



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

WEST SENDROMLU HASTALARDA ACTH VE
VİGABATRİN'İN TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet TURAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cengiz DİLBER

KAHRAMANMARAŞ 2023



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

WEST SENDROMLU HASTALARDA ACTH VE
VİGABATRİN'İN TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet TURAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cengiz DİLBER

KAHRAMANMARAŞ 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin en zorlu aşaması olan tez süresince bana yol gösteren, aynı zamanda eğitimimde büyük katkısı olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Cengiz DİLBER' e,

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN başta olmak üzere, uzmanlık eğitimime katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Fatih TEMİZ, Prof. Dr. Can ACIPAYAM ve Doç. Dr. Şükrü GÜNGÖR' e,

Zorlu bir süreç olan uzmanlık eğitiminde destekleri olan başta Çocuk Nöroloji yan dal asistanı Dr. Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK, Dr. Burak BAL, Dr. Mehmet ERGÜN, Dr. Sevdener YÖNDER, Dr. F. Hazal TOPÇUOĞLU, Sefa GÜLEÇ olmak üzere tüm asistan, hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hekimlik eğitim hayatımda büyük katkıları olan, bugünlere gelmemde emeklerini esirgemeyen başta annem Selvi TURAN ve babam Casim TURAN olmak üzere tüm aileme, biricik eşim Sümeyye TURAN' a ve canım oğlum Yusuf Arel'e teşekkürlerimi sunarım.

Kahramanmaraş, Ekim/2023

Dr. Mehmet TURAN

WEST SENDROMLU HASTALARDA ACTH VE VİGABATRİN'İN TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet TURAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2023

ÖZET

Amaç: West sendromu (WS) yaşamın ilk iki yılında görülen yaşa bağımlı bir epileptik ensefalopati tablosudur. Patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Herkes tarafından kabul edilen standart bir tedavi şeması henüz yoktur. Bu çalışmada WS'li hastaların demografik ve klinik bulgular, nöroradyolojik ve EEG görüntüleme bulguları, etiyolojileri, uygulanan ACTH ve Vigabatrin (VGB) tedavileri, tedaviye klinik yanıtlarının ve tedavi sonrası EEG yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda 2020- 2023 yılları arasında WS tanısı alıp ACTH veya VGB tedavisi alan 56 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada veriler dosya ve arşiv taraması yapılarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya 34 erkek (%60,7) ve 22 kız (%39,3) olmak üzere toplam 56 hasta dahil edildi. Hastalardan 30'u ACTH, 26'sı VGB alıyordu. Grubun başvuru yaşı ortalama 5 (4-8) ay [median (%25-75)], 26'sının (%46,4) şikayet başlama yaşı 4-6 ay arasındaydı. Spazm öncesi gelişim geriliği %82,1 olguda saptandı. Tedavi öncesinde en sık gözlenen interiktal EEG bulgusu hipsaritmi (%55,4) ve modifiye hipsaritmi (%39,3) idi. Hastaların %82'sinde patolojik kranial görüntüleme bulgularına rastlandı. 47 (%83) hasta semptomatik WS, 9 (%17) hasta ise kriptojenik WS olarak değerlendirildi.

En sık etiyolojik nedenleri, yapısal beyin anomalileri (%33,9), hipoksi (%19,6) ve genetik nedenler (%21,4) oluşturdu. ACTH tedavisi alan hastaların %80'inde klinik yanıt alınırken; %83'ünde EEG yanıtı alındı. VGB tedavisi alan hastaların ise %69,2 sinde klinik yanıt alınırken yine aynı şekilde %69,2'sinde de EEG yanıtı alındı.

Sonuç: WS, dünya çapında ve ülkemizde ciddi nörolojik sekellere, dirençli nöbetlere, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, yaa bağlı ciddi bir ensefalopatidir. Günümüzde herkes tarafından kabul edilen standart bir tedavisi bulunmamaktadır. Bizim alışmamızda ACTH'ın VGB'e kıyasla gerek klinik düzelmede gerekse de elektrofizyolojik düzelmede yüzdesel anlamda daha başarılı olsa da iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak WS'nin patofizyolojisine açıklık getirecek, standart tedavi modellerinin oluşturulabileceği, iyi planlanmış ve daha fazla hasta grubuyla yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler : West sendromu, ACTH, Vigabatrin
Sayfa Adedi : 72
Danışman : Prof. Dr. Cengiz DİLBER

EVALUATION OF THE TREATMENT EFFECTS OF ACTH AND VIGABATRIN IN PATIENTS WITH WEST SYNDROME

(Speciality Thesis in Medicine)

Mehmet TURAN, MD.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY

2023

ABSTRACT

Aim: West syndrome (WS) is an age-dependent epileptic encephalopathy specific to the first two years of life. Its pathophysiology is still not fully explained. There is no standard treatment scheme accepted by everyone. This study aimed to evaluate the demographic and clinical characteristics, EEG and neuroradiological imaging findings, etiologies, ACTH and Vigabatrin (VGB) treatments administered, clinical responses to treatment, and post-treatment EEG responses of patients with West syndrome.

Materials and Methods: Our study included 56 patients who were diagnosed with West Syndrome and received ACTH or VGB treatment between 2020 and 2023 at Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Child Neurology. In this retrospective study, data was obtained by scanning files.

Results: A total of 56 patients, 34 boys (60.7%) and 22 girls (39.3%), were included in the study. 30 of the patients were taking ACTH and 26 were taking VGB. The average age at presentation of the group was 5 (4-8) months [median (25-75%)], and the age at which 26 of them (46.4%) started complaining was between 4-6 months. Developmental retardation before spasm was detected in 82.1% of the cases. The most frequently observed interictal EEG findings before treatment were hypsarrhythmia (55.4%) and modified hypsarrhythmia (39.3%). Abnormal cranial imaging findings were found in 82% of the cases. 47 (83%) cases were evaluated as symptomatic and 9 (17%) cases as cryptogenic infantile spasm.

The most common etiological causes were structural brain anomalies (33.9%), hypoxia (19.6%) and genetic causes (21.4%). While clinical response was obtained in 80% of patients receiving ACTH treatment; EEG response was obtained in 83%. While

clinical response was obtained in 69.2% of the patients receiving VGB treatment, EEG response was also obtained in the same 69.2%.

Conclusion: WS is an important age-related encephalopathy with serious neurological sequelae, resistant seizures, and high morbidity and mortality all over the world and in our country. Today, there is no standard treatment scheme accepted by everyone. In our study, although ACTH was more successful in terms of percentage in both clinical improvement and electrophysiological improvement compared to VGB, no statistically significant difference was found between the two drugs. As a result, it is thought that there is a need for well-planned clinical and laboratory studies with a larger number of patients that will clarify the pathophysiology of WS and create standard treatment models.

Key Words : West syndrome, ACTH, Vigabatrin

Page Number : 72

Advisor : Prof. Dr. Cengiz DİLBER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlama ve Tarihçesi	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Klinik Bulgular.....	3
2.3.1. Spazmların tanımlanması	3
2.3.2. Spontan remisyon	5
2.3.3. Spazmların diğer nöbet tipleri ile birlikteliği	5
2.4. EEG Bulguları	6
2.4.1. İnteriktal bulgular	6
2.4.2. İktal bulgular	7
2.5. Patofizyoloji	8
2.6. Tanı.....	10
2.7. Sınıflama	11
2.8. Ayırıcı Tanı	13
2.8.1. West Sendromu ile ilişkili epileptik sendromlar	14
2.9. Tedavi.....	15
2.10. Prognoz ve Mortalite	18
3. MATERYAL VE METOD.....	20

3.1. Etik Kurul Onayı	20
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme, Dışlama Kriterleri ve Hasta Değerlendirmesi	20
3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	23
4.2. Hastaların Nöbet Tipleri, Fizik Muayene ve EEG Bulguları	23
4.3. Prenatal Özellikler	24
4.4. Natal Özellikler	26
4.5. Post Natal Özellikler	26
4.6. Soygeçmiş Özellik.....	27
4.7. Etiyolojik Özellikler	28
4.8. Manyetik Rezonans Bulguları	30
4.9. Hastaların Tedavi ile İlgili Özellikleri.....	31
4.10. Genetik Araştırma Sonuçları	32
4.11. Yan Etki.....	33
4.12. Kız ve Erkek Hastaların Karşılaştırılması	33
4.13. Etiyolojiye Göre Nöbet Sayısı Grupları	34
4.14. Tedavi Gruplarına Göre Klinik Yanıt	34
4.15. Tedavi Gruplarına Göre EEG Yanıt	36
4.16. Semptomatik Olanlarda Klinik Yanıt.....	37
4.17. Kriptojenik Olanlarda Klinik Yanıt.....	38
4.18. Tedavi Grupları ile Relaps Arasındaki İlişki.....	40
4.19. Tedavi Grupları ile Nöromotor Gelişimde Olumlu Değişiklikler ve Etrafa İlgide Artış Arasındaki İlişki	40
4.20. Tedavi Gruplarına Göre Başvuru ve Tedaviye Başlama Arasında Geçen Süre	41
5. TARTIŞMA	42

6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR	51
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	60
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	61



KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AEİ	: Antiepileptik İlaç
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
C/S	: Sezaryen Seksiyo
CRF	: Corticotropin Releasing Factor
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon
EEG	: Elektroensefalografi
EİEE	: Erken İnfanıl Epileptik Ensefalopati
EME	: Erken Miyoklonik Ensefalopati
İS	: İnfanıl Spazm
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NREM	: Hızlı Göz Hareketleri Olmayan (Non-Rapid Eye Movement)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
REM	: Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movement)
SGA	: Small For Gestational Age
SP	: Serebral Palsi
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (Single Photon Emission Computed Tomography)
TORCH	: Toksoplazma-Rubella-Sitomegalovirüs-Herpes virüs
USG	: Ultrasonografi
VGB	: Vigabatrin
WS	: West sendromu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

West sendromu (WS), spazm tipi nöbetler, psikomotor gelişimde yavaşlama veya gerileme ve elektroensefalografide (EEG) hipsaritmi bulgusu ile karakterize, infantil dönem epileptik ensefalopati sendromlarından biridir (1). WS çocuklarda görülen tüm epilepsilerin yaklaşık %2'sini oluşturur. On bin çocukta 1,5-3,5 sıklıkta görülür. Epileptik spazmlar fleksör, ekstansör ya da her ikisinin görüldüğü mikst tipte olabilir ve spazm sayısı günde çok sayıda olabilmektedir. Klasik epilepsi tedavisine yanıtı ve uzun dönem prognozu genellikle iyi değildir. Spazmlar zamanla düzelse de çoğu hastada WS'nin yerini diğer dirençli epilepsi sendromları almaktadır (2, 3).

1841 yılında ilk kez Dr. William J West tarafından tanımlanmış olmasına rağmen sınıflandırması, etiopatogenezi ve tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Bunun temel nedenlerinden biri altta yatan birçok hastalığın WS 'ye neden olabilmesidir. Altta yatan bir patolojinin belirlenebildiği, semptomatik WS olarak tanımlanan hastalık grubu tüm vakaların %60 ile %70'ini oluşturur (4). WS'li hastaların etiolojisinin %50'sinde yapısal beyin anomalileri; MSS enfeksiyonları, hipoksi, tuberoskleroz, metabolik hastalıklar ve genetik hastalıklar saptanmıştır (5). Tanımlanabilir bir etiyolojik nedeni olmayan ve nöbet başlangıcına kadar genellikle psikomotor gelişimi normal olan hastalar kriptojenik WS olarak adlandırılır ve WS vakalarının %10 ile %40'ını oluşturur. (3) . Son zamanlarda, genetik, metabolik ve görüntüleme olanaklarının artmasıyla çok daha fazla hastada etiyolojik neden saptanmaktadır. Tedavide hedef spazmların durması, EEG bulgularının düzelmesi ve nöromotor gelişimin düzeltilmesidir (5; 6). Tedavide ilk tercih olarak Sentetik adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve vigabatrin (VGB) önerilmektedir. Yağ oranı yüksek, karbonhidrat oranı düşük ketojenik diyet, dirençli epilepsisi olan hastalar için umut verici bir tedavi seçeneğidir (7).

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda 2020-2023 yılları arasında WS tanısı alıp tedavi olarak ACTH veya Vigabatrin başlanan hastaların tedavi yanıtı, spazm sıklığındaki değişimler, EEG yanıtları ve relaps oranları incelenerek, WS tedavisinde ACTH ve VGB tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlama ve Tarihçesi

West Sendromu, infantil spazm sendromu, epileptik spazm ve infantil spazm (WS, ISS, ES ve IS) birbirlerinin yerine kullanılabilen tanımlardır. WS genellikle infant dönemde görülen spazmlar, EEG’de hipsaritmi bulgusu ve hastaların büyük bir kısmında izlenen nörogelişimsel gerileme ile seyreden ciddi bir epileptik ensefalopatidir (8, 9, 5).

1841 yılında ilk kez genel tıp hekimi olan Dr. William J West tarafından dört aylık çocuğunda WS için spesifik olan spazmları tanımlamıştır. Ancak yaklaşık 110 yıl sonra Gibbs ve Gibbs WS’nin EEG bulgusu olan hipsaritmiyi tanımlamıştır. Gastaut, infantil spazmların ana konu olduğu ve kendi organize ettiği ve 9. Marseille toplantısında infantil spazmlar için West Sendromunun isim olarak kullanılmasını önermiştir (10; 11; 12). WS’nin tedavisinde uzun yıllar bir başarı sağlanamamıştır. 1958’de Sorel ve Dusaucy-Bauleye, adrenokortikotropik hormon (ACTH) verilmesiyle nöbetlerin sonlandığını ve hipsaritmi paterninin kaybolduğunu bildirmişlerdir (13). Tedavinin bu yeni yaklaşımı büyük umutlar doğurmasına rağmen bir müddet sonra, ACTH’n tüm hastalarda aynı tedavi başarısını sağlayamadığı izlenmiştir.

1970’li yıllarda ise uzun süreli poligrafik video monitörizasyonunun gelişmesiyle WS’nin klinik ve EEG özellikleri daha iyi anlaşılmıştır (14).

2.2. Epidemiyoloji

WS görülme sıklığı literatürde 1000 canlı doğumda 0.05-0.6 olarak bildirilmiştir. Ortalama insidans 2-5/10000’dir. Karakteristik olarak yaşa özel sendromdur. Spazmlar genellikle 1 yaş altında başlar ve 4 ile 7. aylarda pik yapar, fakat geç başlayan vakalar da bildirilmiştir. Erkeklerde kızlara göre prevelansı yüksektir (15; 16).

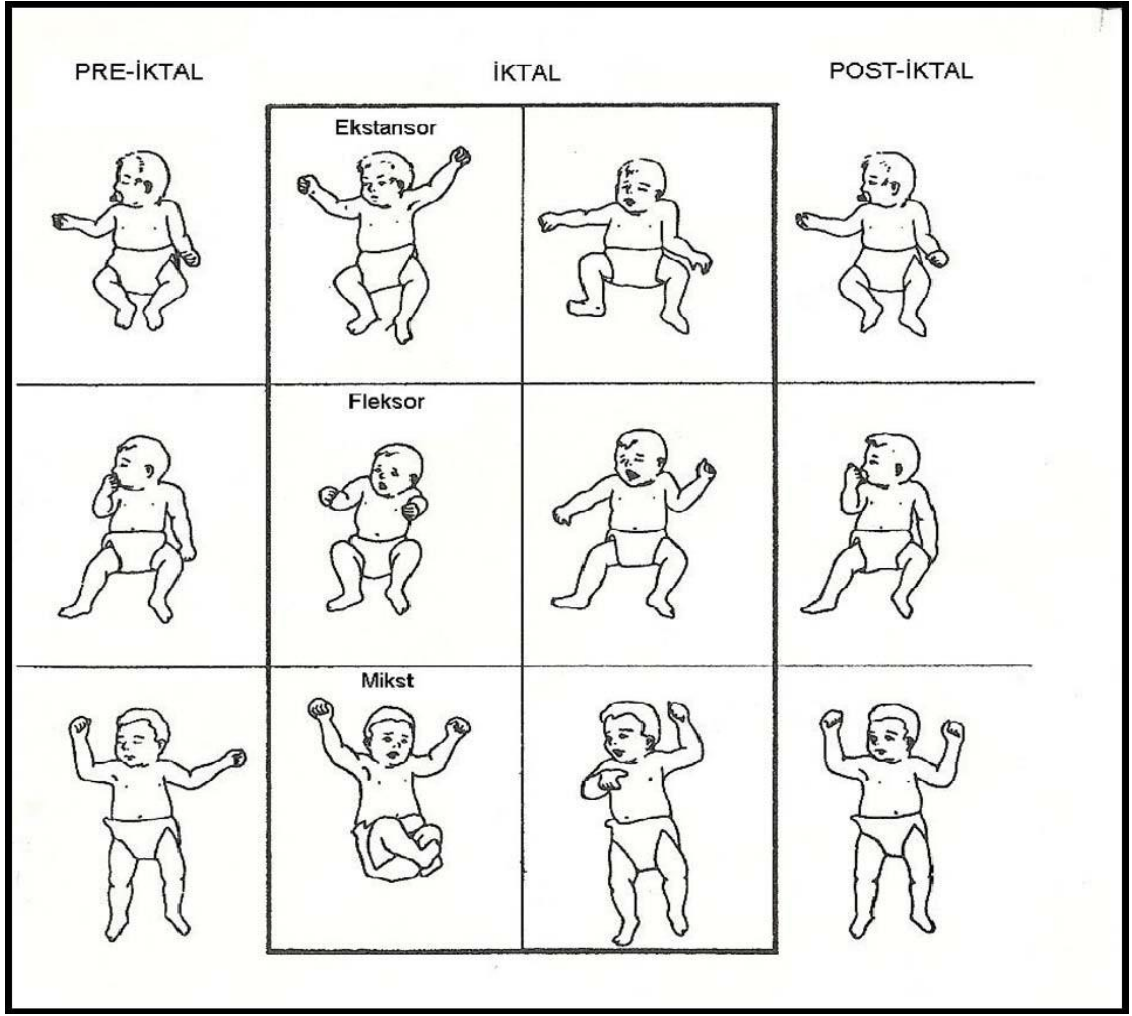
Hastalığın ailesel özelliği ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. WS için pozitif aile öyküsü % 0-7 arasında değişiklik gösterirken, herhangi bir tipte epilepsi için pozitif aile öyküsü % 0-33 arasından bildirilmiştir (14).

