



T.C.
İZMİR EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. M. Özgür ÇOĞULU

YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ EPİLEPTİK
ENSEFALOPATİLERİNDE GENETİK TANI VE KLİNİK SPEKTRUM
İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Muhittin ÖZCAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

İZMİR- 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özgür Coğulu olmak üzere tüm Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Derin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana her aşamada yol gösteren ve destek olan çok değerli tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Hasan Tekgöl'e,

Uzmanlık eğitimime çok değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Sanem Keskin Yılmaz'a,

İlk günden itibaren her aşamada birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bana rol model olan Sayın Uzm. Dr. Seda Kanmaz'a ve tüm Çocuk Nöroloji ekibine,

Asistanlık eğitimimin çok zorlu günlerini birlikte eğlenerek geçirmemi sağlayan, her biri ayrı ayrı değerli olan tüm eşkıdemlerime ve çalışma arkadaşlarıma,

Bana her zaman inanan ve güvenen, hep daha iyisi için motive eden canım annem Ufuk Özcan'a ve canım babam Nadir Özcan'a; çok sevdiğim sevgili kardeşim Cemre Bedia Özcan'a,

Kendisiyle maalesef çok kısa zaman geçirebildiğim rahmetli dedem Muhittin Özcan'a, Sevgisini ve desteğini hep hissettiğim, beni her zaman daha iyiye ve daha doğruya yönlendiren sevgili eşim Dr. Büşra Gökçe Özcan'a,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Muhittin Özcan

ÖZET

Giriş-Amaç: Epilepsi çocukluk çağının en sık görülen nörolojik sorunudur. Yaşamın ilk 3 yılında tanımlanan epilepsilerde genetik temelli etyolojilerin oranlarında önemli artışlar bildirilmektedir. Bu çalışmada süt çocukluğu dönemi genetik epilepsilerinde semiyolojik-sendromik yaklaşım, tanısal araçlar kullanımı, antinöbet tedavi uygulamaları, etyoloji özgül hedefe yönelik tedaviler, hassas tıp yaklaşımı ve prognoz ilişkisi araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Çalışma 2003-2021 yılları arasında Ege Çocuk Nöroloji Bilim Dalında yaşamın 1-36 aylarında epilepsi tanısı 1350 hasta örneklemini üzerinde yürütüldü. Genetik temelli süt çocukluğu epilepsi tanısı genetik testler ile gerçekleştirilen 133 hasta ile çalışma örneklemini oluşturdu. Hastaların genetik tanısında aşağıdaki genetik testler kullanıldı: karyotiplendirme, mikroarray dizileme, epilepsi gen panelleri, multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu klinik ekzon analizi ve tüm ekzon sekanslama. Genetik temelli epilepsiler **gen düzeyinde etkilenme** ve **kromozom düzeyinde etkilenme** olarak ikiye ayrıldı. Gen düzeyinde ise etkilenmeler moleküler bazda dört alt gruba ayrıldı; *hücre proliferasyonu kusuru (1)* , *hücre migrasyon kusurları (2)* , *konjenital metabolik bozukluklar(3)* ve *fonksiyon kaybı varyantları (4)* .

Bulgular: Epileptik nöbet oluşum zamanına göre çalışma örnekleminde üç alt grup oluşturuldu; *grup I* (N=19, 14.5%); yenidoğan dönem (postnatal <28 gün), *grup II* (N=32, %24); erken süt çocukluğu dönemi (1-3 ay arası), *grup III* (N= 82 ,%61,7); geç süt çocukluğu döneminde (> 3 aylık). Genetik temelli tanılama 28 (%21) hastaya karyotiplendirme, 17 (%12,7) hastaya Floresan in-situ Hibridizasyon (FISH), 25 (%18,7) hastaya mikroarray, 66 (%48,8) hastaya hedefli gen analizi, 50 (%37,5) hastaya epilepsi paneli, 37 (%27,8) hastaya WES ve 1 (%0,7) hastaya ise WGS tetkikleri ile gerçekleştirilmiştir. Genetik temelli etyolojik tanılama 133 hastanın 103'ünde (%77,4) tanı yeni nesil dizileme testleri kullanılarak gerçekleştirilirken 20 (%22.6) hastada kromozomal testler ve multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu ile gerçekleştirildi. Gen düzeyinde etkilenme %86,4 ve kromozomal düzeyde etkilenme %13,5 olarak saptandı. Gen düzeyinde etkilenme 4 alt grupta incelendi; (1) fonksiyonel defekti (n:73, %63,4), (2) hücre proliferasyon defekti (n:20, %17,3), (3) hücre migrasyon defekti (n:12, %10,4), (4) metabolik bozukluk (n:10, %8,6). Çalışma örnekleminizde fonksiyonel genetik defektler arasında en sık SCN1A patolojik varyantları (%19,5) ve ALDH7A1 (%5,3) tanımlanmıştır. Hücre proliferasyon defekti arasında ise en sık tuberosklerosis genleri (%12)

patolojik varyantlar olarak belirlenmiştir. Özgül genetik tanı 66 (%49,6) hastada hassas tıp uygulamaları ile terapötik katkı sağlanmıştır.

Sonuç: Süt çocukluğu epilepsilerinde genetik temelli epileptik ensefalopatilerin doğru tanımlaması gerçekleştirilmiş, antinöbet ilaçların daha doğru akılcı kullanımı sağlanmış ve hassas tıp uygulamaları ile antiepileptogenetik tedavi yaklaşımları ile olumlu prognoz katkısı sağlanabilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Genetik epilepsi, süt çocukluğu epilepsisi, hedefe yönelik tedavi

ABSTRACT

Introduction-Aim: Epilepsy is the most common neurological problem of childhood. Significant increases are reported in the rates of genetically based etiologies in epilepsies defined in the first 3 years of life. In this study, it was planned to investigate the relationship between semiological-syndromic approach, use of diagnostic tools, anti-seizure treatment applications, etiology-specific targeted therapies, precision medicine approach and prognosis in infancy genetic epilepsy.

Method: The study was carried out on a sample of 1350 patients diagnosed with epilepsy in the 1-36 months of life in Ege Pediatric Neurology Department between 2003-2021. The study sample consisted of 133 patients whose genetically based infancy epilepsy diagnosis was made by genetic testing. The following genetic tests were used in the genetic diagnosis of patients: karyotyping, microarray sequencing, epilepsy gene panels, probe amplification due to multiplex ligation, clinical exon analysis, and whole exon sequencing. Genetically based epilepsies were divided into two as gene level involvement and chromosomal level effect. At the gene level, the effects were divided into four subgroups on a molecular basis; cell proliferation defects (1), cell migration defects (2), congenital metabolic disorders (3) and loss-of-function variants (4).

Results: Three subgroups were formed in the study sample according to the epileptic seizure occurrence time; group I (N=19, 14.5%); neonatal period (postnatal <28 days), group II (N=32, 24%); early infantile period (1-3 months), group III (N= 82, 61.7%); late infancy (> 3 months). Genetic-based diagnosis Karyotyping in 28 (21%) patients, Fluorescent in-situ Hybridization (FISH) in 17 (12.7%) patients, microarray in 25 (18.7%) patients, targeted gene analysis in 66 (48.8%) patients, Epilepsy panel was used in 50 (37.5%) patients, WES in 37 (27.8%) patients, and WGS in 1 (0.7%) patient. Genetic-based etiological diagnosis was performed in 103

(77.4%) of 133 patients using next-generation sequencing tests, while in 20 (22.6%) patients, chromosomal tests and probe amplification due to multiplex ligation were performed. It was determined that the effect at the gene level was 86.4% and the effect at the chromosomal level was 13.5%. Influence at the gene level was examined in 4 subgroups; (1) functional defect (n:73, 63.4%), (2) cell proliferation defect (n:20, 17.3%), (3) cell migration defect (n:12, 10.4%), (4) metabolic disorder (n:10, 8.6%). SCN1A pathological variants (19.5%) and ALDH7A1 (5.3%) were identified most frequently among functional genetic defects in our study sample. Among the cell proliferation defects, the most common tuberous sclerosis genes (12%) were determined as pathological variants. Specific genetic diagnosis In 66 (49.6%) patients, therapeutic contribution was provided by precision medicine applications.

