100) olarak analiz edildi. Nöbeti tekrar eden gruptaki trombosit sayısı ve MCV değeri nöbeti tekrar etmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti($p=0,015/0,011$).
28. Toplam 65 hasta anemi olarak değerlendirildi. Nöbet tekrarıyla anlamlı ilişki saptanmadı($p=0,140$). MI >13 olan 60(%92) ve <13 olan 5(%7,7) hasta mevcuttu. MI ile nöbet tekrarı arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,266$).
29. Nörogörüntüleme 164(%59,4) hastaya yapıldı. Difüzyon MR çekilen 131 hastanın 117'sinin(%89,3) görüntülemesi normaldi. Kranial BT çekilen 33 hastanın 22'sinin(%66,7) görüntülemesi normaldi. Kranial MR çekilen 10 hastanın 4'ünün görüntülemesi normal,

5'inin(%55,6) anormaldi. Anormal görüntüleme ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi($p=0,749$). Ayrı ayrı difüzyon MR, kraniyal BT ve kraniyal MR bulgularıyla değerlendirildiğinde de nöbet tekrarı ile anlamlı ilişki saptanmadı($p<0.05$).

30. Toplam 105 hastanın 55'inin(%52,3) anormal EEG bulguları mevcuttu. Hastaların 53'ünde(%50,4) anormal epileptik aktivite, 15'inde(%14,2) zemin aktivitesinde yavaşlama mevcuttu. EEG anormalliği ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,418$).

31. 61 örneklemden oluşan kontrol grubunda ve 106 hastadan oluşan çalışma grubunda İNOS gen polimorfizmi çalışıldı. AA genotip sayısı yetersiz($n=6$) olması sebebiyle GA genotiple birlikte değerlendirilerek A allel varlığı analiz edildi($n=37$, %34,9) ve G alleliyle karşılaştırıldı. GG genotipinde 69(%65,1) hasta mevcuttu. GG ve GA genotiplerin dağılımında nöbeti tekrar eden ve etmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,171$). Kontrol ve çalışma grubu arasında da genotip dağılımları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı($p=0,161$). NOS gen polimorfizmleri ile cinsiyet, epilepsi tanısı, nöromotor retardasyon,nöbet sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın sonuçları, acil serviste çalışan klinisyenlere nöbet geçiren pediatrik hastaların izlemi konusunda rehberlik edebilir. Epilepsi tanısı, nöromotor retardasyon, CP, ek hastalık, fokal nöbet, anormal nörolojik muayene, sık nöbet geçirme, politerapi, yüksek trombosit ve MCV değerleri, ilk nöbetin yenidoğan ve ilk 1 yaşta olması acil serviste hasta izleminde nöbet tekrarında risk faktörleri olarak saptandı. Bu hastaların yakın izlemi gerekmektedir. Ek olarak bilindiği üzere febril konvülsiyonların daha selim seyrettiği ve uzun izlem sürelerinin gözden geçirilmesi gerektiği söylenebilir. Nöbet tekrar oranı %27,1 olduğu ve %70'inin ilk 4 saatte tekrar ettiği, ortalama tekrar zamanının 3,7 saat olduğu göz önünde bulundurulursa hastaların acil serviste gereğinden uzun süre izleminin önüne geçilebilir.

Nöbet varlığında ve nöbet tekrarında iNOS gen polimorfizm açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. iNOS gen polimorfizminin epileptik nöbetlerin patofizyolojisine olası katkısı hakkında nihai bir sonuca varmak için daha fazla araştırma gerekecektir.

7.KAYNAKLAR

1. Gultekingil A, Teksam O, Haliloglu G, Yalnizoglu D. Risk factors for seizure recurrence in a pediatric observation unit. Am J Emerg Med. 2019;37(12):2151-4.