2.3. Klinik Bulgular

2.3.1. Spazmların tanımlanması

WS 'de spazmlar genellikle boyun ve ekstremitte kaslarında kısa süren, iki taraflı simetrik kasılmalar şeklindedir. Spazmlardaki kas kasılmaları genellikle 2 saniyeden kısa süren fazık bir kasılma ve ardından 10 saniyeye kadar sürebilen daha az yoğun bir tonik kasılmadan oluşur. Nöbetin tipini, daha fazla etkilenen fleksör veya ekstansör kas grupları ve dağılımları belirlemektedir (14). Vücudun nöbet sırasındaki pozisyonu da (yatma ve oturma gibi) sıklıkla spazmların tipini etkilemektedir. Spazmların şiddeti rektus abdominisin minimal kasılmasından, tüm fleksör kasların kuvvetli kasılmasına (sustalı çakı tarzı nöbet) kadar değişkenlik gösterebilmektedir.

Spazmlar etkilenen kas grubuna göre fleksör, ekstansör ve mikst tip olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Şekil 1). Kellaway ve ark. ları (17) WS'li olguların kayıt alınan poligrafik video monitorizasyonlarında en çok mikst tip spazmların görüldüğünü ve sonrasında sırasıyla fleksör, ekstansör spazmların eşlik ettiğini tespit etmişlerdir. Nadiren de olsa asimetrik spazmların da görülebildiği bildirilmiştir. Motor spazmların bağımsız olarak veya hemen arkasından ortaya çıkabilen “arrest fenomen” olarak isimlendirilen tepkinin olmadığı dönemler de görülebilir. WS'li hastaların pek çoğunda birden fazla nöbet tipi vardır (14).



Şekil 1: West Sendromlu Hastalarda Spazm Özellikleri (18)

Spazmlara birçok otonomik bozukluklar (solukluk, kızarma, terleme, taşikardi, bradikardi), çeşitli sesler çıkarma (gülme, ağlama, homurdanma) ağız ve dil hareketleri, solunumsal bulgular ve gözle ilgili çeşitli bulgular eşlik edebilmektedir (14).

WS'li hastaların yirmi dört saatlik izlemlerinde spazm sayılarında değişiklik gözlemlendiği gibi birkaç taneden birkaç yüz taneye kadar olabildiği de görülmüştür. Aynı hastada yapılan monitörizasyon çalışmalarında spazm sıklığındaki değişkenliğin ardışık yirmi dört saatlik takiplerde az iken, iki haftalık monitörizasyonda ise çok değişken bulunduğu tespit edilmiştir (17,19). Gece ve gündüz spazm sayıları benzerlik gösterirken, spazmların yalnızca % 3'ü tam uyku sırasında görülmektedir. Uykudan uyanma ya da uykuya geçişin hemen ardından spazmlar daha sık görülür (20). Beslenme veya fotik stimülasyon ile spazmlar aktive olmazken yüksek ses veya dokunmayla bazen aktivasyon görülmektedir.

Nöbetler izole olarak görülse de çoğunlukla küme şeklinde görülürler. WS'de nöbetlerin küme şeklinde görülme sıklığı %47-84 oranında bildirilmiştir (14).

2.3.2. Spontan remisyon

WS'li olgulardaki spontan remisyon halen net bir şekilde açıklanamamıştır. Jeavons ve arkadaşlarının WS tanılı 150 hastanın uzun dönem prognozlarını değerlendikleri çalışmada %28 hastada 1 yaşında , %49 hastada 2 yaşında, %65 hastada 3 yaşında ve %74 hastada ise 4 yaşında spazmların sona erdiğini bildirmişlerdir (21). Ancak bu hastaların bazılarında tedavi olarak steroid kullanılmıştır. Sonrasında Hrachovy ve ark. yaptıkları çalışmada steroid kullanmayan WS'li hastalar değerlendirilmiş ve spazmlar başlangıcından 1 ay sonra spazm sayılarında azalma ve hipsaritmi paterninde düzelmenin olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada 1 yıl içinde olguların %25'inde spontan remisyon olduğu bildirilmiştir (22).

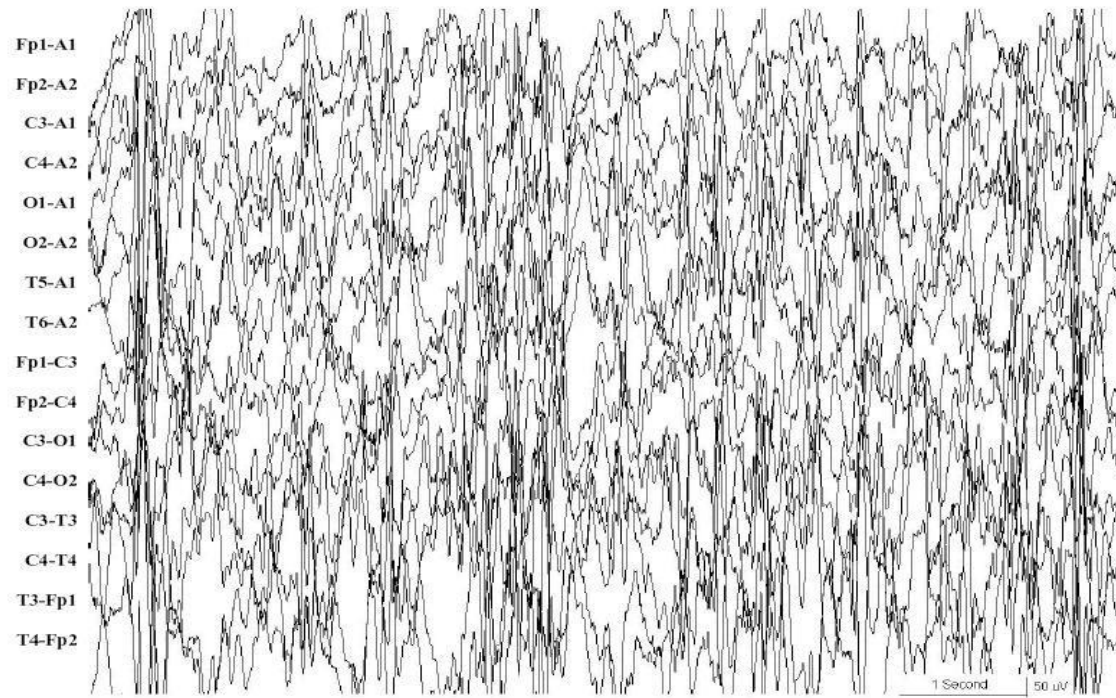
2.3.3. Spazmların diğer nöbet tipleri ile birlikteliği

WS hastalarında, spazmlara eşlik eden jeneralize veya fokal başlangıçlı diğer motor nöbetler spazmlardan önce, spazm sırasında veya spazmlar bittikten sonra görülebilmektedir. WS'li olgularda izlenebilen fokal epileptik deşarjların, spazmların subkortikal yapılardan kaynaklandığı hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. (14). Spazmlara bazen tonik nöbetlerle birlikte olabilmektedir. Birbirine EEG ve klinik özellikleri olarak benzerlik gösteren iki nöbet türünü birbirinden ayırmak çoğu zaman zor olmaktadır. Spazmlar ve tonik nöbetler arasındaki benzerlikler bu iki nöbet tipinin benzer mekanizmalardan ve aynı beyin bölgesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Tonik nöbetlerin spazmlara göre uzun sürmesi ve spazmların başlangıç kısmında görülen yoğun fazık kısmın tonik nöbetlerde bulunmaması bu iki nöbeti birbirinden ayırmaktadır (14).

2.4. EEG Bulguları

2.4.1. İnteriktal bulgular

EEG çoğu zaman anormaldir. WS'de en çok görülen interiktal EEG bulgusu hipsaritmidir. 1952'de ilk defa Gibbs ve ark. tarafından "süre ve lokalizasyonu anlık farklılık gösteren, bazen multifokal, bazen fokal, rastgele yüksek voltajlı yavaş dalga ve dikenler" olarak adlandırılmıştır (14).



Şekil 2: 6 Aylık Bir WS Tanılı Hastanın Hipsaritmi Paterninin Görüldüğü Dijital Kayıt (14).

WS'nin tipik EEG bulgusu olan hipsaritmi genellikle hastalığın erken dönemlerinde ve 1 yaş altında görülmektedir. Bu tipik paternin WS'li hastaların % 7-75 inde görüldüğü bildirilmiştir. Bu paternin modifikasyonları ve varyasyonları birçok WS'li olguda görülebilir (23-26).

WS'li hastaların %33-40'ında EEG'de tipik hipsaritmi paterni görülmeyebilir. 1984'te 67 West sendromlu hastayla yapılan uzun süreli EEG video monitorizasyon çalışmasında hipsaritmi paterninin 5 farklı varyasyonunu bildirilmiştir. Bu

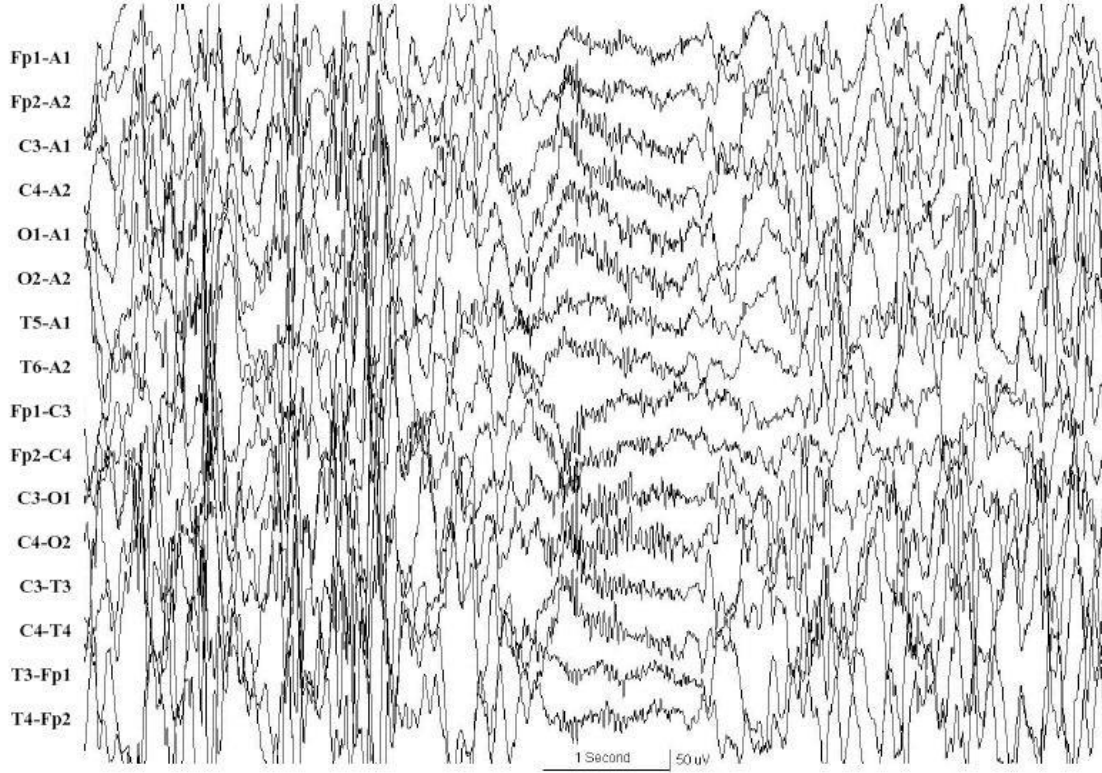
varyasyonlar; artmış interhemisferik senkronizasyon ile birlikte hipsaritmi, hipsaritmi ile beraber anormal deşarjın kaynaklandığı sabit odak, yüksek voltaj içeren hipsaritmi, yavaş dalga aktivitesi ve çok az diken veya keskin dalga aktivitesi, asimetrik hipsaritmi, ve hipsaritmi ile beraber jeneralize, bölgesel ya da lokalize voltaj atenuasyonu ile seyreden supresyon-börs varyantı olarak sıralanabilir. Aynı çalışmada ayrıca hipsaritmi de gün boyunca geçici değişikliklerin de saptandığı bildirilmiştir (27).

Hipsaritmik patern en net şekilde NREM (Non-Rapid Eye Movement) uykunu evresinde görülmektedir. Uykunun NREM evresinde multifokal diken ve keskin dalga deşarjları bir araya gelme eğilimi yüksektir ve zemin aktivitesinde periyodik bir görünüm kazanmasına neden olmaktadır (27, 28). Ayrıca NREM uykusu evresinde atenuasyon periyodları çok sık izlenmektedir. Hipsaritmi bulgusu uykunun REM (Rapid Eye Movement) evresinde en az belirgin olabildiği gibi bazen tamamen de kaybolur. REM uykusunda zemin aktivitesi normal görünür (29). Uykudan uyanma esnasında çoğu zaman hipsaritmik aktivitede azalma ya da kaybolma görülebilir. Ayrıca spazmlar sırasında da hipsaritmi bulgusunda azalma veya tamamen kaybolma görülmekte, spazmlar bittikten sonra hipsaritmik patern tekrardan ortaya çıkmaktadır (17).

Hipsaritmi ve varyantları birçok WS'li olguda görülse de çok sayıda farklı interiktal paterne de rastlanabilir. EEG deki bu paternler izole ya da kombinasyonlar şeklinde olabilir. Çok az sayıdaki hastada ise zemin ritminde normal aktivitesi izlenmektedir (30, 13).

2.4.2. İktal bulgular

WS'de farklı iktal EEG bulguları tanımlanmıştır. Transient jeneralize yavaş dalgalar, geçici keskin ve yavaş dalgalar ve baskılanma periyodları tek başına veya hızlı aktivitelerle beraber olabilir. EEG bulguları tek başına ya da farklı kombinasyonlarla beraber olabilir. WS'de en sık görülmekte olan iktal EEG bulgusu jeneralize yavaş-dalga transienti ve sonrasında zemin aktivitesinde ortaya çıkan tüm bölgelerdeki ani atenuasyondur. Nöbet sırasında EEG değişikliklerinin süresi 1 saniyeden az ya da 1 dakikadan fazla görülebilir; uzun periyotları "arrest fenomeni" takip eder. Jeneralize voltaj supresyon epizotları spazmların olmadığı dönemde de ortaya çıkabilmektedir. İktal EEG bulguları ile nöbet türleri arasında çoğunlukla bir ilişki yoktur, ancak asimetrik bir EEG bulgusu sıklıkla lateralize veya beyinin fokal lezyonlarıyla ilişkilendirilmektedir (31, 32).



Şekil 3: 6 Aylık Bir West Sendromlu Hastada İktal EEG Kaydı. Hızlı Aktivitenin Süperimpoze Olduğu Voltaj Atenüasyon Periyodu (14).

2.5. Patofizyoloji

WS'nin patofizyolojisi henüz net olarak anlaşılabilmiş değildir. Son yıllarda WS'nin patofizyolojisinin araştırılması, güncel tedavilerin test edilmesinde kullanılacak uygun hayvan modellerinin geliştirilmesinde ümit verici gelişmeler yaşanmaktadır. WS'nin etiyolojisinde genetik nedenler (Aristaless-related homebox (ARX) mutasyonu ve Down sendromu gibi) ve edinsel nedenler dahil olmak üzere yeni hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır. Multifaktöriyel ve katastrofik özellik gösteren WS'nin patofizyolojisi ve tedavisinin net olarak anlaşılmasına hayvan modellerinde yapılacak çalışmaların katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (33).

Epileptik spazmların ve EEG'deki hipsaritmi paterninin patofizyolojisinin beyin sapından kaynakladığı düşünülmektedir (29; 34). WS'nin patofizyolojik modeli üzerine yapılan çalışmalar, beyin sapının uyku döngüsünü düzenleyen monoaminerjik ve kolinerjik bölgelerindeki işlev bozukluklarının infantil spazm ve hipsaritmi paterninin oluşmasında rol oynayabileceğini öne sürülmektedir (29, 35). Bu modele göre klinik spazmların spinal refleksleri düzenleyen desendan beyin sapı yollarının fazik

etkileşimden kaynaklandığı, EEG’de hipsaritmi paterninin ve kognitif disfonksiyonun da beyin sapının serebral kortekse uzanan asendan yolların aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Birçok araştırmacı ise, monoaminerjik nörotransmitter sistemdeki bozukluğun epileptik spazmların ortaya çıkmasından sorumlu olabileceğini savunmuşlardır (36, 37). WS’nin tedavisinde kullanılan ACTH ve Kortikosteroid gibi ilaçların beyin sapı hipotezi ile uyumlu şekilde santral serotonerjik aktiviteyi baskılayarak etkili oldukları öne sürülmüştür (38; 39). Uykuyu düzenleyen beyin sapındaki sistemler birçok bölgeden uyarı aldığından beyin sapı hipotezinin bazı kısıtlılıkları bulunduğu düşünülmektedir (14).

Sonraki yıllarda Chugani ve ark. (40) beyin sapı hipotezini genişletti. Öncelikle pozitron emisyon tomografisi (PET) tarama çalışmalarına dayanarak, WS hastalarında gözlenen beyin sapı fonksiyon bozukluğunun beyin sapı ve anormal fokal veya diffüz kortikal yapılardan kaynaklandığı varsayılmıştır. Chugani ve ark. hipotezine göre, kortikal anormallik beyin sapı fonksiyonunu etkiler ve ortaya çıkan anormal deşarjlar kaudal ve rostral olarak yayılarak hipsaritmik EEG paternine ve klinik nöbetlere neden olur. İnfanıl spazmlara parsiyel nöbetlerin de eşlik edebilmesi bu hipotezi destekler niteliktedir. Aynı zamanda lokalize kortikal lezyona bağlı gelişen WS’li olguda fokal kortikal lezyonun rezeksiyonu sonrası spazmların ve EEG bulgularının düzelmesi de bu modeli desteklemiştir (41, 42).

WS’nin patofizyolojisinde diğer bir hipotez de immün sistem bozukluklarıyla ilgilidir. Hastaların kontrol gruba göre periferik kanda T ve B lenfosit hücrelerinin artması, anormal lökosit antikor çalışmaları bu hipotezin temelini oluşturmuştur. Hastaların beyin dokularına karşı oluşan antikorların serumlarında bulunması bu hipotezi desteklemiştir (14, 43, 44).

Ayrıca pek çok metabolik ve biyokimyasal bozukluğun da WS ile ilişkili bulunduğu olgular bildirilmiştir. Bunlar GABA, glutamat gibi aminoasitler ile nöropeptidin ve pridoksin metabolik yolları ile ilgili bozukluklar olabilir (14).

WS ile ilişkili birçok genetik kökenli bozukluklar da saptanmıştır. WS’li hastaların birkismında X kromozomunun Xp22 bölgesinin ARX geninde mutasyonlar saptanmıştır (45). Pirüvat dehidrogenaz enzim eksikliği, Aicardi sendromu, inkontinentia pigmenti tip 1 tanılı hastalarda benzer bölgelerde anomaliler saptanmıştır.