Conclusion: Genetic-based epileptic encephalopathies have been correctly identified in infancy epilepsies, more rational use of anti-seizure drugs has been achieved, and a positive prognosis contribution has been achieved with precision medicine applications and antiepileptogenetic treatment approaches.

Keywords: Genetic epilepsy, infantile epilepsy, targeted therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
ÖZET	3

ABSTRACT.....	4
İÇİNDEKİLER.....	5
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	7
TABLolar DİZİNİ	8
KISALTMALAR.....	10
1. GİRİŞ.....	11
2. GENEL BİLGİLER	12
A. TANIMLAR.....	12
3. YENİDOĞAN NÖBETLERİ	15
A. EPİDEMİYOLOJİ.....	15
B. GELİŞMEKTE OLAN BEYİNDE NÖBET PATOFİZYOLOJİSİ	15
C. ETİYOLOJİ.....	17
D. GENETİK GEÇİŞLİ YENİDOĞAN EPİLEPSİLERİ	18
E. YENİDOĞAN NÖBET SINIFLANDIRMASI	20
4. İNFANTİL DÖNEM NÖBETLERİ	23
A. EPİDEMİYOLOJİ.....	23
B. ETİYOLOJİ.....	23
C. NÖBET SINIFLANDIRMASI	25
5. YENİDOĞAN VE İNFANTİL DÖNEM BAŞLANGIÇLI EPİLEPTİK SENDROMLAR.....	27
A. KENDİNİ SINIRLAYAN EPİLEPTİK SENDROMLAR	29
B. GELİŞİMSEL VE EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER	35
C. ETİYOLOJİ SPESİFİK SENDROMLAR	41
6. GENETİK TANI	50
A. GENETİK TEST SEÇİMİ	51
i) KROMOZOM BAZLI TETKİKLER	51
ii) GEN BAZLI TETKİKLER	51
7. TEDAVİ	53
A. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ.....	53
8. GEREÇ VE YÖNTEM	55
A. HASTA ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ.....	55
B. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:.....	56
C. DIŞLAMA KRİTERLERİ:	56
D. HASTA ÖRNEKLEM GRUPLARI.....	57
E. ETİK KURUL ONAYI.....	59
F. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	59
9. BULGULAR.....	60
A. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	60
B. NÖBET SEMİYOLOJİSİ	61
C. İLK ANTİNÖBET İLAÇ (ANİ) SEÇİMİ	63
D. İLK EEG DEĞERLENDİRİLMESİ	63
E. NON-GENETİK (GENETİK TESTLER DIŞI) TANISAL ARAÇLARIN.....	64
F. GENETİK TESTLERİN KULLANIMI VE TANISAL KATKISI	65
G. GENETİK TEMELLİ YENİDOĞAN-İNFANTİL EPİLEPSİLERİ	65
H. GENETİK TEMELLİ YENİDOĞAN VE SÜT ÇOCUKLUĞU BAŞLANGIÇLI EPİLEPSİLERDE PROGNOZ	69
10. TARTIŞMA	71
11. SONUÇLAR	76
12. KAYNAKÇA	78



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Genetik Faktörler ve epilepsi ilişkisi	14
Şekil 2: Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler ile yaş ilişkisi	14
Şekil 3: Matür ve immatür beyinde iyon kanalları ve iyon akışı	16
Şekil 4: Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji faktörler.....	18
Şekil 5: Yenidoğan nöbetleri tanı algoritması.....	21
Şekil 6:Yenidoğan nöbetlerinin tanı algortimesı ve ILAE nöbet sınıflandırması.....	22

Şekil 7: Epilepsi etiyolojisi, nöbet semiyolojisi ve epilepsi tipleri özeti	24
Şekil 8: ILAE tarafından 2017 yılında hazırlanan nöbet sınıflaması	26
Şekil 9: ILAE-2022 Epileptik Sendromalar Sınıflaması	29
Şekil 10: Yenidoğan nöbetlerinde kontrol algoritması	55
Şekil 11: Yenidoğan-Süt Çocukluğu Hasta Örnekleminde İlk Nöbet Başlangıç Dönemine Göre Dağılım.....	61
Şekil 12: Hasta grubunda saptanan genetik bozuklukların gruplandırması	69



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Yenidoğan nöbetleri etiyolojisi ve yapılması gereken tetkikler	17
Tablo 2: Yenidoğan epilepsilerinde genetik nedenler	19
Tablo 3: Yenidoğan nöbetlerinin semiyolojik özellikleri	22
Tablo 4: Kendini Sınırlayan (Ailesel) Yenidoğan Epilepsi (SeLNE) tanı kriterleri	30
Tablo 5: Kendini Sınırlayan Ailesel Yenidoğan-Süt Çocukluğu Epilepsisi (SeLFNIE) tanı kriterleri.....	32
Tablo 6: Kendini Sınırlayan (Ailesel) İnfantil Epilepsi (SeLIE) tanı kriterleri	33
Tablo 7: İnfantil Miyoklonik Epilepsi tanı kriterleri.....	35

Tablo 8: Erken İnfantil Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati (EIDEE) tanı kriterleri	36
Tablo 9: Gezici Fokal Nöbetler ile Seyreden İnfantil Epilepsi (EIMFS) tanı kriterleri.....	37
Tablo 10: İnfantil epileptik spazm sendromu (IESS) tanı kriterleri.....	39
Tablo 11: Dravet Sendromu tanı kriterleri	40
Tablo 12: KCNQ2-GEE tanı kriterleri	42
Tablo 13: ALDH7A1-GEE tanı kriterleri	43
Tablo 14: PCDH19 tanı kriterleri.....	45
Tablo 15: GLUT1 Eksikliği tanı kriterleri	47
Tablo 16: Sturge-Weber sendromu (SWS) tanı kriterleri	48
Tablo 17: Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler tanı kriterleri	49
Tablo 18: Epilepsi sendromları, ilişkili genler, fonksiyonları ve hedefe yönelik tedaviler	55
Tablo 19: Yenidoğan nöbetlerinin ILAE nöbet sınıflamasına göre dağılımı.....	62
Tablo 20: 1-36 ay arası epileptik nöbetlerin ILAE-2017 nöbet-sınıflamasına göre dağılımı ..	63
Tablo 21 : Yenidoğan ve Süt çocukluğu döneminde ilk nöbet başlangıç semiyolojisine göre seçilen antinöbet ilaçlar (ANİ) dağılımı verilmiştir	63
Tablo 22: İlk EEG interiktal bulguları	64
Tablo 23: Epilepsi etyolojik tanımlamasında non-genetik tanısal araçların kullanımı	65
Tablo 24: Hasta grubunda uygulanan genetik testler ve tanı alma oranları	65
Tablo 25: Hasta grubunda saptanan genetik bozukluklar ve sendromlar.....	68
Tablo 26: Hasta grubunda saptanan genetik bozuklukların sınıflandırması	68
Tablo 27: Genetik Temelli Yenidoğan ve Süt Çocukluğu Başlangıçlı Epilepsi Hasta Grubunda Prognostik değerlendirme	70
Tablo 28: Hasta grubunun nöbet kontrolü sağlanan ANİ oranları	71