2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Bergey GK. Management of a First Seizure. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(1 Epilepsy):38-50.
4. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 11:18-27.
5. ÇALIK M, GÜZELÇİÇEK A, ETHEMOĞLU Ö. Epilepsinin epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics*. 2020;1(1):4-7.
6. Mikati MA, Tchapyjnikov D. Seizures in childhood. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2020:3086-121.
7. SCRIBANO PV, WILEY JFI, PLATT K. Use of an observation unit by a pediatric emergency department for common pediatric illnesses. *Pediatric Emergency Care*. 2001;17(5):321-3.
8. Landau YE, Waisman Y, Shuper A. Management of children with nonfebrile seizures in the emergency department. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(5):439-44.
9. Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, Lund Søråas C, Tallur KK, Stoltenberg C, et al. Short-term Seizure Outcomes in Childhood Epilepsy. *Pediatrics*. 2018;141(6).
10. Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, Boniver C, Frigo AC, Toldo I, et al. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):82-90.
11. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1189-97.
12. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965-72.
13. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*. 2012;33(7):829-37.
14. Mody I, Heinemann U. NMDA receptors of dentate gyrus granule cells participate in synaptic transmission following kindling. *Nature*. 1987;326(6114):701-4.
15. Babb TL, Pretorius J, Kupfer W, Crandall P. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 1989;9(7):2562-74.
16. Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu R. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport*. 1993;4(4):444-6.
17. Ibragic S, Sofic E, Suljic E, Avdagic N, Bajraktarevic A, Tahirovic I. Serum nitric oxide concentrations in patients with multiple sclerosis and patients with epilepsy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;119(1):7-11.
18. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98(2):216-25.
19. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*. 2017;49:46-53.
20. Kilinc YB, Hancı F, Ankaralı H, Ankaralı S, Kabakus N. Risk factors affecting seizure recurrence in childhood epilepsy during short-term follow-up. *Child's Nervous System*. 2021;37(9):2857-63.
21. Platt M, Vicario S, Marx J. Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2010:57.
22. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *Journal of child neurology*. 2004;19(4):271-4.
23. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
24. Forsgren L. Incidence and prevalence. *Epilepsy in children*. 2004;2:21-5.
25. 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(4):676-85.
26. de la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam study. *Epilepsia*. 1996;37(2):141-7.
27. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(4):1061-86, vii.
28. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53.
29. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834-42.
30. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc*. 1951;146(6):529-36.
31. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):154-61.
32. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C, Bouteiller D, Graber D, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *Journal of medical genetics*. 2010;47(6):404-10.
33. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(7):380-90.
34. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Wiley Online Library*; 2010.
35. Caveness W, AM LORENTZ H, Radermecker J. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1964;5:297-306.
36. Kutluay E, Selwa L, Minecan D, Edwards J, Beydoun A. Nonepileptic paroxysmal events in a pediatric population. *Epilepsy & Behavior*. 2010;17(2):272-5.
37. Walters AS. Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders. *Chest*. 2007;131(4):1260-6.
38. Cai S, Hamiwka LD, Wirrell EC. Peri-ictal headache in children: prevalence and character. *Pediatric neurology*. 2008;39(2):91-6.
39. Freeman JM. Less testing is needed in the emergency room after a first afebrile seizure. *Pediatrics*. 2003;111(1):194-6.
40. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55(5):616-23.
41. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task force report for the ilae c ommission of p ediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
42. Harden C, Huff J, Schwartz T, Dubinsky R, Zimmerman R, Weinstein S, et al. Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review) Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69(18):1772-80.
43. Dayan PS, Lillis K, Bennett J, Connors G, Bailey P, Callahan J, et al. Prevalence of and risk factors for intracranial abnormalities in unprovoked seizures. *Pediatrics*. 2015;136(2):e351-e60.
44. Arthur TM, DeGrauw TJ, Johnson CS, Perkins SM, Kalnin A, Austin JK, Dunn DW. Seizure recurrence risk following a first seizure in neurologically normal children. *Epilepsia*. 2008;49(11):1950-4.
45. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F, Testa FM, Levy SR. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain*. 2009;132(10):2785-97.