Diğer farklı bir anormallikte ARX genindeki mutasyonlara benzer fenotip özellik gösteren CDKL5 proteininde saptanmıştır.

2.6. Tanı

WS'nin tanısında detaylı klinik öykü ve ayrıntılı bir şekilde yapılmış fizik ve nörolojik muayene önemlidir. Bu hastalar için nörokutanöz hastalıklar için dermatolojik muayene önerilmektedir. EEG tanının doğrulanmasında kullanılmaktadır. Eğer EEG'de WS için tipik olan hipsaritmi saptanmaz ise veya EEG paternleri görülmez ise uzun süreli video-EEG önerilmektedir. Rutin laboratuvar çalışmalarından tam kan sayımı, glukoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, serum fosfor, magnezyum, kalsiyum düzeyleri ve tam idrar tetkiki hastaların tümüne yapılmalıdır. Beyin anomalilerini göstermek için tercihen beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) olmak üzere nörogörüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %70-80' inin beyin MRG'sinde anormallik bulunmaktadır. ACTH veya Kortikosteroid verilecek hastalara tedaviye başlanmadan önce nörogörüntüleme çalışmalarının yapılması önerilir. Çünkü bu ilaçlar BOS alanının genişlemesine neden olur ve bu da mevcut beyin atrofisi ile karıştırılabilir. Araştırmalarla etiyolojik neden saptanmayan hastalarda serum laktat, plazma amonyak, pirüvat, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, biyotinidaz tetkikleri ve detaylı genetik araştırma çalışılmalıdır.

WS'li olguların %60'a yakınında etiyolojiyle ilişkili perinatal, prenatal postnatal bir risk faktörü bulunurken hastaların %40'ında etiyolojik faktör bulunmamaktadır. Nörodiagnostik ve genetik araştırma yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde tanı konulan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Yaklaşık 200 den fazla klinik durum WS ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar; hipoksik iskemi, prematürite, intrauterin enfeksiyonlar, serebral disgenezi, genetik hastalıklar, travmatik doğum, hipoksik iskemik ensefalopati gibi perinatal faktörler, metabolik bozukluklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, kernikterus, kafa travması, intrakranial kanama ve hipoksik iskemi gibi postnatal risk faktörleri olabilir. Hastaların %80'ine yakınında motor ve mental gerilik saptanmaktadır (13).

Aşılama ile WS gelişimi arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Aşılama sonrası çocukluk çağı nöbetlerine dair birçok rapor olmasına rağmen en dikkate değer olanı boğmaca aşısı ile olan ilişkidir. Bu aşının uygulanma zamanı çocuklarda spazmların en

çok görüldüğü döneme denk geldiğinden dolayı aşının hastalığa neden olup olmadığı tartışılmalıdır (46).

2.7. Sınıflama

Günümüzde çocukluk çağı spazmları anamnez, nörolojik muayene, nöromotor-gelişimsel değerlendirme ve görüntüleme bulgularına göre semptomatik ve kriptojenik olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma tedavi ve izleminde katkı sağlamaktadır.

Etiyolojik neden kesin olarak belirlendiğinde buna semptomatik WS adı verilir. Hastaların yaklaşık %80'i semptomatik WS grubundadır (47). Semptom grubu patolojinin ortaya çıkma zamanına göre doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası nedenler olarak sınıflandırılabilir (46). Çocukluk çağı nöbetlerinin doğum öncesi, doğum esnası ve doğum sonrası nedenleri Tablo 1'de gösterilmektedir

Tablo 1: İnfantil Spazm İle İlişkili Prenatal, Perinatal, Postnatal Nedenler

PRENATAL NEDENLER
Hipoksik İskemik Ensefalopati Hidrosefali ☐ Mikrosefali ☐ Tuberoskleroz Şizensefali ☐ Lizensefali ☐ Polimikrogiri Sturge-Weber Sendromu İnkontinentia Pigmenti Trizomi 21 Konjenital Enfeksiyonlar Travma
PERİNATAL NEDENLER
Hipoksik İskemik Ensefalopati ☐ Menenjit ☐ Ensefalit İntrakraniyal Kanama Travma
POSTNATAL NEDENLER
Fenilketonüri Piridoksin Eksikliği Biyotinidaz Eksikliği MSUD Mitokondriyal Ensefalopatiler Menenjit Ensefalit Dejeneratif Hastalıklar Nonketotik Hiperglisinemi Travma

WS'li hastaların tuberoskleroz açısından araştırılması çok önemlidir. Tuberoskleroz sıklıkla WS ile ilişkilendirilebilir; bu sıklık %4-%25 arasında değişebilmektedir (46). Fakat tuberosklerozun karakteristik cilt lezyonları adenoma sebaceum çoğunlukla üç yaşından sonra geliştiğinden erken yaşlarda tespit edilmesi zordur.

Nörolojik muayene normal, ilişkili bir etiyolojik faktör tanımlanmamış, öncesinde gelişimi normal seyreden ve nörogörüntülemelerinde özellik saptanmayan vakalar kriptojenik WS olarak kabul edilir. Hastaların yaklaşık %80'i semptomatik grupta iken %20'si kriptojenik gruptadır. Kriptojenik WS hem tedavi yanıtı hem de uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından en iyi prognostik grup olduğundan bu sınıflandırma tedavi için de önemlidir.

2.8. Ayırıcı Tanı

WS tanısı, spazmların aileler ve doktorlar tarafından sıklıkla nöbet olarak değerlendirilmemesinden dolayı aylarca gecikebilmektedir. Moro refleksi, infantil kolik, korkma ve irkilme gibi tanılar en çok konulan yanlış tanılar arasındadır. Uyku sırasında görülen hipnagojik jerkler, gövde ve ekstremitelerde nonpileptik fleksör-ekstansör postür ve miyoklonik nöbetler WS ile karıştırılabilmektedirler (14).

İnfanıl dönemde görülen non-epileptik paroksizmal olayları; tekrarlayıcı, somatik semtomlar ve davranış değişikliklerini içine alan karmaşık bir durumdur ve çoğunlukla WS ile karıştırılabilmektedir (48). Fakat bu hastalarda tekrarlayıcı jerklerin varlığı ve EEG bulgularının genellikle normal olması ayırıcı tanıda önemlidir. WS ile karışabilen epileptik olmayan paroksizmal olaylar arasında benign uyku miyoklonisi, senkop, infantil kolik, katılma nöbeti, ürperme atakları, Sandifer sendromu, selim paroksizmal yukarı bakış ve hiperekpleksiya sayılabilir. Danimarka'da yapılan bir araştırma, epilepsi tanısı alan çocukların %39'una yanlış tanı konulduğunu ve bu tanıların %50' ye yakınının nonpileptik paroksizmal hadiselerden oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (49).

WS ile karışabilen epilepsi türleri içerisinde benign miyoklonik epilepsi, erken miyoklonik ensefalopati, erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu), Doose sendromu, miyoklonik epilepsi, Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromu sayılabilir (50).

2.8.1. West Sendromu ile ilişkili epileptik sendromlar

Erken miyoklonik ensefalopati, Ohtahara sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu WS'den ayrımı oldukça zor, benzer patofizyolojik özelliklere sahip olan farklı yaş gruplarında ortaya çıkabilen, birbirine dönüşebilme özellikleri olan (Şekil 4) üç farklı sendromdur. Fakat bu hastalıkların birbirleriyle olan ilişkisi henüz olarak net açıklanamamıştır (51).

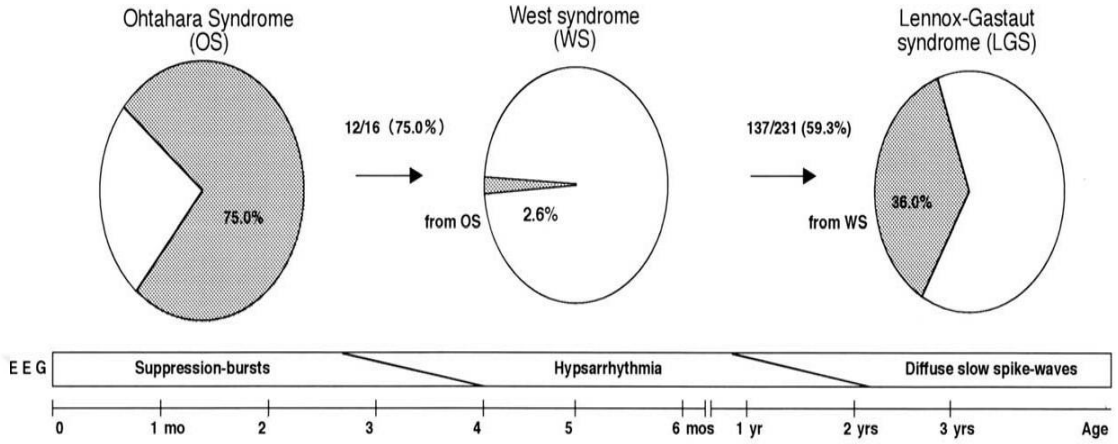
1976 yılında Ohtahara, yenidoğan döneminin epileptik ensefalopati tablolarından birisi olan erken infantil epileptik ensefalopatiyi (Ohtahara sendromu) tanımlamıştır. Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan sık tekrarlayan tonik spazmlar, EEG'de supresyon-börsst paterni ve gelişim geriliği tablosu erken infantil epileptik ensefalopati olarak tanımlanmıştır. Ohtahara sendromunun mortalitesi yüksektir (52). Ohtahara sendromu ile WS arasındaki en önemli fark EEG bulgularıdır. Ohtahara sendromunda uyku ve uyanıklıkta ortaya çıkan börsst-supresyon paterninin görülürken, WS'de hipsaritmi paterni gözlenmesidir. Ancak WS' de görülen hipsaritmi paternide de börsst-supresyon örüntüsünün bir varyantıdır. Bundan dolayı klinik öykü ve yaş bu iki hastalığın ayırıcı tanısında oldukça önemlidir. Ohtahara sendromunda hem uyku hem de uyanıklıkta spazmlar olurken WS'de ise genellikle uyanıkken olmaktadır (53, 54).

Diğer benzer bir sendrom olan Erken miyoklonik ensefalopati de genellikle yaşamın ilk üç ayında başlamaktadır. Erken miyoklonik ensefalopati EEG bulgusunda voltaj supresyonunun görüldüğü kötü prognozlu bir epileptik ensefalopati tablosudur (55). Genellikle genetik ve metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromda miyokloniler genellikle haftalar veya aylar sonra kaybolurken parsiyel nöbetler ise devam etmektedir. Mortalitesi yüksektir ve hastaların önemli bir kısmında ciddi motor mental retardasyon ve dirençli epilepsi görülmektedir (56).

Lennox-Gastaut sendromu, tonik ve atonik nöbetler, atipik absans, orta ile ağır kognitif bozukluk ve EEG'de yavaş diken dalga aktivitesi ile karakterize bir epileptik ensefalopatidir. Sendromun ortalama başlama yaşı 1 ila 7 yaş arasında değişmektedir. Hastaların üçte biri kriptojenik iken üçte ikisi semptomatiktir. Lennox-Gastaut sendromu ile takip edilen hastaların önemli bir kısmında öncesinde WS tanısı bulunmaktadır (57).

Yapılan çalışmalarda Ohtahara sendromu tanısı ile takip edilen olguların yaklaşık %71'i WS'ye, West sendromlu olguların ise ortalama %17'sinin Lennox-

Gastaut sendromuna dönüştüğü bilinmektedir. Beyin matürasyon süreci ortak patofizyolojik mekanizmanın temelini oluşturur fakat bu dönüşümün neden her hastada görülmediği halen açıklanamamıştır. Bu sendromlar arasındaki ilişkiyi anlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır (13).



Şekil 4: Ohtahara Sendromu, WS ve Lennox-Gastaut Sendromunun Yaşa Bağlı Birbirlerine Dönüşümü ve EEG Bulguları (51).

2.9. Tedavi

WS'de erken tanı ve tedaviye erken başlama tedavi etkinliği için halen altın standarttır. WS tanısı konulan hastalarda öncelikle pridoksin bağımlı epilepsileri dışlamak amacı ile 100 mg pridoksin 5-10 dakika sürede bolus olarak verilir. Pridoksin bağımlı nöbetlerin büyük bir çoğunluğunda spazmlarda ve EEG bulgularında tedavi sonrası hızlı bir iyileşme izlenir (58, 59, 16).

WS için altın standart tedaviler ACTH, VGB, ve kortikosteroidlerdir (58). Tablo 2'de WS'de sık kullanılan steroid ve VGB'nin tedavi dozları ve süreleri verilmiştir.

Tablo 2: WS Steroid ve Vigabatrin Tedavi Dozları ve Süreleri (59, 60)

Gün	Doz	Hafta	Doz
ACTH (58)		ACTH (59)	(synacten zinc 100ü:2,5 mg)
1-14	150ü/m2/gün (2 bölünmüş dozda 2x75ü/m2/doz),IM	1	150 ü/m2/gün (2 bölünmüş dozda 2x75ü/m2/doz), IM
15-17	30 ü/m2/gün (sabah tek doz),IM(a)	2	75 ü/m2/gün (sabah tek doz),IM
18-20	15 ü/m2/gün (sabah tek doz),IM	(a)	
21-23	10 ü/m2/gün (sabah tek doz),IM	3	75 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
24-29	10 ü/m2/gün (gün aşırı 3 doz),IM	4	60 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
PREDNİZOLON		5	50 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
1-14	10 mg günde 4 kez oral	6	40 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
15-19	10 mg günde 3 kez oral	7	30 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
20-24	10 mg günde 2 kez oral	8	20 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
25-29	10 mg/gün oral	9	10 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
VİGABATRİN		10	5 ü/m2/gün (gün aşırı), IM
1-3	50mg/kg/gün 2 doz	STOP	
4-6	100 mg/kg/gün 2-3 doz		
>7	150 mg/kg/gün 2-3 doz		

(a) EEG çekimi ve klinik bulgularla tedaviye cevap değerlendirilir. Tedavi cevabı varsa devam edilir. Tedaviye yanıt yoksa alternatif tedavilere geçilir.

ACTH'nın antikonvülzan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Konvülsiyonları tetikleyebilen endojen bir nöropeptid olan kortikotropin salgılayan hormonun (CRH) baskılanması antikonvülzan etki mekanizmalarından biri sayılabilir. ACTH çok farklı doz aralığında her kliniğin kendi tecrübelerine göre kullanılabilir. 200 e yakın WS'li hasta ile yapılan bir çalışmada ACTH'yi 2-3 IU/kg/gün dozunda kullanılması 1.1-1.9 IU/kg/gün dozunda kullanılmasına kıyasla daha etkili olduğunu gösterilmiştir (58). Fakat literatürdeki birçok çalışma ve dünyadaki klinik tecrübelerin çoğu düşük doz kullanımının yüksek dozlar kadar etkili olduğunu göstermektedir (61). ACTH uygulama dozu ve süresi ile ilgili net bir konsensüs bulunmamaktadır. ACTH tedavisinin 3-4 hafta sonra kesilmesini öneren (62) veya 2 hafta maksimum doz verilip sonrasında azaltmayı öneren farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Düşük doz protokol uygulanarak yapılan çalışmalarda; iki ila üç hafta süreyle uygulanan düşük doz ACTH (günde 3 Ünite/kg) ile başlanıp yanıt vermeyen hastalarda, doz aralıklı olarak arttırılarak günde maksimum 12 Ünite/kg'a yükseltilmiştir. Kriptojenik WS'li hastaların çoğu ve semptomatik WS hastalarının yarısının, iki ila üç hafta boyunca verilen düşük doz ACTH 'a yanıt verdiği görülmüştür (63, 64). Yüksek doz ACTH tedavisi öneren çalışmalarda doz şu şekilde önerilmektedir; 2 hafta boyunca günde iki kez 75 Ünite / m2 IM dozunda (veya günde

bir kez 150 Ünite / m² IM) ACTH ile tedavi başlanır. Doz daha sonrasında 30, 15 ve 10 ünite/m² IM şeklinde her sabah üçer gün olacak şekilde azaltılarak kesilir (65, 66).

Bir çalışmada metilprednizolon ile tedavi edilen hastaların IM ACTH ile tedavi edilenlere göre spazmlarının daha iyi kontrol edildiğini rapor etmişlerdir (67). ACTH ve metilprednizolonu karşılaştıran çoğu çalışmada ise aralarında farklılık bulunmamıştır (68). Yüksek doz ACTH ve prednizolonun (150ünite/m², 2mg/kg/gün) karşılaştırıldığı bir çalışmada ise ACTH daha etkili bulunmuştur. Prednizolon tedavisinin 40-60 mg/gün 14 güne uzatılması etkili bulunmuştur ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (65). Prednizolon kullanımının yan etkileri enfeksiyonlar, immunsupresyon, hipertansiyon, metabolik reaksiyonlar ve renal yetmezliktir.

Ek tedavi olarak pridoksin kullanımı ile ilgili bir çalışmada, oral prednizolon alan hastalar ile oral prednizolon ile birlikte pridoksin alan hastalar kıyaslandığında pridoksinin yararlı bir etkisi tespit edilmemiştir (69).

ACTH dozu ve süresi ile ilgili ortak bir konsensus bulunmamakla birlikte her kliniğin kullandığı değişik tedavi protokolleri bulunmaktadır. Hattori ve ark. (70) steroid yan etkisini en aza indirmek için minimum etkin doza (0.024 mg/kg/doz, 0.96 IU/kg/doz) olacak şekilde ACTH 0.04 mg/kg/doz IM (maksimum doz: 1 mg) haftada 2 gün protokolünü 4 hafta uyguladıktan sonra EEG ve klinik ile hastayı değerlendirip yanıt olursa tedaviyi 12 haftaya tamamlamayı, yanıt yoksa ACTH dozunu 0.06 mg/kg/doz'a yükseltip 4 hafta uyguladıktan sonra EEG ve klinik ile hastayı tekrar değerlendirmeyi yanıt varsa tedaviyi 12 haftaya tamamlamayı, yanıt yoksa alternatif tedavilere geçmeyi önermiştir.

Son yıllarda WS'de alternatif ve etkili bir tedavi yöntemi olarak ketojenik diyet önerilmektedir. Kossoff ketojenik diyetin WS'de spazmları azalttığı ve EEG'yi normale döndürdüğünü bildirilmiştir. Aynı zamanda modifiye ketojenik diyetten (ATKINS diyet) de iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (71, 72). Çeşitli klasik ve yeni antikonvülzan ilaçlar WS tedavisinde önerilmektedir. WS'de kullanılan en yaygın ve etkili ilaçlar arasında levetirasetam, sodyum valproat, topiramat, zonisamid, rufinamid, klobazam, perampanel ve VGB tekli ilaç olarak ya da farklı kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan bazılarının WS'nin tedavisinde kullanımı ile ilgili protokoller olmakla birlikte çoğunun tedavi sonuçlarını nasıl etkilediği ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.