KISALTMALAR

EEG: Elektroensefalografi
EE: Epileptik ensefalopati
ILAE: Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy)
GEE: Gelişimsel ve epileptik ensefalopati
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
aEEG: Amplitüd Elektroensefalografi
GABA: Gama-amino-bütirik-asit
NMDA: N-metil-D-aspartat
HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati
AMPA: α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit
ANİ: Anti Nöbet İlaç
vEEG: Video Elektroensefalografi
HIV: İnsan immün yetmezlik virüs
GEFS+: Ateşli nöbet artı jeneralize epilepsiler
SeLNE: Kendini Sınırlayan (Ailesel) Yenidoğan Epilepsi
SeLFNIE: Kendini Sınırlayan Ailesel Yenidoğan -İnfantil Epilepsi
SeLIE : Kendini Sınırlayan (Ailesel) İnfantil Epilepsi
FK: Febril Konvulziyon
EIDEE: Erken İnfantil Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati
EIMFS: Gezici Fokal Nöbetler ile Seyreden İnfantil Epilepsi
IESS: İnfantil epileptik spazm sendromu
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı
SWS: Sturge-Weber sendromu
CNV: Kopya sayısı varyasyonları
FISH: Floresan in-situ Hibridizasyon
NGS: Yeni nesil dizileme
ES: Ekzon Sekanslama
GS: Genom Sekanslama
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
WES: Tüm Ekzon Sekanslama
WGS: Tüm Genom Sekanslama
MLPA: Multiplex ligasyona bağı prob amplifikasyonu

1. GİRİŞ

Beyinde oluşan anormal ve senkronize olamayan elektriksel aktiviteler sonucunda klinik nöbet veya elektrografik nöbetler gelişebilir. Nöbetler hem çocukluk hem de erişkinlik dönemlerinde sık rastlanan akut ya da kronik seyirli olabilen bir nörolojik problemdir.

Nöbetler tüm yaş gruplarında ciddi bir hastalık olmakla birlikte çocukluk çağında nörogelişimsel aktiviteyi, motor gelişimi ve mental kapasiteyi etkilediği için prognostik açıdan önemli bir yere sahiptir.

Yaşamın ilk 28 günü yenidoğan dönemi olarak adlandırılır. Yenidoğan nöbetleri, nörolojik disfonksiyonu en sık ve belirgin şekilde gösteren klinik tablodur. [1] Hem patofizyolojik mekanizmaların farklılığı hem de anatomik değişkenlikler nedeniyle yenidoğan nöbetleri diğer yaş gruplarından farklı şekilde değerlendirilmektedir. Nöbet sonrası nörolojik gelişim geriliği, epilepsi, nörolojik fonksiyonlarda azalma veya ölüm görülebilir[2]. Özellikle yaşamın ilk haftalarında fizyolojik olarak meydana gelen artmış eksitasyon ve azalmış inhibisyon sonucu nöbet riskinin belirgin arttığı bir dönemdir. [3] Bu dönemde gelişen nöbetlerin büyük çoğunluğu akut semptomatik nöbetlerdir. Yenidoğan nöbetlerinde tanı ön planda klinik şüphe ve nöbetin gözlemlenmesi yanından elektroensefalografik kayıtlanması ile konulabilmektedir. Klinik ve elektroklinik nöbetlerinin yanısıra yenidoğanların sadece elektrografik nöbetlerin de görülebildiği gösterilmiştir [4].

Genetik kaynaklı epilepsilerin sıklığı, tanı alanındaki yenilikler ile gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle aile öyküsü olan hastalarda epilepsi gelişme riski belirgin derecede artmaktadır. Akraba evliliklerinin daha fazla olduğu toplumlarda ise tek gen kökenli epilepsi oranında ciddi artış olduğu yapılan incelemelerde ortaya konulmuştur. Genetik olarak belirlenmiş epilepsiler için, yalnızca nöbetleri azaltabilen veya durdurabilen değil, aynı zamanda ilişkili birçok komorbiditeyi de ele alan kanıta dayalı hedefe yönelik tedaviler ve hedefe yönelik tıp uygulamaları ile bireyselleştirilmiş tedaviler geliştirilmektedir. [5]

Bu retrospektif çalışmada 2003-2021 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hastanesinde yaşamın ilk 36 ay döneminde nöbet geçiren ve genetik epilepsi tanısı testler ile kesinleşen hastaların etiyolojik ve klinik özelliklerinin tanımlanması ve prognoz ilişkisi değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

a. Tanımlar

Nöbet; metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ya da inflamatuvar farklı sebeplerle beyinde anormal aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir grup nöronun senkron elektriksel aktiviten kaynaklanan belirti ve/veya semptomların geçici olarak ortaya çıkmasıdır [6].

Akut tetiklenmiş nöbet; toksik, metabolik, travma, serebrovasküler olaylar gibi bir predispozan faktör varlığında aha önce normal olan beyinde nöbet eşiğinin düşmesi sonucu görülen nöbetlerdir. Reaktif nöbet ya da provoke nöbet olarak da tanımlanabilir. Akut semptomatik nöbet varlığında her zaman epilepsi tanısından bahsedilemez. Serebral gelişim anomalileri anomaliler, kortikal yerleşimli serebrovasküler hastalıklar ya da tümörler gibi provokatif faktörler varlığında nöbetler tekrarlama eğilimi gösterdiği için epilepsi tanısı mümkündür [6].

Epilepsi için gereken tanı kriterleri ise şu şekildedir:

1. En az 24 saat arayla iki farklı zamanda en iki kez tetiklenmemiş nöbet geçirmiş olmak,
2. Tetiklenmemiş nöbet sonrası izlemde 10 yıl içerisinde nöbet tekrarlama olasılığının %60'tan fazla olması (artmış tekrarlama olasılığı travma, tümör, inme ve santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi etiyolojik nedenlerle veya elektroensefalografi (EEG) bozukluğu ile ilişkili olabilir),
3. Tek nöbet ile epileptik sendrom tanısı almış olmak.

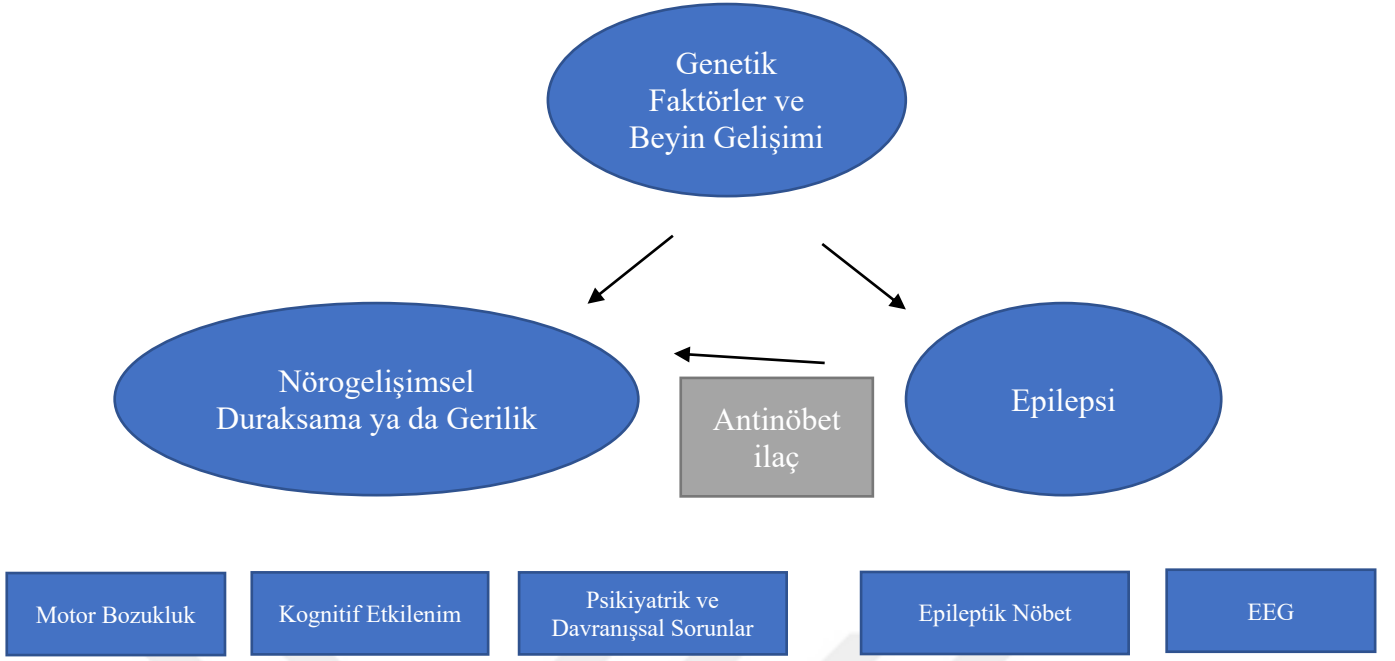
Epilepsi sendromları (ES); bir arada olduğunda, belirleyici, ayırt edilebilir olan, klinik ve elektrofizyolojik bulgular kümesi için kullanılan bir terimdir. Epilepsi sendromlarının kendine özgü bir başlangıç yaşı, özgül nöbet tipleri, özgül EEG paternleri ve sendrom özelinde prognoz açısından benzerlikleri mevcuttur. Epileptik sendrom tanısına hızlı ulaşılması, mümkün olan en uygun tedavinin başlanması ve prognoz açısından bilgi vermesi nedeniyle önemlidir [7]. Epilepsi sendromları tanımlanırken birden fazla değişken göz önünde bulundurulur. Epilepsi sendrom sınıflaması etiyolojiden bağımsız olarak belirli yaş gruplarında ortaya çıkabilir [8]. Özellikle genetik testlerin yaygınlaşması ve ulaşılabilirliğinde artış olması epileptik sendrom tanısının daha erken konulabilmesine olanak sağlamıştır. En son nörogörüntüleme, metabolik ve gen test teknikleri kullanıldığında, üç yaşından küçük çocuklarda epilepsiler