46. Rincon SP, Blitstein MB, Caruso PA, González RG, Thibert RL, Ratai E-M. The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of pediatric patients with seizures. *Pediatric Neurology*. 2016;58:57-66.
47. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *The Lancet*. 1998;352(9133):1007-11.
48. Sadleir LG, Scheffer IE. Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures. *Archives of neurology*. 2010;67(11):1345-9.
49. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:2-26.
50. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007;48(9):1652-63.
51. Rf C. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: Prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368:222-9.
52. Singh R, Stephens S, Berl M, Chang T, Brown K, Vezina L, Gaillard W. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74(8):636-42.
53. Novak G, Maytal J, Alshansky A, Ascher C. Risk factors for status epilepticus in children with symptomatic epilepsy. *Neurology*. 1997;49(2):533-7.
54. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *The Lancet Neurology*. 2006;5(4):317-22.
55. Shevell M. 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;60:367-80.
56. Pellino G, Faggioli R, Madrassi L, Falsaperla R, Suppiej A. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: a meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. *Epilepsy & Behavior*. 2022;127:108498.
57. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990;85(6):1076-85.
58. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol*. 1999;45(5):618-23.
59. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998;338(7):429-34.
60. Martin ET, Kerin T, Christakis DA, Blume HK, Gospe SM, Jr., Vinje J, et al. Redefining outcome of first seizures by acute illness. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1477-84.
61. Shellhaas RA, Berg AT, Grinspan ZM, Wusthoff CJ, Millichap JJ, Loddenkemper T, et al. Initial Treatment for Nonsyndromic Early-Life Epilepsy: An Unexpected Consensus. *Pediatr Neurol*. 2017;75:73-9.
62. Yıldırım M, Bektaş Ö, Kartal AT, Yeniay Süt N, Teber S. Risk of seizure relapse and long-term outcomes after discontinuation of antiseizure medication in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022;134:108779.
63. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):Cd001902.
64. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*. 1994;35(5):534-45.
65. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8(4):713-9.

66. Peters A, Brouwer O, Geerts A, Arts W, Stroink H, Van Donselaar C. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*. 1998;50(3):724-30.
67. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 1996;97(2):192-7.
68. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology*. 2005;64(6):973-5.
69. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91(2):74-81.
70. Serbina NV, Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:421-52.
71. Gautier EL, Jakubzick C, Randolph GJ. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(10):1412-8.
72. Amin A, Mokhdomi TA, Bukhari S, Wani Z, Chikan NA, Shah BA, et al. Lung cancer cell-derived EDA-containing fibronectin induces an inflammatory response from monocytes and promotes metastatic tumor microenvironment. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2021;122(5):562-76.
73. Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(7):533-44.
74. Leibovich SJ, Polverini PJ, Fong TW, Harlow LA, Koch AE. Production of angiogenic activity by human monocytes requires an L-arginine/nitric oxide-synthase-dependent effector mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(10):4190-4.
75. Kone BC, Kunciewicz T, Zhang W, Yu Z-Y. Protein interactions with nitric oxide synthases: controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003;285(2):F178-F90.
76. Sharma J, Al-Omran A, Parvathy S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2007;15:252-9.
77. Burney S, Caulfield JL, Niles JC, Wishnok JS, Tannenbaum SR. The chemistry of DNA damage from nitric oxide and peroxynitrite. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1999;424(1-2):37-49.
78. Grimm EA, Sikora AG, Ekmekcioglu S. Molecular pathways: inflammation-associated nitric-oxide production as a cancer-supporting redox mechanism and a potential therapeutic target. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(20):5557-63.
79. Re N, Fantacuzzi M, Maccallini C, Paciotti R, Amoroso R. Recent developments of amidine-like compounds as selective NOS inhibitors. *Current Enzyme Inhibition*. 2016;12(1):30-9.
80. Abu-Soud HM, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(22):10769-72.
81. Brenman JE, Chao DS, Gee SH, McGee AW, Craven SE, Santillano DR, et al. Interaction of nitric oxide synthase with the postsynaptic density protein PSD-95 and α 1-syntrophin mediated by PDZ domains. *Cell*. 1996;84(5):757-67.
82. Titheradge MA. Nitric oxide in septic shock. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1999;1411(2-3):437-55.
83. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, Peitzman AB. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Annals of surgery*. 1991;214(5):621.
84. Noronha BT, Li J-M, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Inducible nitric oxide synthase has divergent effects on vascular and metabolic function in obesity. *Diabetes*. 2005;54(4):1082-9.