VGB, WS'nin tedavisinde çok sık kullanılmaktadır. VGB çoğunlukla 50 mg/kg/gün dozunda başlanıp 150 mg/kg/gün'e çıkılmaktadır. 221 hastanın değerlendirildiği düşük (18- 36mg/kg/gün) ve yüksek doz (100-148 mg/kg/ gün) VGB tedavisinin verildiği bir çalışmada spazmların ve EEG'nin düzelme oranının yüksek doz kullanan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda Tuberoskleroz ile ilişkili WS'de VGB kullanımı ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (73). Retinal toksisite en çok korkulan yan etkilerinden birisidir, 6 aydan uzun kullanan hastaların %21-34'ünde retinal toksisite izlenmektedir (74, 75). VGB ile ilgili görme alan kaybında taurin eksikliğinin rol olabileceği ve bu kaybın haftada 2 gün 30/mg/kg/gün taurin takviyesi ile önlenabilir olduğunu belirten çalışmalara dayanarak taurin takviyesinin yan etkisinin de olmaması sebebiyle VGB alan hastalara taurin önerilebilmektedir (76, 77).

ACTH 3 UI/kg/gün ile birlikte VGB 50 mg/kg/gün başlanıp 3 hafta sonra ACTH kesilip VGB 6 aya tamamlanıp, bu arada valproik asit başlanıp VGB'nin kesildiği tedavi protokolleri bulunmaktadır (15).

WS'de cerrahi tedavi fokal kortikal lezyonların MRG, PET ile tanımlandıktan sonra tedaviye dirençli nöbetleri olan bazı vakalar için katkı sağlayabileceğinden bahsedilir. WS tedavi protokollerinde son 20 yılda çok değişiklik olmamakla birlikte birinci basamak tedavide ACTH veya prednizolon ve VGB tek başına ya da birlikte kullanılabilir (78).

Hedefe yönelik ilaç tedavi araştırmaları, altta yatan moleküler ve hücresel disfonksiyonu düzeltmek için devam etmektedir. Bunlardan rapamisin/everolimus, mTOR yolağını hedef alarak TSC1 / TSC2 (79) tedavisinde, memantin, aktin proteini GRIN2 A (NMDA) reseptörünü hedef alarak (80) retigabine (ezogabine) ise ring kromozom 20'nin neden olduğu voltaj kapılı potasyum kanalının (KCNQ2) disfonksiyonuna bağlı spazmların tedavisinde kullanılmaktadır (81).

2.10. Prognoz ve Mortalite

WS'de prognoz doğrudan etiyoloji ile ilişkili olduğundan dolayı farklılıklar gösterebilir. Kriptojenik grup semptomatik gruba göre daha iyi prognoza sahiptir. Semptomatik WS'de hastaların sadece %14'ünde normal bilişsel gelişim izlenirken, kriptojenik

WS'de bu oran %28 ile %50 arasında değişebilmektedir. Hastaların %70'ine yakında ağır mental retardasyon saptanmakta ve psikiyatrik bulgular da eşlik edebilmektedir.

Yılmaz ve arkadaşlarının 206 WS'li hastayı değerlendirdikleri çalışmada, iki yıllık takip sonunda hastaların %12'sinde normal gelişim, geri kalanında ise değişen derecelerde gelişimsel gecikme olduğu tespit edilmiştir ve olguların % 90'ında nöbetlerin devam ettiği bildirilmiştir. WS'de etiyoloji, spazm öncesi başka nöbet tiplerinin varlığı, anormal nörolojik muayene bulguları, ilk tedaviye yanıt ve çocukluk çağı nöbetinden sonra başka nöbet tiplerinin gelişmesi önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (82).

67 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların ortalama 31 ay takip edildiği ve hastaların %16'sının gelişimlerinin normal olduğu, %47'sinin ise nöbetlerin devam ettiği tespit edilmiştir. Nöbet tekrarının semptomatik WS grubunda (%54) kriptojenik gruba (%23) göre daha sık görüldüğü bildirildi. Aynı çalışmada hastaların %17'sinde Lennox-Gastaut sendromunun görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmada en önemli iyi prognoz faktörü kriptojenik etiyoloji olarak tespit edilmiştir (13).

WS'de mortalite oldukça yüksektir. Hastalarda erken ölüm hızı %5 ile %31 arasında değişmektedir. Ancak gelişmiş ülkelerde tıbbi olanakların gelişmesiyle bu sayı giderek azalmaktadır (47). WS'nin etiyolojisinde sık karşılaşılan MSS malformasyonları, genetik hastalıklar ve enfeksiyonlar erken ölüm ile ilişkilidir. 207 Finlandiyalı WS hastası üzerinde yapılan prospektif uzun süreli bir takip çalışmasında, ölen 102 hastanın 98'inin semptomatik WS'li hastalar olduğu bildirilmiştir. Ölen hastaların ortalama yaşı 19 yaş, genel ortalama yıllık mortalite hızı ise 15/1000 hasta-yıl olarak tespit edilmiştir. Nöbetlere bağlı ölüm nadiren bildirilse de en sık ölüm nedeni pnömoni olarak bildirilmiştir (83).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 07.06.2023 tarih ve 05 karar numaralı etik kurulu onayı (Ek 1) alındı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme, Dışlama Kriterleri ve Hasta Değerlendirmesi

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda 2020-2023 yılları arasında WS tanısı alıp ACTH veya VGB tedavisi alan 56 hasta dahil edildi. Epileptik spazmlar aileden alınan spazmın tarifi ya da spazmların videoda ya da muayene sırasında izlenmesi ile belirlenirken psikomotor gelişimde gerileme klinik hikaye, nörolojik muayene ile belirlendi. Risk faktörü taşımayan, nöbet öncesinde nörolojik gelişimi normal olan, nörogörüntüleme ve detaylı incelemelerde etiyolojik nedeni bulunmayan hastalar kriptojenik WS, etiyolojisi belirlenebilen hastalar ise semptomatik WS olarak tanımlandı.

Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 2020 ile 2023 yılları arasında KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda tanı konulan ve takibi tarafımızca hastalar olması
- WS için tipik spazmların olması
- WS için tipik EEG paterninin olması
- Tedavi olarak ACTH veya VGB alıyor olması
- Hastanın verilerine ulaşılmış olunması

Hastaların Dışlanma Kriterleri

- KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı dışında farklı bir merkezde takip ediliyor olması
- WS tanı kriterlerini karşılamaması
- EEG 'sinin WS tanısını desteklemiyor olması

- Tedavi olarak ACTH veya VGB almıyor olması
- Hastanın tüm verilerine ulaşamamış olunması

Bu tarihler arasında WS tanısı alıp tedavisiz izlenen veya ACTH ve VGB dışı antiepileptik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların yaşı, cinsiyeti, başvuru yaşı, spazmların başlama yaşı, tedavi başlama yaşı, spazm tipi ve spazm sayısı kaydedildi.

Hastaların nöromotor gelişimi, fizik ve nörolojik muayene bulguları, EEG bulguları, MRG görüntülemeleri, etiyolojileri kaydedildi.

Hastaların, doğum şekli, postnatal yaş, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri, prenatal, natal, postnatal risk faktörleri kaydedildi. Baş çevresi ölçümünün cinsiyete ve yaşa göre <3 persentil olmasına mikrosefali, >97 persentil olmasına makrosefali olarak kabul edildi.

Spazm tipleri 1-fleksör, 2-ekstansör, 3-mikst olmak üzere üç grupta incelendi. Olguların spazm başlama yaşı 0-3 ay, 4-6 ay, 7-12 ay ve 12 ay üzeri olmak üzere dört farklı grupta değerlendirildi.

EEG bulguları EEG ; (1) normal, (2) hipsaritmi, (3) modifiye hipsaritmi (4) diğer olmak üzere toplam 4 grupta değerlendirildi. Olguların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında çekilen EEG bulguları kaydedildi.

Spazmların başlangıcı ile tedavi başlanması arasında geçen süre tedavi gecikme süresi olarak tanımlandı. Hastalar için gün olarak belirlendi; 0-15 gün, 16-30 gün, 31-90 gün ve 90 gün üstü olmak üzere dört grupta değerlendirildi.

ACTH tedavisinde sentetik ACTH preparatı tetrakosaktidin ilk 4 hafta haftada 2 kez, sonraki 4 hafta haftada 1 kez, sonrasında 2 haftada 1 gün olacak şekilde, toplam 16-18 doz uygulanması planlandı. Hastanın tedaviye verdiği klinik yanıt ve yan etkiye göre tedavi süresinde ve şeklinde farklılık gösterebildiği görüldü. VGB 50 mg/kg/gün olarak başlandı ve hastanın verdiği yanıtı göre VGB dozu 100 mg/kg/gün kadar çıkıldığı dosyadan not edildi. Tedavi yanıtları; (1) tam yanıt, (2) %50'den fazla yanıt, (3) geçici tam yanıt, (4) %50'den az yanıt ve (5) yanıt yok şeklinde 5 grupta incelendi. Geçici tam yanıt, tedavi ile iki haftalık nöbetsizlik sonrası rekürrens varlığı olarak değerlendirildi. ACTH VE VGB için tedavi yanıtıllığı iki grupta değerlendirildi: İlk 1 aylık süreçte spazmların tamamen kaybolması, %50'den fazla azalması veya geçici tam

yanıt olması halinde tedaviye "KLİNİK YANIT VAR", spazmların %50'den az azalması ya da hiç azalmaması "KLİNİK YANIT YOK" olarak kabul edildi. Tedaviden yaklaşık 4 hafta sonra çekilen EEG'lerdeki değişiklikler ise; iyi (epileptik deşarjların tam kaybolması), kısmi (hipsaritmi paterni kaybolmuş ancak halen fokal epileptik veya diken aktivitesi mevcut), kötü (hipsaritmi paterni devam etmekte) olarak üç grupta değerlendirildi. Tedavi sonrası 1 aylık süreçte EEG yanıtının iyi ve kısmi olmasına "EEG YANIT VAR" , EEG yanıtının kötü olmasına "EEG YANIT YOK" olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası nöromotor olumlu gelişme ve etrafa ilgide artış aileden alınan bilgiler ışığında ve kontrollerde yapılan nörolojik muayene eşliğinde değerlendirildi. Spazmların tamamen sona ermesinden sonra spazmların tekrar başlaması "relaps" olarak değerlendirildi.

3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sayı ve yüzde) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. İki grup karşılaştırılırken normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları BD 'de 2020-2023 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğinde takip edilen hastalar dâhil edilerek yapılmıştır.

4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya 34 erkek (%60,7) ve 22 kız (%39,3) olmak üzere toplam 56 hasta dahil edildi. Kız /erkek oranı 1/1.54 olarak hesaplandı. Başvuru yaşları 5(4-8) aydı [ortanca(%25-75 aralık)] ve 26'sının (%46,4) şikayet başlama yaşı 4-6 ay arasındaydı. Sonuçlar Tablo 3' te özetlenmiştir.

Tablo 3: Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Cinsiyet*		n(%)
	Kız	22(39,3)
	Erkek	34(60,7)
Spazm başlama yaşı*		n(%)
	0-3 ay	13(23,2)
	4-6 ay	26(46,4)
	7-12 ay	11(19,6)
	12 ay üzeri	6(10,7)
Başvuru yaşı (ay)**		5(4-8)

*; sayı (yüzde) **;Median (%25-75)

4.2. Hastaların Nöbet Tipleri, Fizik Muayene ve EEG Bulguları

Yirmi sekiz (%50) hastanın nöbet tipi fleksördü ve hastaların 20'sinde (%35,7) nöbet sayıları 5-10 arasında, 22'sinde (%39,3) nöbet sayısı 5'den azdı. Hastaların 14'ünde (%25) mikrosefali, 4'ünde (%7,1) makrosefali, 8'inde (%14,3) genetik stigmalar vardı. Otuz dokuz (%69,6) hastanın nörolojik muayenesinde anormal motor kognitif bulgular vardı. EEG bulgularına bakıldığında 31'inde (%55,4) hipsaritmi(klasik) ve 22'sinde (%39,3) Modifiye hipsaritmi (supresyon burst paterni) bulguları vardı. Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde 53'ünde (%94,6) özgeçmişinde özellik olduğu görüldü.

Tablo 4: Hastaların Nöbet Tipleri, Fizik Muayene ve EEG Bulguları

Nöbet tipi*		n(%)
	Fleksör	28(50)
	Ektansör	12(21,4)
	Mikst	16(28,6)
Nöbet sayısı*		n(%)
	<5	22(39,3)
	5-10	20(35,7)
	>10	14(25)
İlk başvuru fizik muayene*		n(%)
	Normal	28(50)
	Mikrosefali	14(25)
	Makrosefali	4(7,1)
	Kutanöz bulgular	2(3,6)
	Genetik stigmalar	8(14,3)
İlk başvuru nörolojik bakı*		n(%)
	Normal	10(17,9)
	Anormal kognitif	2(3,6)
	Anormal motor	5(8,9)
	Anormal motor kognitif	39(69,6)
EEG bulguları*		n(%)
	Normal	1(1,8)
	Hipsaritmi	31(55,4)
	Modifiye hipsaritmi(supresyon burst paterni)	22(39,3)
	Diğer	2(3,6)

4.3. Prenatal Özellikler

Sekiz hastada (%14,3) gestasyonel diyabet, 11'inde (%19,6) abortus imminens, 4'ünde (%7,1) hipertansiyon olduğu görüldü. Sonuçlar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Prenatal Özellikler

Prenatal özellik*		n(%)
	Var	37(66,1)
	Yok	19(33,9)
Çoğul gebelik*		n(%)
	Var	3(5,4)
	Yok	53(94,6)
Abortus imminens*		n(%)
	Var	11(19,6)
	Yok	45(80,4)
Preeklampsi*		n(%)
	Var	7(12,5)
	Yok	49(87,5)
Gestasyonel diyabet*		n(%)
	Var	8(14,3)
	Yok	48(85,7)
İdrar yolu enfeksiyonu*		n(%)
	Var	6(10,7)
	Yok	50(89,3)
EMR*		n(%)
	Var	8(14,3)
	Yok	48(85,7)
Hipertansiyon*		n(%)
	Var	4(7,1)
	Yok	52(92,9)
İlaç kullanımı*		n(%)
	Var	8(14,3)
	Yok	48(85,7)

*, sayı (yüzde)

4.4. Natal Özellikler

Hastaların 37'sinde (%66) natal özellik olduğu görüldü. On bir hastada (%19,6) hipoksik doğum, 17'sinde (%30,4) prematür doğum öyküsü vardı. Sonuçlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Natal Özellikler

Natal özellik*		n(%)
	Var	37(66)
	Yok	19(34)
Hipoksik doğum*		n(%)
	Var	11(19,6)
	Yok	45(80,4)
SGA*		n(%)
	Var	16(28,6)
	Yok	40(71,4)
Prematurite*		n(%)
	Var	17(30,4)
	Yok	39(69,6)

*; sayı (yüzde)

4.5. Post Natal Özellikler

Hastaların 8'inde (%14,3) hipotoni, 13'ünde (%23,2) yeni doğan konvülziyonu, 41'inde (%73,2) yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü, 9'unda (%16,1) kranial kanama öyküsü vardı. Hastaların 15'inde (%26,8) prematürite doğum öyküsü bulunmaktaydı. Sonuçlar Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Postnatal Özellikler

Postnatal özellik*		n(%)
	Var	47(83,9)
	Yok	9(16,1)
Hipotoni*		n(%)
	Var	8(14,3)
	Yok	48(85,7)
Kranial kanama*		n(%)
	Var	9(16,1)
	Yok	47(83,9)
Yenidoğan konvülziyonu*		n(%)
	Var	13(23,2)
	Yok	43(76,8)
Yenidoğan sarılığı*		n(%)
	Var	10(17,9)
	Yok	46(82,1)
Yenidoğan hipoglisemisi*		n(%)
	Var	5(9)
	Yok	42(91)
Yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü*		n(%)
	Var	41(73,2)
	Yok	15(26,8)
Beslenme güçlüğü*		n(%)
	Var	8(14,3)
	Yok	48(85,7)
Doğum şekli*		n(%)
	C/S	35(62,5)
	NVD	21(37,5)
Gestasyon yaşı*		n(%)
	Preterm	15(26,8)
	Term	41(73,2)

*; sayı (yüzde)

4.6. Soygeçmiş Özellik

Hastaların 10'unda (%17,9) annede abortus veya kardeş ölümü, 22'sinde (%39,3) ailede epilepsi öyküsü ve 18'inde (%32,1) ailede akrabalık öyküsü vardı. Sonuçlar Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Hastaların Soygeçmiş Özellikleri

Soygeçmiş özellik*		n(%)
	Var	40(71,4)
	Yok	16(28,6)
Annede abortus veya kardeş ölümü*		n(%)
	Var	10(17,9)
	Yok	46(82,1)
Anne-baba akrabalık öyküsü*		n(%)
	Var	18(32,1)
	Yok	38(67,9)
Ailede epilepsi öyküsü*		n(%)
	Var	22(39,3)
	Yok	34(60,7)
Ailede febril konvülsiyon öyküsü*		n(%)
	Var	8(14,3)
	Yok	48(85,7)

*; sayı (yüzde)

4.7. Etiyolojik Özellikler

Hastaların 47'si (%83,9) semptomatik, 9'u(%16,1) kriptojenik grupta idi. On dokuz (%33,9) hastada yapısal beyin anomalisi 11'inde (%19,6) hipoksik iskemik ensefalopati, 12'sinde (%21,4) genetik anomalisi vardı. Sonuçlar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Etiyolojik Faktörler

Etiyoloji*		n(%)
	Semptomatik	47(83,9)
	Kriptojenik	9(16,1)
Yapısal beyin anomalisi*		n(%)
	Var	19(33,9)
	Yok	37(66,1)
Hipoksik iskemik ensefalopati*		n(%)
	Var	11(19,6)
	Yok	45(80,4)
TORCH enfeksiyonu*		n(%)
	Var	2(3,6)
	Yok	54(96,4)
Tuberoskleroz*		n(%)
	Var	2(3,6)
	Yok	45(96,4)
Genetik anomalisi*		n(%)
	Var	12(21,4)
	Yok	44(78,6)
Metabolik hastalık*		n(%)
	Var	1(1,8)
	Yok	55(98,2)
MSS enfeksiyonu*		n(%)
	Var	2(3,6)
	Yok	54(96,4)
Kernikterus*		n(%)
	Var	1(1,8)
	Yok	55(98,2)
İntrakranial kanama*		n(%)
	Var	2(3,6)
	Yok	54(96,4)
Serebral infarkt*		n(%)
	Var	1(1,8)
	Yok	55(98,2)
Diğer*		n(%)
	Var	3(5,4)
	Yok	53(94,6)

*Hastaların bazılarında birden fazla bulgu mevcuttur.