hastaların %54'ünde sendroma ve %54'ünde etiyolojiye göre sınıflandırılabilir[9]. Epileptik sendromlar başlangıç yaşına göre yenidoğan ve süt çocukluğu başlangıçlı, çocukluk çağı ve adölesan dönemi başlangıçlı ve değişen yaşlarda başlangıçlı olarak sınıflandırılmaktadır [5], [10], [11].

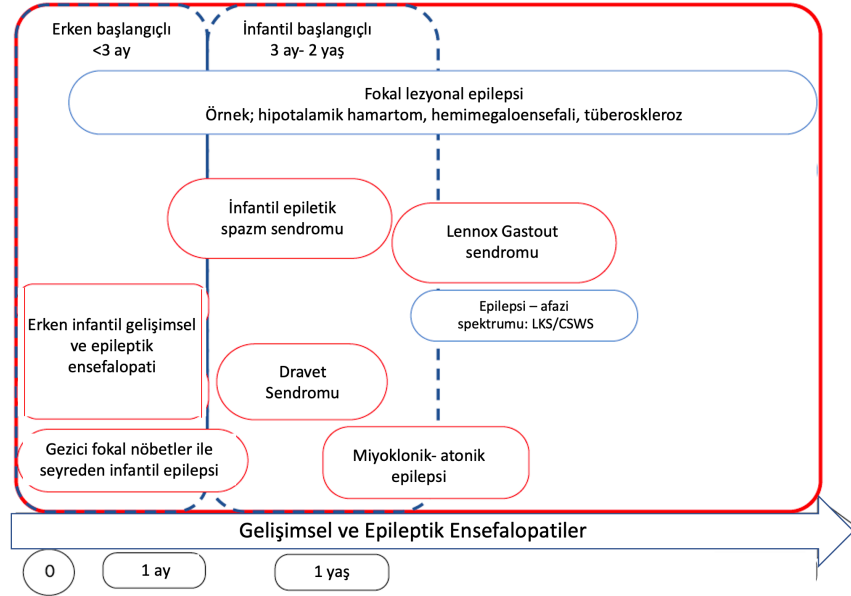
Epileptik ensefalopati (EE); sıklıkla yaşamın ilk yıllarında başlayan ve süren aşırı epileptik aktiviteye bağlı olarak nöbet durumunun ve nöropsikiyatrik gelişimin kötü olduğu bazı epilepsiler için kullanılan bir tanımlamadır [12]. 2010 yılında sunulan Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği, (ILAE, International League Against Epilepsy) raporuna göre epileptik ensefalopati, mevcut patolojiden beklenenden daha fazla, epileptik aktivitenin kendisinin ciddi bilişsel ve davranışsal problemlere neden olduğu ve zaman içerisinde daha kötüleşebilen durumları tanımlar[13].

Gelişimsel ve epileptik ensefalopati (GEE) ise en son önerilen ve epileptik ensefalopatiden daha kapsamlı bir tanımdır. Şiddetli erken başlangıçlı epilepsi ile başvuran bebeklerde, nörogelişimsel durumların hem altta yatan nedene hem de kontrolsüz epileptik aktivitenin olumsuz etkilerine bağlı olabileceğini açıklar [5]. Hastalar nöbetlerin başlamasından önce gelişimsel olarak normal veya hafif geri olabilirler. Ancak şiddetli epilepsi kliniğinin ortaya çıkmasıyla birlikte etkilenme başlar, önce bilişsel duraksama ve ardından gerilemeyle birlikte psikiyatrik ve davranışsal problemler de ortaya çıkar. Klinik olarak serebral fonksiyon etkilenimi hafiften ağıra geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. Nöbetlerin kontrolü sağlansa bile altta yatan durum nedeniyle bilişsel ve gelişimsel etkilenme değişen şiddetlerde devam edebilir. Gelişimsel ensefalopatilere sıklıkla epilepsiler eşlik eder, ancak tipik olarak epileptik aktivitenin gelişimi veya bilişi bozmadığı az sayıda ve tedavi edilebilir nöbetler vardır. GEE'lerde hem altta yatan genetik durumun hem de epileptik aktivitenin rol oynadığı düşünülmektedir. [14]

Şekil 1'de genetik faktörler ve epilepsi ilişkisi şematize edilmiştir[5], [15]. Resim 1'de gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler ile yaş ilişkisi özetlenmiştir[16].



Şekil 1: Genetik Faktörler ve epilepsi ilişkisi



Şekil 2: Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler ile yaş ilişkisi