85. Vannini F, Kashfi K, Nath N. The dual role of iNOS in cancer. *Redox biology*. 2015;6:334-43.
86. Granados-Principal S, Liu Y, Guevara ML, Blanco E, Choi DS, Qian W, et al. Inhibition of iNOS as a novel effective targeted therapy against triple-negative breast cancer. *Breast cancer research*. 2015;17:1-16.
87. Meller S, Dykstra C, Grzybycki D, Murphy S, Gebhart G. The possible role of glia in nociceptive processing and hyperalgesia in the spinal cord of the rat. *Neuropharmacology*. 1994;33(11):1471-8.
88. Yoshida M, Xia Y. Heat shock protein 90 as an endogenous protein enhancer of inducible nitric-oxide synthase. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(38):36953-8.
89. Nomura Y, Kitamura Y. Inducible nitric oxide synthase in glial cells. *Neuroscience Research*. 1993;18(2):103-7.
90. Vannucchi M, Corsani L, Gianfriddo M, Pedata F, Fausone-Pellegrini M. Expression of neuronal and inducible nitric oxide synthase in neuronal and glial cells after transient occlusion of the middle cerebral artery. *Neuroscience*. 2005;136(4):1015-26.
91. Kawase M, Kinouchi H, Kato I, Akabane A, Kondo T, Arai S, et al. Inducible nitric oxide synthase following hypoxia in rat cultured glial cells. *Brain research*. 1996;738(2):319-22.
92. Vodovotz Y, Lucia MS, Flanders KC, Chesler L, Xie Q-W, Smith TW, et al. Inducible nitric oxide synthase in tangle-bearing neurons of patients with Alzheimer's disease. *The Journal of experimental medicine*. 1996;184(4):1425-33.
93. Haas J, Storch-Hagenlocher B, Biessmann A, Wildemann B. Inducible nitric oxide synthase and argininosuccinate synthetase: co-induction in brain tissue of patients with Alzheimer's dementia and following stimulation with β -amyloid 1–42 in vitro. *Neuroscience letters*. 2002;322(2):121-5.
94. Üzümlü G, Akgün-Dar K, Kandil A, Bahçekapılı N, Albeniz I. Similarity of inflammatory response in epileptic seizures and sepsis: does the sensitivity to sepsis in epileptic patients increase? *Critical Care*. 2014;18:1-53.
95. Rehni AK, Singh TG, Kalra R, Singh N. Pharmacological inhibition of inducible nitric oxide synthase attenuates the development of seizures in mice. *Nitric Oxide*. 2009;21(2):120-5.
96. Puttachary S, Sharma S, Verma S, Yang Y, Putra M, Thippeswamy A, et al. 1400W, a highly selective inducible nitric oxide synthase inhibitor is a potential disease modifier in the rat kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*. 2016;93:184-200.
97. Singh R, Ghoshal UC, Misra A, Mittal B. Achalasia is associated with eNOS4a4a, iNOS22GA, and nNOS29TT genotypes: a case-control study. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2015;21(3):380.
98. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders*. 2015;17(2):117-23.
99. Garcia Pierce J, Aronoff S, Del Vecchio M. Systematic review and meta-analysis of seizure recurrence after a first unprovoked seizure in 815 neurologically and developmentally normal children. *Journal of child neurology*. 2017;32(13):1035-9.
100. Ackermann S, Le Roux S, Wilmshurst JM. Epidemiology of children with epilepsy at a tertiary referral centre in South Africa. *Seizure*. 2019;70:82-9.
101. Ünver O, Keskin SP, Uysal S, Ünver A. The epidemiology of epilepsy in children: a report from a Turkish pediatric neurology clinic. *Journal of child neurology*. 2015;30(6):698-702.
102. Maia C, Moreira AR, Lopes T, Martins C. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children☆. *Jornal de Pediatria*. 2017;93:281-6.
103. Ropars J, Sacaze E, Abalea L, Peudenier S, Vic P, Lemoigno L, et al. Early Seizure Recurrence in Children Admitted for Nonfebrile Seizures in the Emergency Department: A Prospective Study. *Neuropediatrics*. 2022;53(06):440-4.
104. Ulusoy E, Ateş ŞU, Çitlenbik H, Öztürk A, Şık N, Arslan G, et al. What is the safe observation period for seizure recurrence in pediatric emergency departments? *Epilepsy & Behavior*. 2023;139:109049.