*, sayı (yüzde)

4.8. Manyetik Rezonans Bulguları

Hastaların tamamına MRG çekilmişti. Kırk altı (%82,2) hastanın MR görüntülemesinde anormallik vardı. On altı hastada (%28,6) kortikal atrofi, 7'sinde (%12,5) hipoksik iskemik değişiklikler, 7'sinde(%12,5) Corpus collozum agenezisi, 4'ünde (%7,1) hidrocefali, 9'unda (%16,1) myelinizasyon gecikmesi vardı.

Tablo 10: Hastaların MR Görüntüleme Sonuçları

MRG bulguları *		n(%)
	Doğal	10(17,8)
	Patolojik	46(82,2)
Kortikal atrofi*		
	Var	16(28,6)
	Yok	40(71,4)
Periventriküler lökomalazi*		
	Var	4(7,1)
	Yok	52(92,9)
Ensefalomalazi*		
	Var	3(5,4)
	Yok	53(94,6)
Kortikal displazi*		
	Var	3(5,4)
	Yok	53(94,6)
Hipoksik iskemik değişiklikler*		
	Var	7(12,5)
	Yok	49(87,5)
Corpus collozum agenezisi*		
	Var	7(12,5)
	Yok	49(87,5)
Myelinizasyon gecikme*		
	Var	9(16,1)
	Yok	47(83,9)
Lizensefali*		
	Var	2(3,6)
	Yok	54(96,4)
Araknoid kist retroserebellar*		
	Var	1(1,8)
	Yok	55(98,2)
Kortikal tuber*		
	Var	2(3,6)
	Yok	54(96,4)
Hemimegalensefali*		
	Var	1(1,8)
	Yok	55(98,2)
Hidrocefali*		
	Var	4(7,1)
	Yok	52(92,9)
Bazal gangliyon lezyonları*		
	Var	1(1,8)
	Yok	55(98,2)

*Hastaların bazılarında birden fazla bulgu mevcuttur.

*, sayı (yüzde)

4.9. Hastaların Tedavi ile İlgili Özellikleri

Tedavi başlama yaşı 7(5-10) aydı. Hastaların 30'una (%53,6) ACTH, 26'sına (%46,4) VGB tedavisi başlanmıştı. Kırk iki hastada (%75) klinik yanıt alındı, 43'ünde (%76,8) EEG'de iyi yanıt, 35'inde (%62,5) tedavi sonrası nöromotor etrafa ilgi artış vardı. Yirmi hastada (%35,7) relaps görüldü.

Tablo 11: Hastaların Tedavi ile İlgili Özellikleri

Tedavi başlama yaşı ay**		7(5-10)
Başvuru ile tedavi başlama arasındaki süre gün*		n(%)
	0-15 gün	12(21,4)
	16-30 gün	23(41,1)
	31-90 gün	13(23,2)
	90 gün üstü	8(14,3)
Tedavi ilaç*		n(%)
	ACTH	30(53,6)
	VGB	26(46,4)
Klinik yanıt*		n(%)
	Klinik yanıt yok	14(25)
	Klinik yanıt var	42(75)
İlaça yanıt*		n(%)
	Var	42(75)
	Yok	14(25)
EEG yanıt*		n(%)
	Yanıtsız	13(23,2)
	İyi yanıt	43(76,8)
Tedavi sonrası nöromotor gelişimde olumlu değişiklikler ve etrafa ilgide artış*		n(%)
	Var	35(62,5)
	Yok	21(37,5)
Relaps*		n(%)
	Var	20(35,7)
	Yok	36(64,3)

*, sayı (yüzde) **, Median (%25-75)

4.10. Genetik Araştırma Sonuçları

Hastaların 36'sına (%65,5) genetik araştırma yapılmıştı ve bu hastaların 12'sinde (%33,3) genetik anormallik saptandı.

Tablo 12: Genetik Araştırma Sonuçları

Genetik test*		n(%)
	Var	36(65,5)
	Yok	19(34,5)
Genetik test sonucu*		
	Doğal	24(66,7)
	Patolojik	12(33,3)
PRKAR1B mutasyonu*		
	Var	1(8,3)
	Yok	11(91,7)
DOWN sendromu*		
	Var	2(16,7)
	Yok	10(83,3)
KCTD7 mutasyonu*		
	VAR	1(8,3)
	YOK	11(91,7)
WILLIAMS (GRCH38) sendromu*		
	Var	1(8,3)
	Yok	11(91,7)
DEPDC5 mutasyonu*		
	Var	1(8,3)
	Yok	11(91,7)
POMGNT1 mutasyonu*		
	Var	1(8,3)
	Yok	11(91,7)
RETT(CDKL5) sendromu*		
	Var	1(8,3)
	Yok	11(91,7)
NOONAN(PTPN11) sendromu*		
	Var	1(8,3)
	Yok	11(91,7)
AP3B2 mutasyonu*		
	Var	2(16,7)
	Yok	10(83,3)
Genetik diğer*		
	Var	1(8,3)
	Yok	11(91,7)

*, sayı (yüzde)

4.11. Yan Etki

Hastalarımızda ilaç kesimi gerektiren yan etki olmamıştır.

4.12. Kız ve Erkek Hastaların Karşılaştırılması

Kızların 12'sinde (%54,5) erkeklerin 14'ünde (%41,2) spazm başlama yaşı 4-6 ay arasında, kızların 2'sinde (%9,1) ve erkeklerin 4'ünde (%11,8) spazm başlama yaşı 12 ay üstündeydi. Kızların ve erkeklerin spazm başlama yaş grupları arasında fark yoktu ($p=0,070$). Kızların başvuru yaşı 6(5-9) ay ve erkeklerin başvuru yaşı 5(3-6) aydı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ($p=0,035$). Etiyoloji, başlanan ilaç tedavileri ve başvuru ile tedavi arasındaki süre açısından kızlarla erkekler arasında fark yoktu.

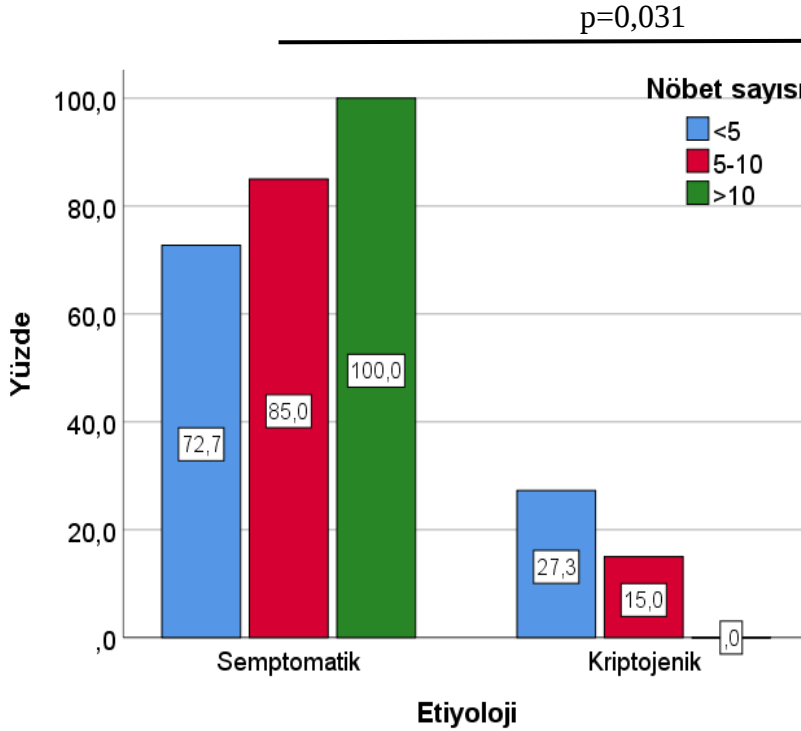
Tablo 13: Kız ve Erkek Hastaların Karşılaştırılması

		Kız	Erkek	p
Spazm başlama yaşı*		n(%)	n(%)	
	0-3 ay	1(4,5)	12(35,3)	0,070
	4-6 ay	12(54,5)	14(41,2)	
	7-12 ay	7(31,8)	4(11,8)	
	12 ay üstü	2(9,1)	4(11,8)	
Başvuru yaşı ay**		6(5-9)	5(3-6)	0,035
Tedavi başlama yaşı ay**		7(6-11)	6(5-10)	0,105
Başvuru tedavi başlama arasındaki süre gün*		n(%)	n(%)	
	0-15 gün	5(22,7)	7(20,6)	0,187
	16-30 gün	11(50)	12(35,3)	
	31-90 gün	5(22,7)	8(23,5)	
	90 gün üstü	1(4,5)	7(20,6)	
Etiyoloji*		n(%)	n(%)	
	Semptomatik	20(90,9)	27(79,4)	0,253
	Kriptojenik	2(9,1)	7(20,6)	
Tedavi ilaç*		n(%)	n(%)	
	ACTH	9(40,9)	21(61,8)	0,126
	VGB	13(59,1)	13(38,2)	

*, sayı (yüzde) **; Median (%25-75)

4.13. Etiyolojiye Göre Nöbet Sayısı Grupları

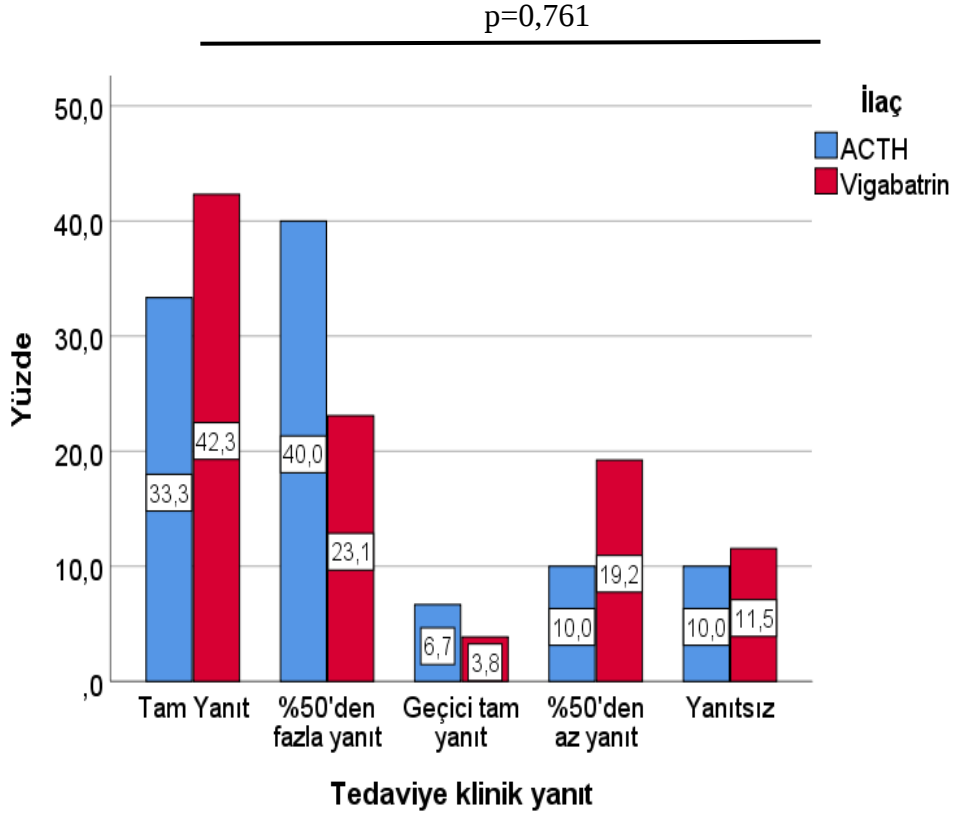
Nöbet sayısı 5’den az olanların %72’si semptomatik grupta iken %27’si kriptojenik grupta idi. Nöbet sayısı 10’dan fazla olanların %100’ü semptomatik gruptaydı. Semptomatik ve kriptojenik olanların nöbet sayıları grupları birbirinden istatistiksel olarak farklı idi ($p=0,031$). Şekil 5.



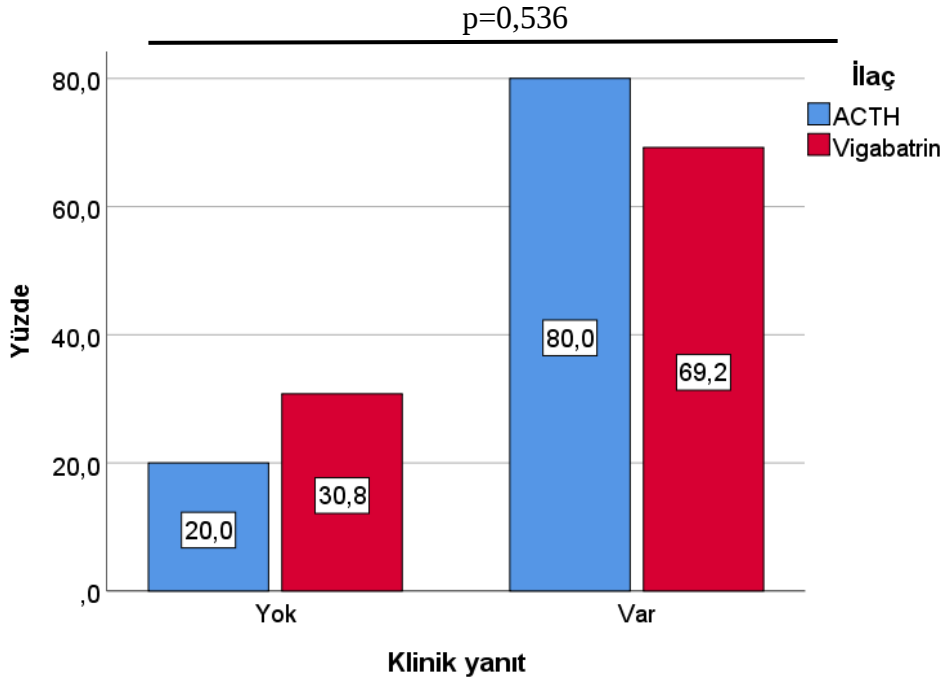
Şekil 5: Etiyoloji ve Nöbet Sayılarının Grupları Arasındaki İlişki

4.14. Tedavi Gruplarına Göre Klinik Yanıt

VGB alanların %42’si, tam yanıt, %23’ü %50’den fazla yanıt, %3,6’sı geçici tam yanıt, %19,2’si %50’den az yanıt ve %11,5’i yanıtız grupta iken ACTH alanların %33’ü tam yanıt, %40’ı %50’den fazla yanıt, %6,7’si geçici tam yanıt, %10’u %50’den az yanıt ve %10’u yanıtız gruptaydı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,761$) (Şekil 6). Tedaviye yanıt gruplanarak incelendiğinde ACTH alanların %80’inin ve VGB alanların %69,2’sinin tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü. Gruplar arasında fark yoktu ($p=0,536$) (Şekil 7).



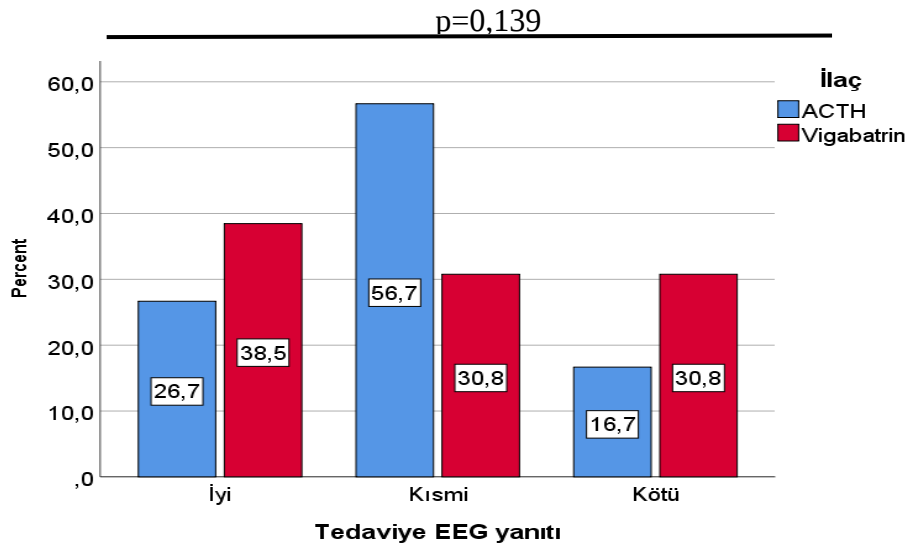
Şekil 6: Tedavi Grupları ile Tedaviye Cevap Arasındaki İlişki



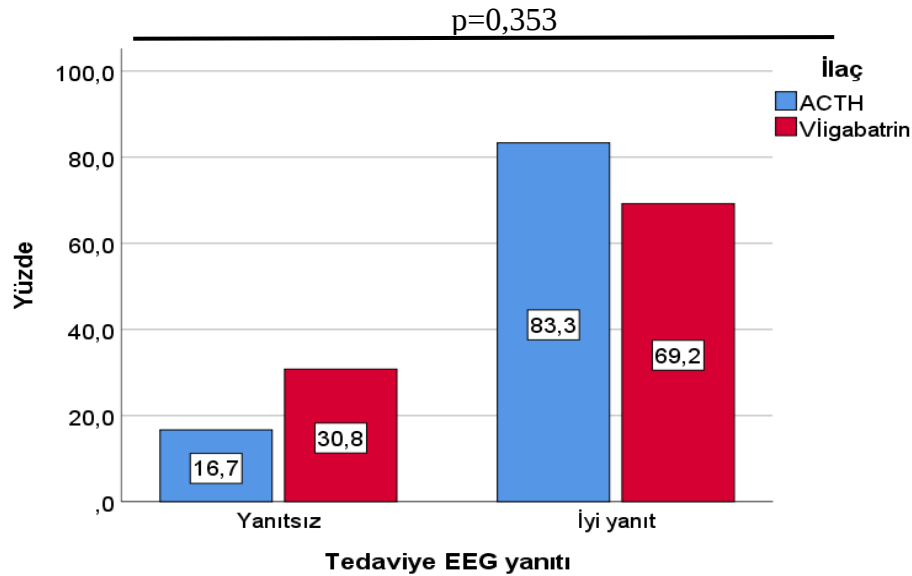
Şekil 7: Tedavi grupları ile tedaviye cevap grupları arasındaki ilişki

4.15. Tedavi Gruplarına Göre EEG Yanıtı

VGB alanların %38,5'i iyi, %30,8'i kısmi ve %30,8'i yanıtsız gruptaydı. ACTH alanların %26,7'si iyi, %56,7'si kısmi ve %16,7'si yanıtsız gruptaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,139$) (Şekil 8). EEG yanıtı gruplanarak incelendiğinde ACTH alanların %83,3'ünün ve VGB alanların %69,2'sinin EEG yanıtının iyi olduğu görüldü. Gruplar arasında fark yoktu ($p=0,353$) (Şekil 9).