3. YENİDOĞAN NÖBETLERİ

a. Epidemiyoloji

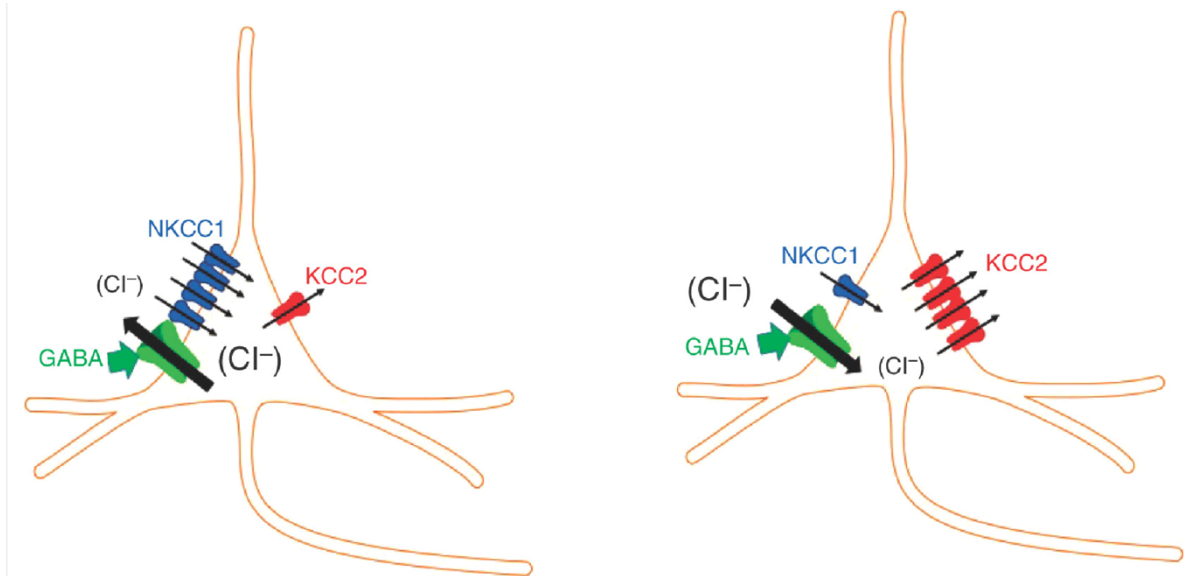
Yenidoğan döneminde görülen nöbetler, yaşamı tehdit edici durumlar ve ileri yaşamda görülebilen eşlik edebilecek sorunlar nedeniyle ciddi nörolojik bir durumdur. Yenidoğan döneminde çeşitli çalışmalarda genel popülasyonda saptanan nöbet insidansı 1/1000-1/5000 arasında görülmüştür. Ancak bu oran yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda daha yüksek oranlarda 5-8,6/1000 olarak saptanmıştır[17], [18], [19]. Ancak bildirilen bu oranlar gözleme dayalı klinik nöbet sıklığıdır. Yenidoğan dönem gerçek nöbet insidansını belirlemek için tanıda altın standart olan video EEG monitorizasyonu kullanan çalışmalar gerçek nöbet sıklığını yansıtabilecektir.

Özellikle son yıllarda yenidoğan nöbet sıklığında artış nöbet tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlanan amplitüd elektroensefalografi (aEEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması, metabolik ve genetik testlerin çeşitliliğinin artması ve kullanımının yaygınlaşması, ileri düzey yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması gibi durumlar sonucunda tanı konulabilen hasta sayısında artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir [20], [21], [22].

b. Gelişmekte Olan Beyinde Nöbet Patofizyolojisi

Yenidoğan döneminde, bu yaş grubuna spesifik nöroanatomik ve nörofizyolojik mekanizmalar vardır. İmmatür ve matür beyin arasında birçok farklılıklar mevcuttur. Reseptör düzeyindeki farklılıklar, uyarılma potansiyelleri ve eksitasyon-inhibisyon arasındaki dengenin farklı oluşu yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi nöbet açısından en riskli yaş grubu olmasına sebep olmaktadır.

Gama-amino-bütirik-asit (GABA) matür beyinde birincil inhibitör moleküldür. GABAa reseptörleri hücre içine klorür akışına sebep olarak hiperpolarizasyona ve aksiyon potansiyelinin sönümlenmesine neden olur. Ancak immatür beyinde bu mekanizmada GABAa reseptörleri hücre dışına klorür akışına sebep olur. NKCC1 ve KCC2 taşıyımında aktif rol oynayan moleküllerdir. Nöronlarda depolarizasyona sebep olan bu olay, aksiyon potansiyelinin ateşlenmesiyle ve nöronal aktivitede artışla sonuçlanır. GABA üzerinden etki gösteren ilaçlardan barbitüratların ve benzodiazepinlerin yenidoğanlarda nöbet aktivitesine olumsuz etkisi olması bahsedilen mekanizmayı destekleyici bulgulardandır [22].



Şekil 3: Matür ve immatür beyinde iyon kanalları ve iyon akışı

Buna ek olarak klorürün hücre dışına çıkması kalsiyumun hücre içine girmesine ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden magnezyum tarafından oluşturulan inhibisyonun kalkmasına dolayısıyla aksiyon potansiyeli oluşumuna katkı sağlar [21].

Yenidoğan döneminde görülen bir diğer olay ise sinaptogenezistir. Olgunlaşmamış beyinde sinaps oluşumu ve dendritik bağlantılar çok yoğun olarak görülür. Buna ek olarak interhemisferik bağlantılar henüz gelişmemiştir. Olgunlaşmamış beyin nöbetlere karşı hassas ve hasara açık hale gelmektedir.

Özellikle hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) ve anokside görülen hipoksiye bağlı beyin etkilenmesinde sodyum-potasyum pompasında işlev kaybı görülmektedir. Anormal iyon dağılımı ve uyarılmış kontrolsüz potansiyeller sonucunda nöbet görülür [23].

Glutamat ve GABA beyinde önemli role sahip nörotransmitterlerdir. Glutamat ve GABA, glutaminin çeşitli metabolik yollardan geçmesi sonucu oluşurlar. Glutamat başlıca eksitayondan, GABA ise inhibisyonun sorumludur. Bu iki nörotransmitter arasındaki denge özellikle yaşla birlikte daha belirgin hale gelmesine karşın yenidoğan beyinde tam olarak senkronize olamamıştır. Bu iki nörotransmitterin eksitasyon ve inhibisyona ek olarak gelişmekte olan beyinde çok önemli işlevleri mevcuttur; bunlar, nöron migrasyonu, farklılaşma, dendrit ve sinaps formasyonu oluşumu ve organizasyondur. Tüm bunların yanında gelişmekte olan beyinde organizasyonu sağlamak gibi görevleri de mevcuttur [24].

Gelişmekte olan beyinde glutamat bağlanması ile etki oluşturan NMDA ve α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri göreceli olarak daha fazladır. Bu olay sonucunda artmış eksitasyona yatkınlık görülür ve nöbet açısından riskli bir durumu

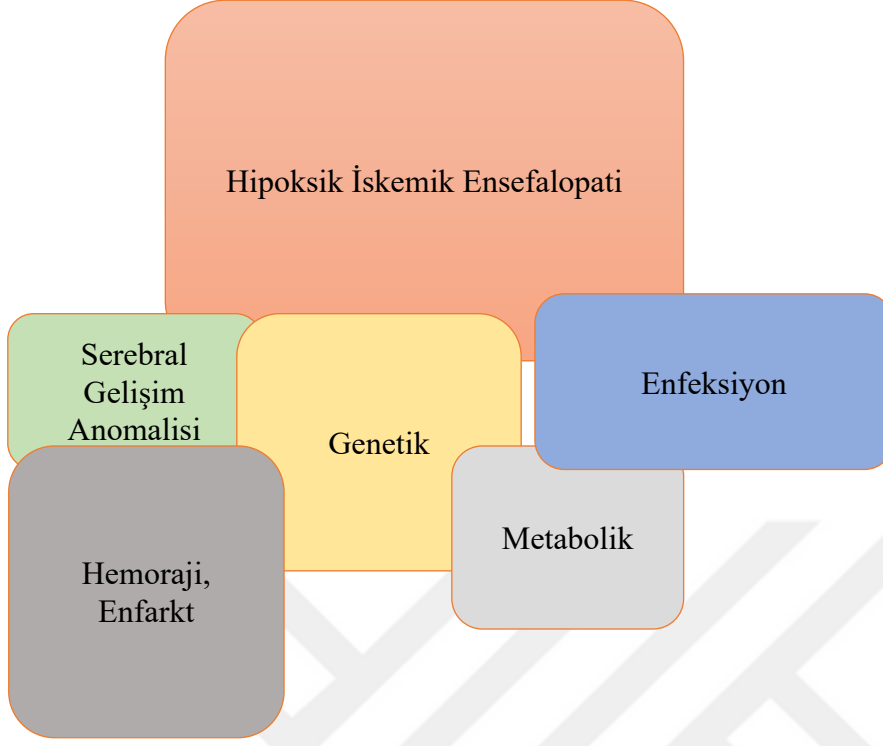
gösterir. Yenidoğan beyinde GABA etkin duruma geçene kadar glutamat taşıyıcıları tarafından glutamatın NMDA veya AMPA reseptörlerine bağlanması önlenerek depolarizasyon sınırlandırılmaya çalışılır [25].