105. Nordli Jr DR. Infantile seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2002;43:11-6.
106. Winckler MI, Rotta NT. Clinical and electroencephalographic follow-up after a first unprovoked seizure. *Pediatr Neurol*. 2004;30(3):201-6.
107. Maia C, Moreira AR, Lopes T, Martins C. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(3):281-6.
108. Woo S, Nah S, Kim M, Moon J, Han S. Predictors of seizure recurrence in emergency department pediatric patients with first-onset afebrile seizure: A retrospective observational study. *Am J Emerg Med*. 2021;50:316-21.
109. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric neurology*. 2002;27(3):186-91.
110. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*. 1996;37(1):24-30.
111. Karatoprak E, Sözen G, Saltık S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy. *Child's Nervous System*. 2019;35(7):1181-7.
112. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AB, van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. *Dutch study of epilepsy in childhood. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;64(5):595-600.
113. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, Cassinello-García E. Recurrence risk after a first remote symptomatic unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009;51(1):68-73.
114. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2006;10(3):107-13.
115. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatric neurology*. 2001;24(4):276-82.
116. Buono V, Giussani G, Bianchi E, D'Ambrosio V, Coppola A, Bilo L, et al. Epidemiology and familial clustering of pediatric epilepsy in the geographic isolate of Ischia. *Epilepsy research*. 2019;154:86-9.
117. Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(11):610-21.
118. Knudsen F. Febrile convulsions, treatment and prognosis. *Ugeskrift for Laeger*. 2001;163(8):1098-102.
119. Aydınli N, Çalış M, Özmen M, Apak S. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in a child neurology unit. *Brain and Development*. 1996;18(3):192-6.
120. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia*. 1989;30(1):94-106.
121. Hirtz DG, Ellenberg JH, Nelson KB. The risk of recurrence of nonfebrile seizures in children. *Neurology*. 1984;34(5):637-.
122. Sogawa Y, Maytal J. Emergency department admission of children with unprovoked seizure: recurrence within 24 hours. *Pediatr Neurol*. 2006;35(2):98-101.
123. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2010.
124. Freitag CM, May TW, Pfäfflin M, König S, Rating D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*. 2001;42(8):979-85.
125. Aziz H, Ali S, Frances P, Khan M, Hasan K. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia*. 1994;35(5):950-8.
126. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist Hs, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatrica*. 1993;82(1):60-5.
127. Beilmann A, Napa A, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia*. 1999;40(7):1011-9.
128. Arts WF, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: the clinical–epidemiological evidence. *European journal of paediatric neurology*. 2009;13(2):93-101.
129. Maytal J, Krauss JM, Novak G, Nagelberg J, Patel M. The role of brain computed tomography in evaluating children with new onset of seizures in the emergency department. *Epilepsia*. 2000;41(8):950-4.

130. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology*. 1996;47(1):26-32.
131. Holmes GL. How to evaluate the patient after a first seizure. *Postgraduate medicine*. 1988;83(2):199-209.
132. Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, Patel AA, Pinto A, Ramachandran M, et al. Diagnostic and therapeutic management of a first unprovoked seizure in children and adolescents with a focus on the revised diagnostic criteria for epilepsy. *Journal of child neurology*. 2017;32(8):774-88.
133. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review):[RETIRED] report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007;69(21):1996-2007.
134. Kanjaksha Ghosh KG. Non haematological effects of iron deficiency-a perspective. 2006.
135. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015;4:180-3.
136. Shin E-J, Jeong JH, Chung YH, Kim W-K, Ko K-H, Bach J-H, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochemistry international*. 2011;59(2):122-37.
137. Arhan E, Serdaroglu A, Ozturk B, Ozturk HS, Ozcelik A, Kurt N, et al. Effects of epilepsy and antiepileptic drugs on nitric oxide, lipid peroxidation and xanthine oxidase system in children with idiopathic epilepsy. *Seizure*. 2011;20(2):138-42.
138. de Vasconcelos AP, Marescaux C, Nehlig A. Age-dependent regulation of seizure activity by nitric oxide in the developing rat. *Developmental brain research*. 1998;107(2):315-9.
139. Rundfeldt C, Koch R, Richter A, Mevissen M, Gerecke U, Löscher W. Dose-dependent anticonvulsant and proconvulsant effects of nitric oxide synthase inhibitors on seizure threshold in a cortical stimulation model in rats. *European journal of pharmacology*. 1995;274(1-3):73-81.
140. Royes LFF, Figuera MR, Furian AF, Oliveira MS, Fiorenza NG, Petry JC, et al. The role of nitric oxide on the convulsive behavior and oxidative stress induced by methylmalonate: an electroencephalographic and neurochemical study. *Epilepsy research*. 2007;73(3):228-37.
141. Verrotti A, Scardapane A, Franzoni E, Manco R, Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy research*. 2008;78(2-3):171-7.