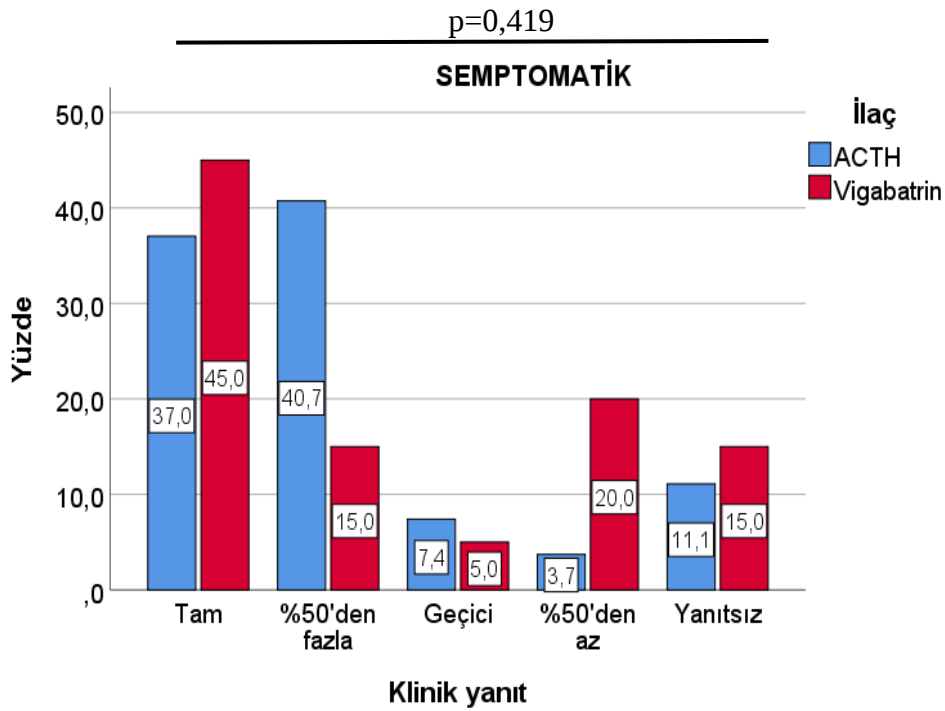
Şekil 8: Tedavi Grupları ile EEG Yanıtları Arasındaki İlişki



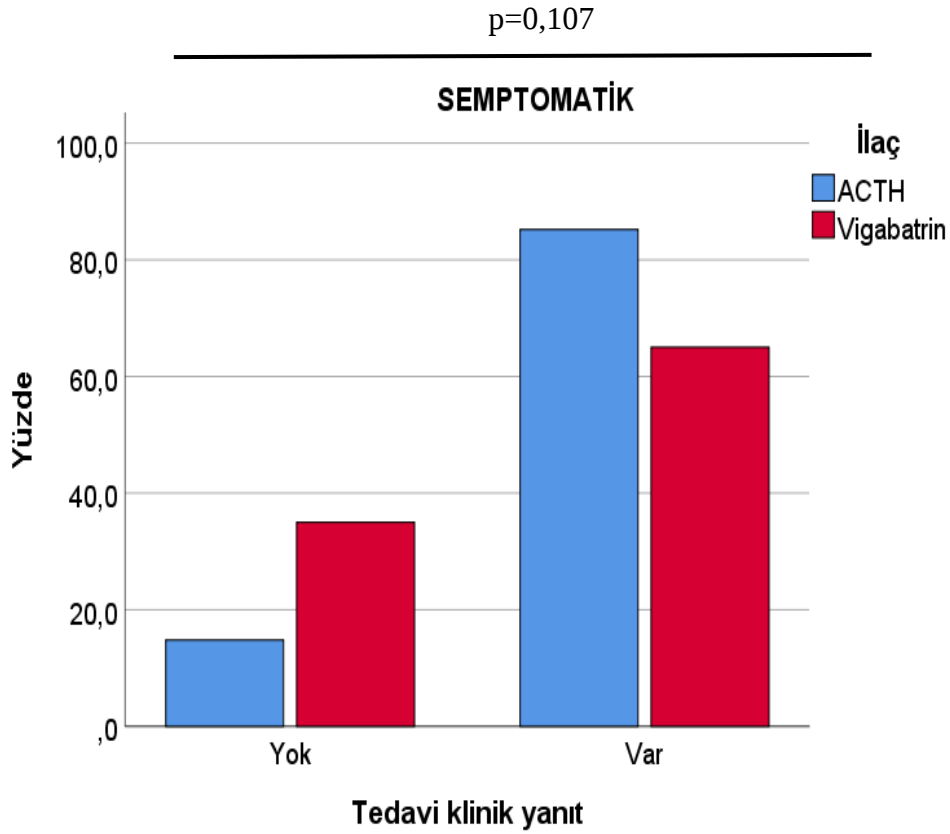
Şekil 9: Tedavi Grupları ile EEG Cevabı Grupları Arasındaki İlişki

4.16. Semptomatik Olanlarda Klinik Yanıt

Semptomatik grupta VGB ve ACTH alanların ilaca yanıtları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,419$) (Şekil 10). Tedaviye cevap klinik yanıt var ve klinik yanıt yok olarak iki grupta değerlendirildiğinde semptomatik grupta ACTH alanların %85,1'inin VGB alanların ise %65'inin tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü. Gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p=0,107$) (Şekil 11).



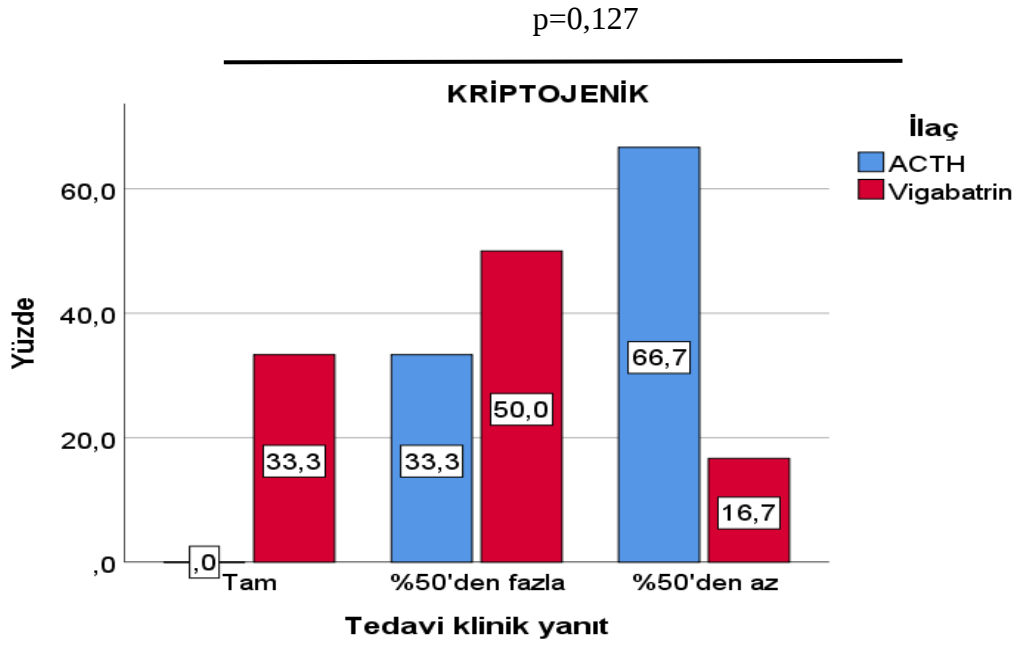
Şekil 10: Semptomatik Grupta Tedavi ile Tedaviye Cevap Arasındaki İlişki



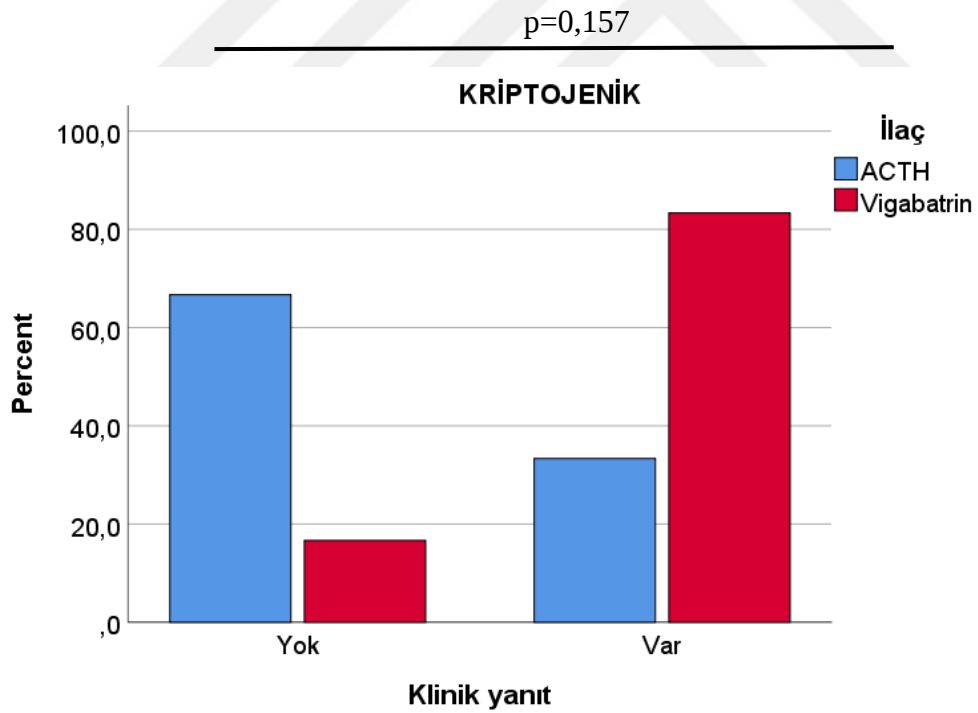
Şekil 11: Semptomatik Grupta Tedavi ile Tedaviye Cevap Grubu Arasındaki İlişki

4.17. Kriptojenik Olanlarda Klinik Yanıt

Kriptojenik grupta VGB ve ACTH alanların ilaca klinik yanıtları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p=0,127$) (Şekil 12). Tedaviye cevap klinik yanıt var ve klinik yanıt yok olarak iki grupta değerlendirildiğinde kriptojenik grupta ACTH alanların %33,3'ünün VGB alanların %83,3'ünün tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü. Gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p=0,157$) (Şekil 13).



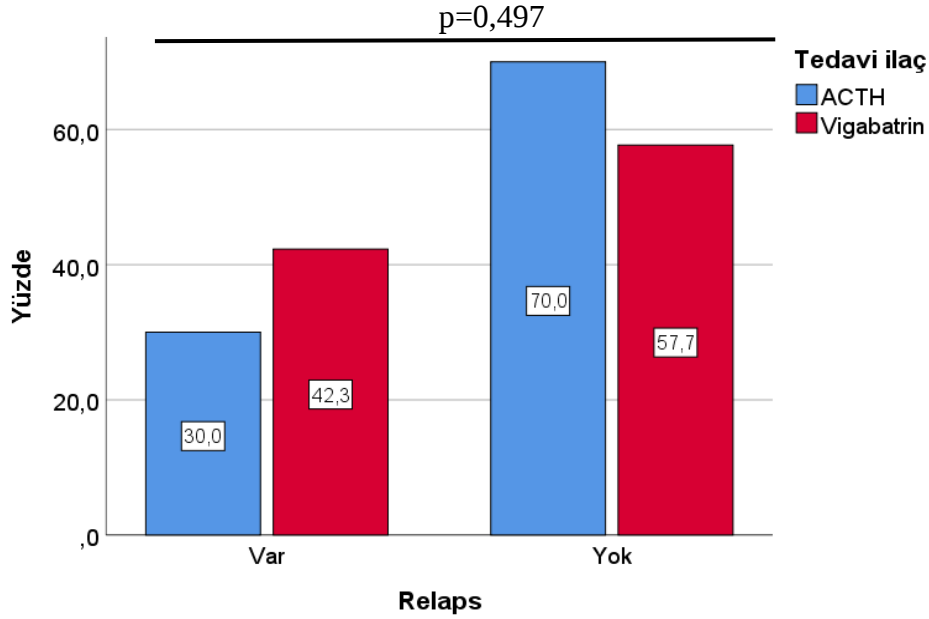
Şekil 12: Kriptojenik Grupta Tedavi ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişki



Şekil 13: Kriptojenik Grupta Tedavi ile Tedaviye Cevap Grubu Arasındaki İlişki

4.18. Tedavi Grupları ile Relaps Arasındaki İlişki

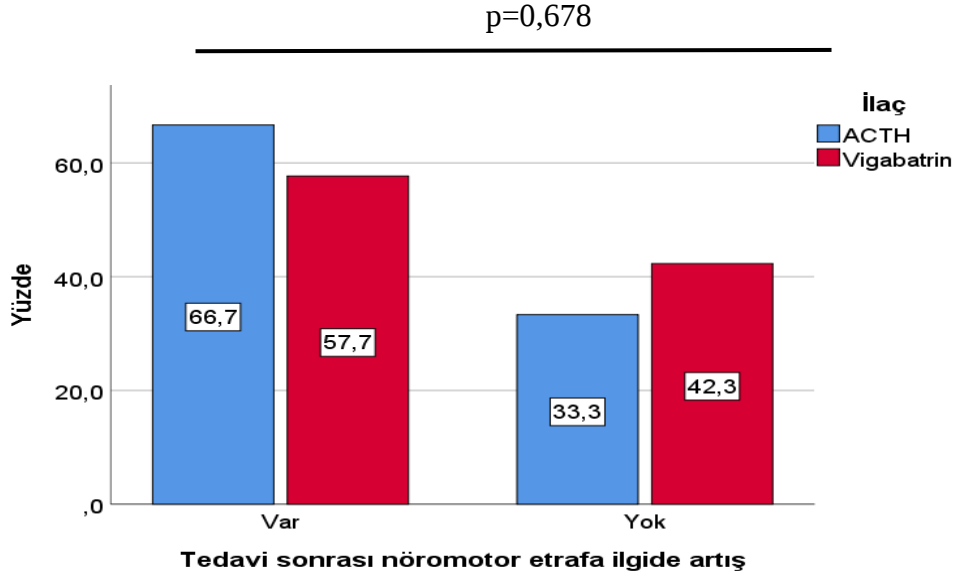
Relaps olanların %30'u ACTH ve %42,3'ü VGB, relaps olmayanların %70'u ACTH ve %57,7'si VGB kullanıyordu ve relaps açısından ilaç grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,497$) (Şekil 14).



Şekil 14: Tedavi Grupları ile Relaps Arasındaki İlişki

4.19. Tedavi Grupları ile Nöromotor Gelişimde Olumlu Değişiklikler ve Etrafa İlgide Artış Arasındaki İlişki

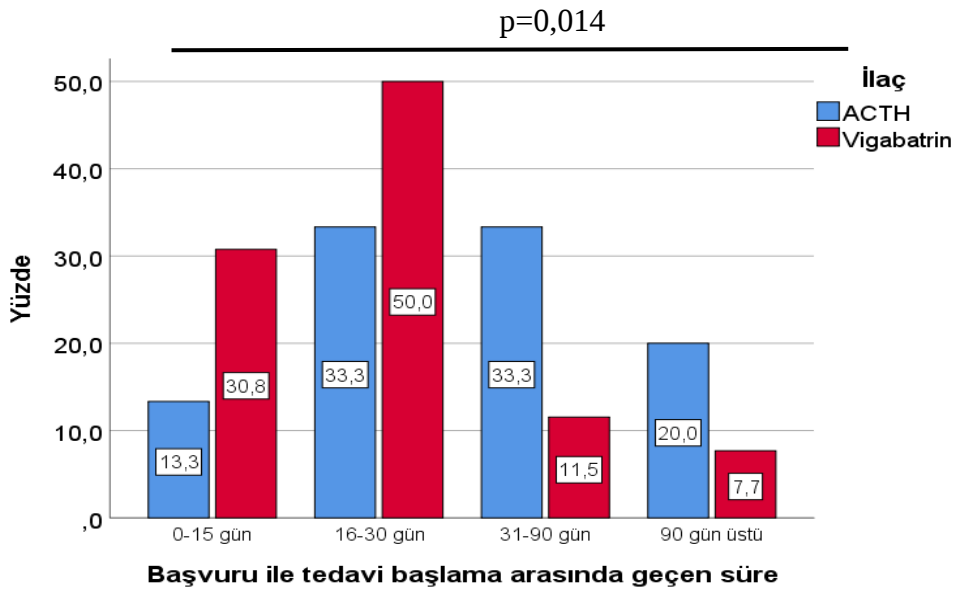
VGB kullananların %57,7'sinde ACTH kullananların %66,7'sinde tedavi sonrası nöromotor gelişimde olumlu değişiklikler ve etrafa ilgide artış gözlemlendi. Buna karşın VGB kullananların %42,3'ünde ACTH kullananların %33,3'ünde tedavi sonrası nöromotor ve etrafa ilgide artış gözlenmedi. İlaç grupları arasında nöromotor gelişimde olumlu değişiklikler ve etrafa ilgide artış bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,678$). (Şekil 15).



Şekil 15: Tedavi Grupları ile Tedavi Sonrası Nöromotor Gelişimde Olumlu Değişiklikler ve Etrafa İlgide Artış Arasındaki İlişki

4.20. Tedavi Gruplarına Göre Başvuru ve Tedaviye Başlama Arasında Geçen Süre

İlaç gruplarına göre başvuru ile tedavi başlama arasındaki süre incelendiğinde VGB tedavisinin yaklaşık % 80'inin ilk 30 gün içinde başladığı, buna karşın ACTH tedavisinin %50'sinin 30 günden sonra başladığı görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı ($p=0,014$) (Şekil 16).



Şekil 16: Tedavi Gruplarına Göre Başvuru ve Tedaviye Başlama Arasında Geçen Süre

5. TARTIŞMA

WS; motor spazmlar, psikomotor gelişimde gerileme ve EEG'de hipsaritmi paterni ile yaşa bağımlı epileptik bir ensefalopati tablosudur. WS'nin patofizyolojisi için birçok hipotez öne sürülmesine rağmen henüz net olarak aydınlatılamamıştır (50).