c. Etiyoloji

ILAE yenidoğan nöbetlerinde etiyolojik değerlendirme için hipoksik, yapısal, enfeksiyöz, metabolik, genetik ve bilinmeyen sınıflandırmasını önermiştir. Diğer yaş gruplarından farkı hipoksik durumlar olarak ayrı olarak değerlendirilmiş ve immün etiyolojilere yer verilmemiştir[4]. Yenidoğan nöbetlerinde en sık neden akut semptomatik durumlardır [1]. Yenidoğan nöbetlerinin etiyolojisi ve Tablo 1 ve Şekil 4'te sunulmuştur. Akut semptomatik YN'de term bebeklerde en sık neden hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) ve perinatal inme iken prematürlerde intaventriküler kanamadır.[18], [26] Nöbetlere ensefalopati eşlik ettiğinde, antinöbet ilaçlara (ANİ) dirençli nöbetler olduğunda, yapısal nedenler dışlandığında ve ebeveynler arasında akrabalık öyküsü olduğunda kalıtsal metabolik hastalıklardan şüphelenilmelidir. Bu grupta yer alan hastalıklar için genetik/moleküler bir tanı ve yenidoğan nöbetlerinin kontrolü için spesifik diyet veya kofaktör tedavisi gerekebilir. Olguların az bir kısmında ise erken başlangıçlı epileptik ensefalopatiler (eski adları ile erken miyoklonik ensefalopati ve Ohtahara sendromu) ve kendini sınırlayan elektroklinik sendromlar görülebilir [27].

Yenidoğan nöbetleri etiyolojisi	Yenidoğan status epileptikus etiyolojisinde en sık görülen ilk 10 neden	Yenidoğan status epileptikus etiyolojisini saptamak için yapılması gereken tetkikler
*Hipoksik *Yapısal *Enfeksiyöz *Metabolik *Genetik *Bilinmeyen	1. Hipoksik iskemik ensefalopati 2. İntrakraniyal hemoraji 3. İskemik inme 4. Serebral venöz tromboz 5. Santral sinir sistemi enfeksiyonu 6. Edinilmiş metabolik bozukluk (hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hiperbilirubinemi) 7. Travma 8. Serebral gelişim anomalileri 9. Yenidoğan başlangıçlı epileptik ensefalopatiler (genetik) 10. Kalıtsal metabolik hastalıklar	*Glukoz ve elektrolitler *Nörogörüntüleme (Ultrasonografi / Bilgisayarlı tomografi/ Manyetik rezonans inceleme) *Metabolik hastalık tarama testleri *Beyin omurilik sıvı incelemesi Glukoz transport defekti (BOS/kan glukoz < 0,35) Mitokondriyal sitopatiler (Laktik asit yüksekliği) Glisin ensefalopatisi (BOS/kan glisin >0,08) *c-EEG / aEEG *Genetik analizler (Mikroarray / Epilepsi panelleri / Tüm ekzom analizi)

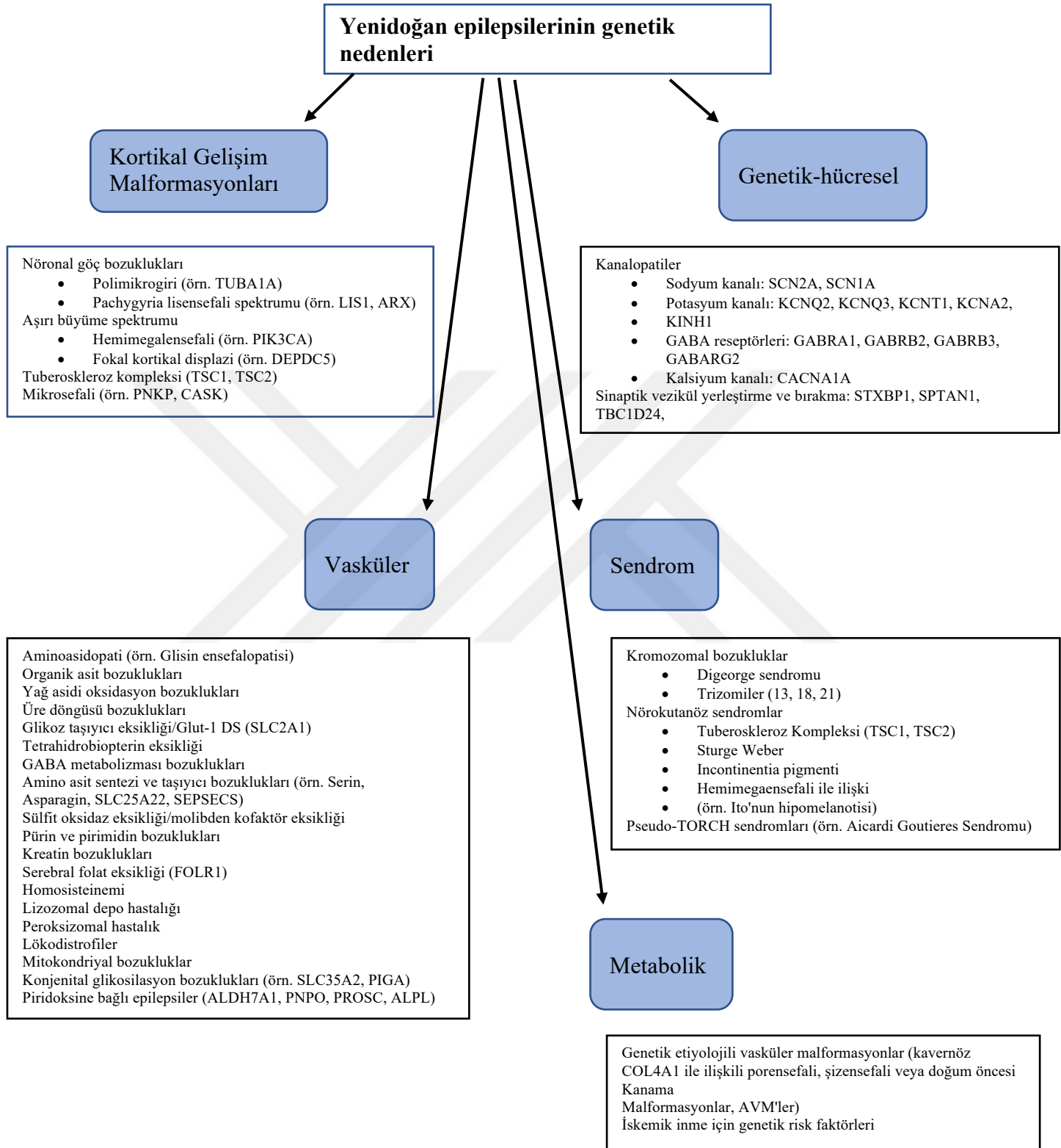
Tablo 1: Yenidoğan nöbetleri etiyolojisi ve yapılması gereken tetkikler



Şekil 4: Yenidoğan nöbetlerinde etiyoloji faktörler

d. Genetik Geçişli Yenidoğan Epilepsileri

Metabolik, yapısal, vasküler, hücresel veya sendromik epilepsilerin birçoğunun genetik bir temelle oluştuğu son çalışmalarda gündeme gelmiştir. Monogenik epilepsilere ek olarak bir mutasyon birden fazla sendromun birincil nedeni olabilmektedir. Genetik bazlı epilepsiler 5 alt grupta incelenebilmektedir. Tablo 2’de özetlenmiştir.



Tablo 2: Yenidoğan epilepsilerinde genetik nedenler

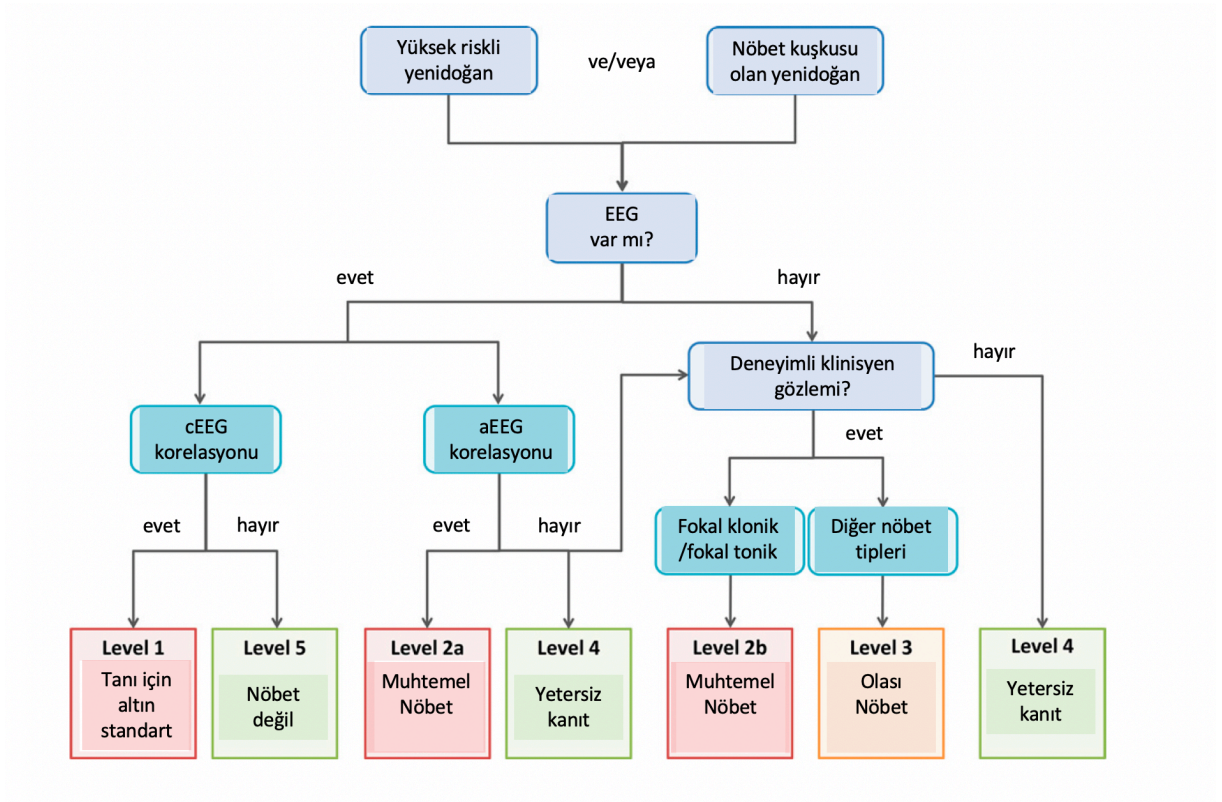
e. Yenidoğan Nöbet Sınıflandırması

Özellikle yenidoğan dönemi başta olmak üzere nöbetlerin tanımlanması tedavi ve prognoz açısından ilk ve önemli bir basamağı oluşturur. Bu konuda nöbetlerin tanınması, nöbetlerin semiyolojisinin belirlenmesi, nöbet semiyolojisine uygun tetkiklerin planlanması ve tedavisinin başlanması nöbet yönetimindeki basamakları oluşturmaktadır.

Yenidoğan nöbetlerinin sınıflandırması birçok fizyolojik ve anatomik farklılıklardan ötürü diğer yaşlardaki nöbet sınıflandırmasından farklıdır. Çok uzun yıllar farklı sınıflandırmalar kullanılsa da en yaygın olarak kullanılan J. J. Volpe tarafından yapılan sınıflandırma olmuştur. Volpe, yenidoğan nöbetlerini klinik olarak 4 alt grupta incelemiştir; bunlar subtile (belirsiz), Tonik, Klonik ve Miyoklonik nöbetlerdir. Nöbetler sınıflanırken klinik gözlenebilir nöbete ek olarak iktal EEG özellikleri ile değerlendirilmiştir. Ancak video EEG (vEEG) analizleri bazı nöbet tanılarının non-epileptik durum olduklarını veya klinik nöbet olmaksızın elektrofizyolojik nöbetlerin saptanamadığı durumlar nedeniyle yeni bir sınıflama ihtiyacı doğmuştur[25].

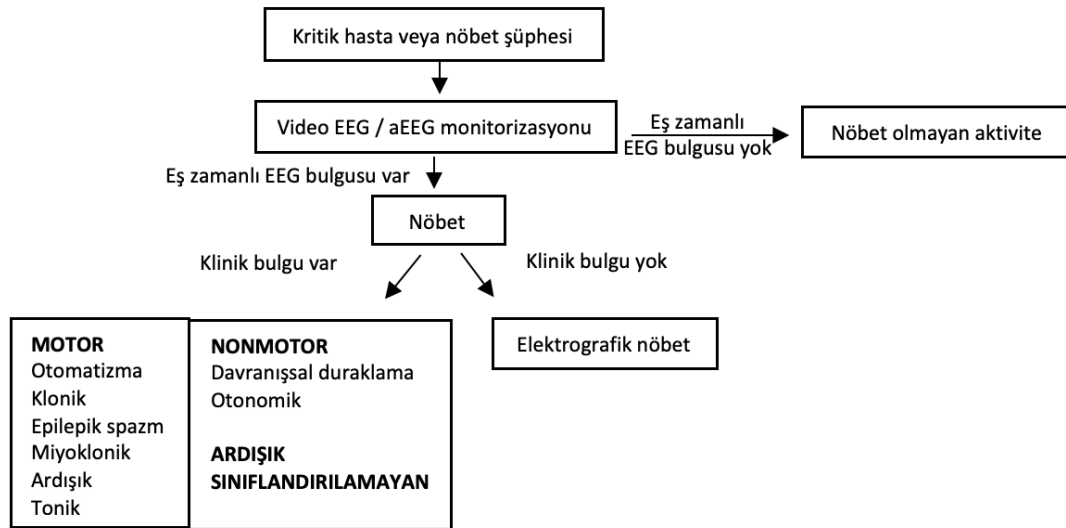
Yenidoğanlarda interhemisferik bağlantıların çocukluk ve erişkinlik yaş dönemine göre daha az gelişmiş olması nedeniyle jeneralize nöbetler görülmemektedir. Bir diğer farklılık ise EEG bulguları nöbetin tek özelliği olabilir ve klinik bulgulara uymayabilir. Bu bilgiler ışığında tüm yaş gruplarını kapsayan bir nöbet sınıflaması yapmak mümkün olmamıştır ve ILAE tarafından sadece yenidoğanları kapsayan ek bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Nöbetler sınıflandırılırken baskın klinik özellik ve EEG bulguları göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Yeni sınıflamaya göre bütün nöbetler fokal başlangıçlı olarak kabul edilir ve semiyolojik değerlendirme baskın olan klinik bulguya göre yapılır; nöbetler motor, non-motor, sınıflandırılmayan olarak gruplandırılır. Şekil 3'te ILAE tarafından yapılan yenidoğan nöbet tanı algoritması gösterilmiştir [4].

Yapılmış olan yeni sınıflamada vEEG altın standart haline gelmiştir. Ancak birçok merkez için hala vEEG ulaşılması zor bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle daha sınırlı işlevi olan ancak ulaşılmasının daha kolay olduğu kabul edilen aEEG kullanılmaktadır. AEEG basitçe 2 veya 4 elektrodun yerleştirilmesi ile saptanan elektroklinik dalgalara dayanan konvansiyonel bir yöntemdir.