Cinsiyetler arasında WS gelişimi açısından bir üstünlük olmadığı belirtilse de, WS'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (84, 2) Erkek ve kız oranı 1,2/1'dir. Bizim olgularımızın %60,7'si erkek iken %39,3 ise kızdı ve erkek ve kız oranı 1.54/1 hesaplandı.

Epileptik spazmlar genellikle hayatın 4-8. ayları arasında başlamakla beraber sıklıkla 6.ayda başlamaktadır (14). Yenidoğan döneminde spazmları başlayan hastalar bildirilmiştir (85). Çalışmamızda tanı alan hastamızdan en küçüğü 1 aylık iken, en büyük hastamız ise 2 yaşındaydı. Araştırmaların çoğunda spazmların %85-90'ının bir yaş öncesinde saptandığı bildirilmektedir (4, 2). Dulac ve arkadaşlarının (86) çalışmasında hastaların %50'sinde 3-7 ayda spazm başladığı görülmüştür. Yılmaz ve ark.'ın (82) 269 hastadan oluşan çalışmalarında spazmlar hastaların %84'ünde bir yaş altında gelişmişti. Çalışmamızda spazmların başlama yaşı olguların %23'ünde 0-3 ay, %46,4'ünde 4-6 ay, %19,6'sında 7-12 ay, %10,7'sinde ise 12 ay üzeri iken ortalama tanı yaşı ise 5 (4-6) ay [Median (%25-75)] olarak izlenmiş olup literatür ile uyumluydu.

Spazmların başlangıcından tanı alınana kadar geçen süre gelişmiş ülkelerde ortalama 1 ila 1,5 ay arasındayken (87, 88), gelişmekte olan ülkelerde tanı alınana kadar geçen süre 8 aya kadar çıkabilmektedir (89). Yılmaz ve arkadaşlarının (82) çalışmasında olguların %66,6'sında spazm başlangıcı tedavi arasında geçen süre ortalama bir ay olarak saptanmıştı. İbrahim ve ark. (90) Pakistan'da yapmış oldukları çalışmada gecikme süresinin ortalama 42 gün olduğu bildirilmiştir. Kivity ve ark. (91) ise olgularında bu sürenin 1 gün ile 6.5 ay arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızın da %62,5'inde spazm başlangıcı ile tedavi arasındaki süre bir ay idi.

Gelişmiş ülkelerde WS'nin etiyolojisinde en çok yapısal beyin anomalileri, genetik bozukluklar ve metabolik hastalıklar gibi doğum öncesi nedenler görülürken (2; 92), gelişmekte olan ülkelerde ise başta hipoksik iskemik ensefalopati olmak üzere en sık natal ve postnatal nedenler görülmektedir (90, 89). Bizim çalışmamızda ise etiyolojide %33,9 oranı ile en sık yapısal beyin anomalileri iken ikinci sıklıkta ise

%19,6 ile hipoksik iskemik ensefalopati saptanmıştır. Osborne ve ark.'ın (92) İngiltere'de 207 hasta ile yaptıkları çalışmalarında hipoksik iskemik ensefalopati oranı %10 olarak bildirilirken; İbrahim ve arkadaşlarının (90) Pakistan'da yaptıkları çalışmada ise %69 oranında hipoksik iskemik ensefalopati bildirilmiştir. West sendromunda hipoksi gibi önlenabilir perinatal sebepler halen önemini korumaktadır.

WS'li hastaların yaklaşık %17'sinin ailesinde epilepsi öyküsü vardır (47). Riikonen ve arkadaşlarının (4) yaptığı bir çalışmada ailede WS'li birey oranı yaklaşık %4 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada WS'li hastaların soy geçmişleri araştırdığında ailede epilepsi öyküsü %14, annede abortus/intrauterin fetal ölüm öyküsü %13, kardeş ölüm öyküsü %3 bildirilmiş, anne ve baba akrabalığı ise %22 saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda ailede WS'li birey oranı %5,3 bulundu, ailede epilepsi öyküsü ise %39 idi. Diğer çalışmalardan farklı olarak abortus/bebek ölümü oranı %17,9, anne-baba akrabalığı %32,1 saptandı. Akraba evlilik oranları dünya genelinde bölgesel ve etnik farklılıklara rağmen yüzde 20 ila 50 arasında değişiyor (94). Türkiye'de akraba evliliklerinin ortalama oranı yüzde 23,2 iken, bu oran Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yüzde 42,6'ya kadar artmaktadır (95). Bizim çalışmamızda gözlenen abortus/bebek ölüm oranının yüksek olmasının, bölgemizde gözlenen yüksek akraba evliliği, otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığının artması ve doğurganlığın yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Khreisat ve arkadaşları (96) tarafından yapılan bir çalışmada vakaların yaklaşık %50'sinde mikrosefali rapor edilmiştir. Bizim hastalarımızda ilk başvurudaki değerlendirmelerinde mikrosefali oranı %25 oranında saptandı.

WS'li olgularda 3 farklı motor spazm tipi (fleksör-extensör-mikst) tanımlanmıştır. Farklı serilerde en sık mikst spazmlar bildirilmektedir (%42-50), bunu %32-%42 ile fleksiyon spazmları ve %19-%23 ile ekstansiyon spazmları izlemektedir. (47). Yılmaz ve arkadaşlarının (97) çalışmasında hastalarda fleksör spazm %79 oranında saptanmıştır. Bizim hastalarımızda literatürden farklı şekilde, Yılmaz ve ark. çalışmasına benzer şekilde fleksör spazm %50 ile en sık saptanan spazmdı, geri kalan hastalarda ise %28,6 mikst spazm(fleksör-ekstansör), %21,4 ekstansör spazm saptandı.

WS'li olgularda motor mental gerilik, davranış bozuklukları ve dirençli epilepsiler gelişebilmektedir. Vakaların yalnızca %5 ile %10'u normal gelişim göstermektedir (50). Lee ve arkadaşları (98) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların

%86'sında nöromotor gelişim geriliği saptanmıştır; Singhi ve ark.'ın (99) çalışmasında ise bu oranın %97 olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda yine literatüre benzer şekilde hastaların %82,1'sinde nöromotor gelişim geriliği saptandı. Bizim çalışmamızda bu oranın göreceli olarak daha düşük bulunmasının nedeni olarak hastaların erken tanı alıp tedaviye erken başlanması olduğu düşünülmektedir.

Farklı merkezler tarafından bildirilen çalışmalarda spazm öncesi başka nöbetlerin varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (3, 100). Lagae ve ark. (88) çalışmalarında hastaların %33'ünde spazmlardan önce diğer nöbet türlerinin saptandığı bildirilmiştir. Yazar ve ark. (93) tarafından yapılan çalışmada olguların, yaklaşık %25'inde yenidoğan döneminde nöbet öyküsü bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %23,2'inde yenidoğan döneminde konvülsiyon öyküsü saptandı. Çalışmamızda spazm öncesi nöbet varlığının etiyoloji ile ilişkisine bakıldığında, öncesinde nöbet tanımlanan hastaların %100'ünün semptomatik grupta yer aldığı görüldü.

Bugüne dek, WS'nin etiyojik sınıflandırmasıyla ilgili farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Klinik çalışmalarda ilk olarak 1994'te Dalla Bernardina ve Dulac (101) tarafından semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik grup şeklinde yapılan sınıflandırma önerilmiştir. Osborne (92) 2001 yılında etiyojinin semptomatik ve non-semptomatik olarak 2 grupta incelenmesini önermiş, West Delphi Grubu 2004 yılında Konsensus raporunda ise etiyojinin yine idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olmak üzere 3 grup olarak sınıflanmasını önermişlerdir (1). Kriptojenik kelime olarak "saklı" anlamına gelmekte iken idiyopatik ise "nedensiz" anlamına gelmektedir. WS'nin nedensiz olarak ortaya çıkamayacağı genetik ya da genetik dışı bir faktörün mutlaka olduğu düşüncesi ile 2006'da ILAE tarafından etiyojinin kriptojenik ve semptomatik olarak değerlendirilmesi önerilmiş, aynı öneri 2010 yılında Amerikan Konsensus Raporunda da yer almıştır (102, 3) . Bizim çalışmamızda, etiyoji semptomatik ve kriptojenik olarak 2 grupta incelendi. Eski çalışmalarda semptomatik etiyoji %45-60 arasında iken günümüzde gelişen genetik araştırmalar, nörogörüntüleme yöntemleri, özel tanı testleri ile bu oran %70-75'lere çıkmaktadır (47). Pellock ve ark. (3) 2010 yılında yayınladıkları Amerikan Konsensus Raporunda semptomatik olguların %60-70 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim Çalışmamızda hastaların %83,9'u semptomatik WS , %16,1'i kriptojenik WS olarak değerlendirildi. Kriptojenik gruptaki olguların literatüre oranla nispeten daha az saptanması, WS öncesi normal nöromotor

gelişim, etiyolojik nedeninin olmaması ve öncesinde nöbet öyküsü olmaması bu gruba dahil edilebilmek için şartlarının tamamının aranmış olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Pellock ve arkadaşlarının (3) çalışmalarındaki vakaların %50'sinin merkezi sinir sistemi malformasyonları, nörokütanöz sendromlar, metabolik bozukluklar, Down sendromu gibi genetik sendromlardan oluşan doğum öncesi sebeplere bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada, kortikal displazinin % 30'luk bir oranla, infantil spazmların en yaygın doğum öncesi nedeni olduğu bildirilmiştir (103). Bizim hastalarımızda da kortikal atrofi (%34,8) en sık görülen MRG bulgumuz idi. Yine bu çalışmada WS ile ilişkili en yaygın nörokütanöz hastalık olan tuberosklerozun prenatal nedenlerin %10-30'unu meydana getirdiği, ciddi kognitif bozukluk ve kötü prognozla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (103). Vakalarımızda tuberoskleroz %3,6 oranda görülmüştür. WS'de tuberoskleroz tanısı varlığında ilk tedavi seçeneği VGB'dir. Bizim çalışmamızda iki tuberoskleroz hastasına VGB başlandı ve klinik yanıt açısından tam başarı sağlandı.

WS'nin etiyolojisinde intrakranial kanama oranı %5 olarak bildirilmiştir (92). Farklı bir araştırmada bu oran %6,5 olarak bildirilmiş ve büyük bir kısmı prematür doğum ile bağlantılı bulunmuştur (104). Hastalarımızda hastaların %3,6'sında intrakranial kanama saptandı.

WS ile ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır. WS'de genetik olarak sebep gösterilmiş olanlardan en önemlileri, Aicardi sendromu, Down Sendromu, Angelman Sendromu ,Tip 1 lizensefali, PEHO (ilerleyici ensefalopati, hipsaritmi, optik atrofi) olarak bildirilmiştir. ARX mutasyonlarının serebral gelişim anomalileri ile beraber WS'ye sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca son yıllarda, CDKL5 ve STK9 mutasyonlarının atipik Rett sendromuna sebep olduğu ve bu hastaların klasik Rett sendromundan farklı olarak infantil spazma neden olabileceği bildirilmiştir (105). Çalışmamızda etiyolojide 12 hastamızda genetik nedenler (%21,4) bulunmuştur. Olgularımızda görülen genetik nedenlerden Down sendromu, Atipik Rett sendromu(CDKL5), Noonan sendromu, Williams sendromu, AP3B2 mutasyonu, KCT7D mutasyonu, DEPDC5 mutasyonu, POMGNT1 mutasyonu, PRKAR1B mutasyonu saptanmıştır. Bizim olgularımızda etiyolojide genetik nedenlerin literatüre kıyasla yüksek çıkmasının hastalarda yapılan genetik araştırmaların yaygınlaşması, bölgemizde görülen yüksek akraba evliliği oranı ile birlikte otozomal resesif geçişli hastalıklarda artış ve yüksek doğurganlık hızı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

WS'de yaklaşık %3-%22 oranında kalıtsal metabolik hastalıklar etiyolojik neden olarak bulunmuştur. Yenidoğanlarda metabolik taramanın yapılmadığı ülkelerde en fazla fenilketonüri saptanmakta olup, erken tanı ve doğru beslenme yönetiminin spazmlar ve bilişsel açıdan iyi bir prognoz sağladığı görülmüştür. (103). Çalışmamızda metabolik bozukluk oranı %2,1 saptanmıştır. Bir hastamızda biotin tiamin yanıtı mitokondrial hastalık tespit edilmiştir. Fenilketonüri ise hastalarımızın hiçbirinde tespit edilmemiştir. Bunun nedeninin hastalığın yenidoğan taraması ile erken teşhis edilmesi olduğu düşünülmektedir.

251 hastanın bulunduğu çok merkezli bir çalışmada hastaların %2'sinde WS'nin etiyolojisi olarak enfeksiyonlar saptanmıştır (106). Ülkemizde yapılan araştırmalarda %4 ile %10 oranında MSS enfeksiyonları bildirilmiştir (93, 104). Çalışmamızda ise MSS enfeksiyonu kaynaklı WS oranı %3,6 olup literatür ile uyumluydu.

WS'de klasik EEG bulgusu tanı kriterlerinde yer alan hipsaritmi bulgusudur. Hastaların yaklaşık %7-75'inde bu tipik patern bildirilmiştir (14; 25). West sendromlu hastaların %33-40'ında (özellikle hastalığın ileriki dönemlerinde) EEG'de her zaman klasik hipsaritmi paterni gözlenmeyebilir (50). Singhi ve ark.'ın (99) çalışmasında ise hipsaritmi %44 oranında saptanmıştır. Knupp ve arkadaşlarının (107) çalışmalarında hastaların %47'sinde hipsaritmi saptandığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda EEG'de klasik hipsaritmi oranı %55,4 bulundu ve literatür ile uyumluydu.

WS'nin etiyolojik sınıflandırmasında nöroradyolojik görüntülemeye kaydedilen teknik gelişmeler önemli rol oynamış ve semptomatik grup oranı geçmiş yıllara göre giderek artmaktadır. Yapısal beyin anomalileri, intrakranial kanama, malignite gibi patolojilere tanı MRG ile konulabilmektedir. West sendromlu hastalarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının %70-80'inde patolojik bulgular görülmektedir (108). Karataş ve ark. (109) çalışmasında nörogörüntülemeye MRG' nin hastaların %80'inde kullanıldığını, %74 oran ile kortikal atrofi saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda vakaların % 100'üne kraniyal MRG çekilmişti ve %82,2'inde patolojik nöroradyolojik görüntüleme bulguları saptandı. Bizim çalışmamızda, en sık saptanan patolojik görüntüleme bulgusu literatür ile uyumlu olarak kortikal atrofiydi (%28,6) ve buna sırasıyla hipoksik iskemik değişiklikler (%12,5) ve Corpus collozum agenezisi (%12,5) eşlik ettiği görüldü. Fois ve ark. (110), myelinizasyon gecikmenin etiyolojiden bağımsız şekilde West sendromlu olgularda saptanabilecek bir MR bulgusu olduğunu

belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda MR görüntülemesinde myelinizasyon gecikme bulgusu 9 olguda (%16,1) saptandı.

WS tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz standart bir tedavi sistemi oluşturulamamıştır. Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nörolojisi Derneğinin 2004 Cochrane verilerine göre ulaştıkları tek ortak görüş, ACTH ve VGB'nin WS'nin tedavisinde etkili iki ilaç olduğudur (111). 2010 yılında yayınlanan Amerikan infantil Spazm Konsensus Raporu'nda ACTH ve VGB WS'nin tedavisinde onaylanan iki ilaç olduğu belirtilmiştir (3).

Çalışmamızda, ilk tedavi seçeneği olarak 30 hastada ACTH 26 hastada ise VGB kullanıldı. Mohammed ve ark.'ın (112) çalışmasında VGB'nin %72, ACTH'ın %24 oranında ilk ilaç olarak kullanıldığı görüldü. İbrahim ve arkadaşlarının (90) çalışmasında ise, VGB'nin %68, ACTH'ın %32 oranında ilk tedavi seçeneği olduğu saptandı.

Çalışmamızda olguların %75'inde tedavi yanıt alınırken, %25'inde tedavi yanıt alınamadı. Verilen ilk tedavi ve bu tedaviye alınan yanıtlar değerlendirildiğinde ACTH alanların %80'inin, VGB alanların %69,2'sinin tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,536$). Olgularımızda relaps görülme oranında ACTH grubunda (%30) VGB'de ise (%42,3) olduğu görüldü. ACTH tedavisi alan gruptaki olgularımızın %83,3'ü, VGB alan grubun %69,2'sinin EEG'sinde düzelme saptandı. İngiltere'de yapılan 107 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada VGB %54, ACTH ise %70 oranında etkili bulunmuştur (1). İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise ACTH'a yanıt %74 saptanırken, VGB'ye yanıt %48 olarak değerlendirilmiştir (113). Yapılan 7 farklı çalışmada değerlendirilen 468 hasta ele alındığında, ACTH'ın %58, VGB'nin %47 oranında etkili olduğu saptanmıştır (100). Riikonen (100), her iki ilacın da etkili olduğunu, kısa süreli nöbet kontrolünde ACTH'ın VGB'den daha etkili olduğunu ve relaps oranlarının her iki ilaç için benzer olduğunu vurgulamıştır. İbrahim ve ark.'nın (90) çalışmasında ise, ACTH tedavisinde relaps oranı %56, VGB'de %33 olarak saptanmıştır. İngiltere infantil Spazm Çalışma Grubu bizim çalışmamızdakine benzer şekilde ACTH'ın erken dönem tedavi yanıtı açısından VGB'ye oranla %20 oranında daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Tedavi sonrası relaps oranlarının ise bizim çalışmamızdakinin aksine ACTH tedavisinde daha sık olduğunu bildirmişlerdir (105).

Etiyolojik gruplara göre ilaçların yanıtılık oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedaviye cevap klinik yanıt var ve klinik yanıt yok olarak iki grupta değerlendirildiğinde kriptojenik grupta ACTH alanların %33,3'ünün VGB alanların %83,3'ünün tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü. Gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p=0,157$). Semptomatik grupta ACTH alanların %85,1'inin VGB alanların ise %65'inin tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü. Gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p=0,107$). İngiltere infantil Spazm çalışmasında ACTH kriptojenik grupta daha etkili bulunmuştur (105). Karvelas ve ark.nın (114) çalışmasında ise çalışmamıza benzer şekilde her iki ilaç arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

WS, dünya çapında ciddi nörolojik sekeller, dirençli nöbetler, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir ensefalopatidir. Hipoksik doğum, infantil spazmlarla ilişkili önlenabilir en önemli faktördür. Spazmlar geliştikçe merkezi sinir sisteminde daha fazla hasara neden olur ve erken tedavi prognoz üzerinde olumlu etki sağlayabilir.

Bizim çalışmamızda ACTH'ın VGB'ye kıyasla gerek klinik düzelmede gerekse de elektrofizyolojik düzelmede yüzdesel anlamda daha başarılı olsa da iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak, WS'nin patofizyolojisinin aydınlatılması ve standart tedavi modellerinin oluşturulabilmesi için iyi tasarlanmış, daha fazla hastayı içeren klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Olguların spazm başlangıç yaşı median değerinin 5 ay olduğu ve %89,3'ünde spazmların 1 yaşından önce geliştiği saptandı.
2. EEG bulgularına bakıldığında %55,4'ünde hipsaritmi(klasik) ve %39,3'ünde modifiye hipsaritmi bulguları saptandı.
3. Nöbet sayısı 10'dan fazla olanların tamamı semptomatik gruptaydı. Semptomatik ve kriptojenik olanların nöbet sayıları birbirinden istatistiksel olarak farklı saptandı ($p=0,031$).
4. Hastaların %83,9'u semptomatik WS, %16,1'i kriptojenik WS idi. %33,9 hastada yapısal beyin anomalisi, %21,4'ünde genetik anormallik, %19,6'sında hipoksik iskemik ensefalopati, %3,6'sında TORCH enfeksiyonu,%3,6'sında tuberoskleroz, %3,6'sında MSS enfeksiyonu, %3,6'sında intrakranial kanama %1,8'inde metabolik hastalık,%1,8'inde Kernikterus, %1,8'inde serebral infarkt saptandı.
5. Hastaların 36'sına (%65,5) genetik araştırma yapılmıştı ve bu hastaların 12'sinde (%33,3) genetik anormallik saptandı. Olgularımızda görülen genetik nedenlerden Down sendromu, Atipik Rett sendromu(CDKL5), Noonan sendromu, Williams sendromu, AP3B2 mutasyonu, KCT7D mutasyonu, DEPDC5 mutasyonu, POMGNT1 mutasyonu, PRKAR1B mutasyonu saptanmıştır
6. Başvuru ile tedavi başlama arasındaki süre incelendiğinde olguların %62,5'inde ilk 1 ayda tedavi başlanıldığı görüldü.
7. Tedaviye klinik yanıt incelendiğinde ACTH alanların %80'inin VGB alanların ise %69,2'sinin tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü.
8. Tedaviye EEG yanıtı incelendiğinde ACTH alanların %83,3'ünün, VGB alanların ise %69,2'sinin EEG yanıtının olduğu görüldü.
9. Semptomatik grupta ACTH alanların %85,1'inin VGB alanların ise %65'inin tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü.
10. Kriptojenik grupta ACTH alanların %33,3'ünün VGB alanların ise %83,3'ünün tedaviye iyi yanıt verdiği görüldü.
11. Relaps olan olguların %30'u ACTH ve %42,3'ü VGB kullanıyordu.

12. VGB kullananların %57,7'sinde, ACTH kullananların ise %66,7'sinde tedavi sonrası nöromotor gelişimde olumlu değişiklikler ve etrafa ilgide artış gözlemlendi.
13. İlaç gruplarına göre başvuru ile tedavi başlama arasındaki süre incelendiğinde VGB tedavisinin yaklaşık % 80'inin ilk 30 gün içinde başladığı, buna karşın ACTH tedavisinin %50'sinin 30 günden sonra başladığı görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı ($p=0,014$).



7. KAYNAKLAR

1. Lux Andrew L, Osborne John PA. proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*, 2004, 45.11: 1416-1428.
2. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia*, 1999, 40.6: 748-751.
3. Pellock JM, et al. Infantile spasms: a US consensus report. *Epilepsia*, 2010, 51.10: 2175-2189.
4. Rukonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain and Development*, 2001, 23.7: 539-541.
5. Hrachovy RA. West's syndrome (infantile spasms) Clinical description and diagnosis. *Intractable Seizures: Diagnosis, Treatment, and Prevention*, 2002, 33-50.
6. Baram TZ, et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*, 1996, 97.3: 375-379.
7. Kossoff EH, et al. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia*, 2008, 49.9: 1504-1509.
8. Carmant L. Infantile spasms: West syndrome. *Archives of neurology*, 2002, 59.2: 317-318.
9. Fukuyama Y. History of clinical identification of West syndrome—in quest after the classic. *Brain and Development*, 2001, 23.8: 779-787.
10. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *The Lancet*, 1841, 35.911: 724-725.
11. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography*. 1941.

12. Eling P, et al. The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome. *Neurology*, 2002, 58.6: 953-955.
13. Hrachovy RA, Frost JR, James D. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *Journal of clinical neurophysiology*, 2003, 20.6: 408-425.
14. Hrachovy RA. FJ (2008). Severe encephalopathic epilepsy in infants: infantile spasms (West syndrome). *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*, 249-268.
15. Zuberı SM, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63.6: 1349-1397.
16. Pavone P, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*, 2020, 41: 3547-3562.
17. Kellaway P, et al. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1979, 6.3: 214-218.
18. Glaze DG, Zion TE. *Curr Probl Pediatr* 1985 ve 15:1-39.
19. King DW, et al. Infantile spasms: ictal phenomena. *Pediatric Neurology*, 1985, 1.4: 213-218.
20. Wheless JW, et al. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC pediatrics*, 2012, 12: 1-9.
21. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudı M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia*, 1973, 14.2: 153-164.
22. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of.
23. Druckman R, Chao D. Massive spasms in infancy and childhood. *Epilepsia*, 1955, 4.1: 61-72.
24. Pm J. Infantile spasms. A review of the literature and a study of 112 cases. *Clinics in Developmental Medicine*, 1964, 15.
25. Alva-Moncayo E, Diaz-Leal, MC, Olmos-Garcia De Alba G. Electroencephalographic discoveries in children with infantile massive spasms in Mexico. *Revista de Neurologia*, 2002, 34.10: 928-932.

26. Vacca G, et al. EEG findings in West syndrome a follow-up of 20 patients. *Acta Neurologica*, 1992, 14.4-6: 297-303.
27. Hrachovy RA, Frost Jr, JD, Kellaway P. (1984). Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*, 25(3), 317-325.
28. Watanabe K, et al. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia*, 1993, 34.4: 679-685.
29. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P. (1981). Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*, 31(6), 688-688.
30. Lacy JR, Penry JK. *Infantile spasms*, New York, 1976.
31. Gaily EK, et al. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia*, 1995, 36.9: 873-882.
32. Donat JF, LO Warren D. Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in West syndrome. *Journal of Child Neurology*, 1994, 9.3: 290-296.
33. Stafstrom CE. Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. *Epilepsy Currents*, 2009, 9.3: 75-81.
34. Chugani HT, et al. PET with 18 F-2-fluorodeoxyglucose in infantile spasms. *Ann Neurol*, 1984, 16: 336-377.
35. Hrachovy RA. Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system. *Problems and concepts in developmental neurophysiology*, 1989, 131-147.
36. Coleman M. Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome. *Neurology*, 1971, 21.9: 911-911.
37. Yamamoto H, et al. Changes in CSF tryptophan metabolite levels in infantile spasms. *No to Hattatsu= Brain and Development*, 1992, 24.6: 530-535.
38. Nausieda PA, Carvey PM, Braun A. Long-term suppression of central serotonergic activity by corticosteroids: A possible model of steroid-responsive myoclonic disorders. *Neurology*, 1982, 32.7: 772-772.
39. Pranzatelli MR. In vivo and in vitro effects of adrenocorticotrophic hormone on serotonin receptors in neonatal rat brain. *Developmental pharmacology and therapeutics*, 1989, 12.1: 49-56.

40. Ht Chuganı. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol*, 1992, 31: 212-219.
41. Chuganı HT, et al. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1990, 27.4.
42. Wyllie E, et al. Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology*, 1996, 46.3: 839-841.
43. Hrachovy RA, et al. Immunological evaluation of patients with infantile spasms. In: *Annals Of Neurology*. 227 East Washington Sq, Philadelphia, PA 19106: Lippincott-Raven Publ, 1985. p. 414-414.
44. Howitz P, Platz P. Infantile spasms and HLA antigens. *Archives of Disease in Childhood*, 1978, 53.8: 680-682.
45. Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *Journal of child neurology*, 2004, 19.3: 392-397.
46. Okan MS. İnfantil Spazm. *Güncel Pediatri*, 2004, 2.2: 87-90.
47. Glauser TA., et al. Infantile Spasm (West Syndrome). *Medscape* [Internet], 2012.
48. Cuvellier Jean-Christophe, Lépine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatric neurology*, 2010, 42.1: 1-11.
49. Uldall P, et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Archives of Disease in Childhood*, 2006, 91.3: 219-221.
50. Özmen M, Tatlı B, Ekıcı B. Yenidoğan ve sütçocuğunun epileptik sendromları. *Türk Pediatri Arşivi*, 2011, 46.3: 191-195.
51. Yamatogı Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome ve its overview referring to our 16 cases. *Brain and Development*, 2002, 24.1: 13-23.

52. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatric neurology*, 2012, 47.5: 317-323.
53. Clarke M, et al. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1987, 29.4: 520-528.
54. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y. The West syndrome: developmental aspects. *Pediatrics International*, 1987, 29.1: 61-69.
55. Djukic A, et al. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other?. *Epilepsy research*, 2006, 70: 68-76.
56. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Canadian journal of neurological sciences*, 2005, 32.4: 409-418.
57. Arhan E, Çocuk SA. ergenlik çağı semptomatik epilepsiler. Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YKY. Anıl Matbaacılık, Ankara, 2010, 309-318.
58. Chong PF, et al. Deletions of SCN2A and SCN3A genes in a patient with West syndrome and autistic spectrum disorder. *Seizure*, 2018, 60: 91-93.
59. Moosa A, NV. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 2019, 25.2: 381-407.
60. Pellock JM Jr, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. Pellock's Pediatric Epilepsy: diagnosis and therapy. Fourth ed. New York: NY: Demos Medical Publishing ve 2017.
61. Yin J, et al. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms. *Pediatric Drugs*, 2017, 19: 357-365.
62. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. *Annals of Pharmacotherapy*, 2013, 47.5: 744-754.
63. D'alonzo R, et al. West syndrome: a review and guide for paediatricians. *Clinical drug investigation*, 2018, 38: 113-124.

64. Heiskala H, et al. West syndrome: individualized ACTH therapy. *Brain and Development*, 1996, 18.6: 456-460.
65. Oguni H, et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain and Development*, 2006, 28.1: 8-13.
66. Baram TZ. What are the reasons for the strikingly different approaches to the use of ACTH in infants with West syndrome?. *Brain and Development*, 2001, 23.7: 647-648.
67. Hodgeman RM, et al. Effectiveness of once-daily high-dose ACTH for infantile spasms. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 59: 4-8.
68. Wanigasinghe J, et al. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin: a 12-month assessment of spasm control in West syndrome. *Pediatric neurology*, 2017, 76: 14-19.
69. Gowda VK, et al. Corticotrophin-ACTH in comparison to prednisolone in west syndrome—a randomized study. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2019, 86: 165-170.
70. Hattori A, et al. Short-duration ACTH therapy for cryptogenic West syndrome with better outcome. *Pediatric neurology*, 2006, 35.6: 415-418.
71. Kunnanayaka V, et al. Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: A pilot, randomized controlled trial. *Neurology India*, 2018, 66.2: 385.
72. Kossoff EH. Infantile spasms. *The neurologist*, 2010, 16.2: 69-75.
73. Elterman D, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *Journal of child neurology*, 2010, 25.11: 1340-1347.
74. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*, 2008, 49: 37-41.
75. Song Ji M, et al. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. *Clinical neuropharmacology*, 2017, 40.2: 63-84.
76. Police A, Shankar VK, Murthy S. Narasimha. Role of taurine transporter in the retinal uptake of vigabatrin. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21: 1-9.

77. Jammoul F, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Annals of neurology*, 2009, 65.1: 98-107.
78. Tibussek D, et al. Treatment of infantile spasms: report of the interdisciplinary guideline committee coordinated by the German-speaking society for neuropediatrics. *Neuropediatrics*, 2016, 139-150.
79. Narita H, et al. Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: evidence of focality. *Epilepsia*, 2017, 58.5: 882-892.
80. Franz DN, et al. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study. *PloS one*, 2016, 11.6: e0158476.
81. Pierson TM, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Annals of clinical and translational neurology*, 2014, 1.3: 190-198.
82. Yilmaz S, et al. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurologica Belgica*, 2016, 116: 519-527.
83. Rukonen R, et al. Infantile spasms: Long-term mortality of the patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2017, 21: e186.
84. Lugvigsson P, et al. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia*, 1994, 35.4: 802-805.
85. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia*, 1995, 36.6: 572-574.
86. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P ve Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey & Co Ltd 3rd Ed. 2002:47-63.
87. Zhu X, et al. A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH. *Epilepsy research*, 2011, 93.2-3: 149-154.
88. Lagae L, et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure*, 2010, 19.3: 159-164.
89. Kaushik JS, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of West Syndrome in children from Northern India. *Seizure*, 2013, 22.8: 617-621.

90. Ibrahim S, et al. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH-a developing country perspective. BMC pediatrics, 2010, 10: 1-9.
91. Kivity Sara, et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. Epilepsia, 2004, 45.3: 255-262.
92. Osborne JP, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification 2. Epilepsia, 2010, 51.10: 2168-2174.
93. Yazar C. İnfantil Spazm Olgularının Değerlendirilmesi ve Uzun Süreli İzlemi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan dal uzmanlık tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2010.
94. Bittles AH. The prevalence and outcomes of consanguineous marriage in contemporary societies. Cousin marriages: Between tradition, genetic risk and cultural change, 2015, 28: 33.
95. Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Aile, 2016. www.tuik.gov.tr, (ET:..
96. Khreisat WH. Clinical profile of infants with hypsarrhythmia. Acta Informatica Medica, 2011, 19.3: 149.
97. Yılmaz Ü, Özdemir R. West sendromu: Klinik özellikleri ve kısa dönem prognozu. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2014, 5.1: 86-92.
98. Lee J, et al. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. Brain and Development, 2013, 35.8: 821-826.
99. Singh P, Ray M. Profile of West syndrome in North Indian children. Brain and Development, 2005, 27.2: 135-140.
100. Rikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. European journal of paediatric neurology, 2010, 14.1: 13-18.
101. Dalla B, B. Introduction to etiology. Infantile spasms and West syndrome, 1994, 166-171.
102. Engel JR, Jerome. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia, 2006, 47.9: 1558-1568.

103. Glaze DG, Nordli Jr DR, Dashe JF. "Etiology and pathogenesis of infantile spasms." UpToDate: Oct 06, 2017.
104. Yılmaz S. İnfantil Spazmda Prognostik Faktörler. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan dal uzmanlık tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2011.
105. Lux AL, Osborne JP. The influence of etiology upon ictal semiology, treatment decisions and long-term outcomes in infantile spasms and West syndrome. *Epilepsy research*, 2006, 70: 77-86.
106. Wirrell EC, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*, 2015, 56.4: 617-625.
107. Knupp KG, et al. Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort. *Epilepsia*, 2016, 57.11: 1834-1842.
108. Glauser TA, Kao A. Infantile Spasm (West Syndrome). Medscape. Updated: Dec 27, 2017.
109. Karataş K. West Sendromlu Hastaların Etiyolojisi, Prognozu ve Epileptik Dönüşümü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2014.
110. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Italian journal of pediatrics*, 2010, 36: 1-10.
111. Mackay MT., et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 2004, 62.10: 1668-1681.
112. Mohamed BP, et al. Seizure outcome in infantile spasms—a retrospective study. *Epilepsia*, 2011, 52.4: 746-752.
113. Vigeveno PC, Maria Roberta. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*, 1997, 38.12: 1270-1274.
114. Karvelas G, et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure*, 2009, 18.3: 197-201.

8. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: İnfantil Spazm İle İlişkili Prenatal, Perinatal, Postnatal Nedenler	12
Tablo 2: WS Steroid ve Vigabatrin Tedavi Dozları ve Süreleri	16
Tablo 3: Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	23
Tablo 4: Hastaların Nöbet Tipleri, Fizik Muayene ve EEG Bulguları	24
Tablo 5: Prenatal Özellikler	25
Tablo 6: Natal Özellikler.....	26
Tablo 7: Postnatal Özellikler.....	27
Tablo 8: Hastaların Soygeçmiş Özellikleri	28
Tablo 9: Etiyolojik Faktörler.....	29
Tablo 10: Hastaların MR Görüntüleme Sonuçları	30
Tablo 11: Hastaların Tedavi ile İlgili Özellikleri.....	31
Tablo 12: Genetik Araştırma Sonuçları	32
Tablo 13: Kız ve Erkek Hastaların Karşılaştırılması	33

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: İnfantil Spazmlı Hastalarda Spazm Özellikleri.....	4
Şekil 2: 6 Aylık Bir WS Tanılı Hastanın Hipsaritmik Paterninin Görüldüğü Dijital Kayıt.	6
Şekil 3: 6 Aylık Bir West Sendromlu Hastada İktal EEG Kaydı. Hızlı Aktivitenin Süperimpoze Olduğu Voltaj Atenüasyon Periyodu.	8
Şekil 4: Ohtahara Sendromu, WS ve Lennox-Gastaut Sendromunun Yaşa Bağımlı Birbirlerine Dönüşümü ve EEG Bulguları.....	15
Şekil 5: Etiyoloji ve Nöbet Sayılarının Grupları Arasındaki İlişki	34
Şekil 6: Tedavi Grupları ile Tedaviye Cevap Arasındaki İlişki	35
Şekil 7: Tedavi grupları ile tedaviye cevap grupları arasındaki ilişki.....	35
Şekil 8: Tedavi Grupları ile EEG Yanıtları Arasındaki İlişki	36
Şekil 9: Tedavi Grupları ile EEG Cevabı Grupları Arasındaki İlişki.....	36
Şekil 10: Semptomatik Grupta Tedavi ile Tedaviye Cevap Arasındaki İlişki	37
Şekil 11: Semptomatik Grupta Tedavi ile Tedaviye Cevap Grubu Arasındaki İlişki	38
Şekil 12: Kriptojenik Grupta Tedavi ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişki	39
Şekil 13: Kriptojenik Grupta Tedavi ile Tedaviye Cevap Grubu Arasındaki İlişki	39
Şekil 14: Tedavi Grupları ile Relaps Arasındaki İlişki	40
Şekil 15: Tedavi Grupları ile Tedavi Sonrası Nöromotor Gelişimde Olumlu Değişiklikler ve Etrafa İlgide Artış Arasındaki İlişki	41
Şekil 16: Tedavi Gruplarına Göre Başvuru ve Tedaviye Başlama Arasında Geçen Süre	41