Şekil 5: Yenidoğan nöbetleri tanı algoritması

Nöbetlerin klinik özelliklerini saptamak ve buna göre değerlendirme yapmak yenidoğanlar açısından oldukça zorlayıcıdır. Baskın klinik özellikler ön planda tutularak sınıflandırma (**ILAE-yenidoğan nöbetler sınıflaması**) yapılması önerilmiştir. Buna ek olarak baskın özellikte birden fazla klinik özellik de görülebilmektedir. Bu durumu tarif etmek amacıyla sınıflamada ardışık nöbet ifadesi eklenmiştir. Özellikle tezimizin konusunu da içeren genetik kökenli KCNQ2, SCN2a vb kanalopatilerin bir kısmında ardışık nöbetler görülebilmektedir. Bir diğer farklılık ise bilişsel ve duyuşsal nöbetlerin yenidoğanların verbal ya da emosyonel yanıtları olmaması nedeniyle değerlendirilememesidir. ILAE tarafından yapılan bu son sınıflandırmada subtile tip nöbetlere yer verilmemiştir. Ancak yapılmış olan çalışmalar ve günlük pratikte halen Volpe nöbet sınıflamasının tanımlaması olduğu görülmektedir.



Şekil 6:Yenidoğan nöbetlerinin tanı algoritimesi ve ILAE nöbet sınıflandırması

Nöbet sınıflandırmasında kullanılan gelişmiş görüntüleme teknikleri, ileri EEG monitörizasyonları ve genetik-metabolik incelemeler provoke olmuş ya da farklı etiyolojik nedenle ortaya çıkan nöbetleri ayırmada etkilidir. Tablo 3'te yenidoğan nöbetlerinin semiyolojik özellikleri farklı etiyolojileri belirtme durumu özetlenmiştir.

ILAE Nöbet Sınıflaması

Nöbet Tipinin Klinik Bağlamı

Otomatizma	HİE* ve prematüre bebeklerde görülür. Sıklıkla ardışık nöbetlerin parçası
Klonik	Yenidoğan inme ya da serebral kanamada tipik nöbet.
Epileptik Spazmlar	Doğumsal metabolik bozukluklarda veya erken süt çocukluğu GEE*'de görülebilir.
Tonik	Erken süt çocukluğu GEE ve yenidoğan epilepsisinde tipik nöbet
Otonomik	İzole görünmesi nadir. Temporal-okspital lob lezyonu ya da İVK görülür.
Davranışsal Duraksama	İzole görülmesi nadir. Daha sıklıkla ardışık nöbetlerin bir parçasıdır.
Ardışık Nöbet	Kendini sınırlayan yenidoğan epilepsi ya da KCNQ2 bağlı epilepside görülür.
Elektrografik Nöbet	Sıklıkla pretermde, HİE'de ve kritik hasta olan yenidoğanlarda izlenebilir.
Sınıflandırılmayan	

*HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati, GEE: Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati

Tablo 3: Yenidoğan nöbetlerinin semiyolojik özellikleri

4. İNFANTİL DÖNEM NÖBETLERİ

a. Epidemiyoloji

Yaşamın ilk üç yılında ortaya çıkan epilepsi insidansı, 100.000 canlı doğumda 239'dur [28]. Yaşamlarının erken dönemlerinde epilepsi ile başvuran çocuklarda, bilişsel ve davranışsal komorbidite yükü, ilaç direnci ve ölüm oranları daha yüksek oranda görülür. Tanı zamanından iki yıl sonra %50'ye varan oranlarda gelişimsel gecikme gösterirler. İlaça dirençli nöbetler gelişen ve nöbet yükü yüksek olan çocuklarda ise komorbiditeler daha sık görülür [29].

b. Etiyoloji

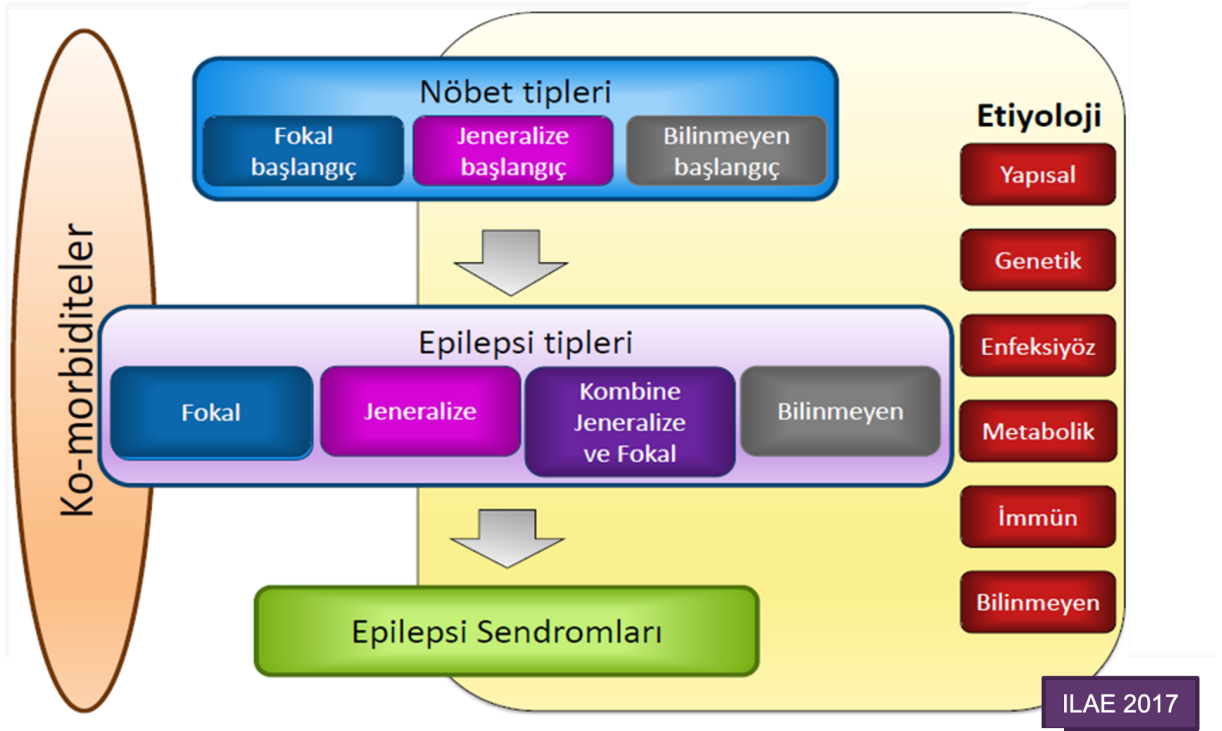
Çocuklarda epilepsi etiyolojisini belirlenmesi tedavi ve prognoz açısından hem yönetimi açısından hem de yol gösterici olması nedeniyle önemlidir. İlk başvuru anından itibaren etiyolojiyi belirlemek ve uygun tetkikleri planlamak gereklidir. Ancak neredeyse vakaların yarısında etiyolojik faktörleri belirlemek oldukça güçtür [30]. Son yıllarda bizim de tezimizin konusunu oluşturan genetik tetkiklerin çeşitliliğinin ve ulaşılabilirliğinin artması sonucunda bu oranın azalacağını düşünmekteyiz.

Epilepsi etiyolojisi 6 alt grupta incelenmektedir;

1. Yapısal epilepsiler,
2. Metabolik epilepsiler,
3. İmmün epilepsiler,
4. Enfeksiyöz epilepsiler,
5. Genetik epilepsiler,
6. İdiyopatik epilepsilerdir.

Bazı epilepsi tipleri ve sendromları tek bir gruba ait olamayabilirler. Örneğin; Leigh sendromunu genetik-metabolik epilepsi alt grubu olarak adlandırabilmekteyiz.

Yapısal epilepsiler; nöbet açısından riskli veya kanıtlanmış olan lezyonları tanımlamak için kullanılır. Bu lezyonlar hastalarda ilk basamak tetkiklerden gelişmiş görüntüleme yöntemleri sonucunda tanı alabilmektedirler. Bu durumlara örnek olarak inme, travma, neoplazmlar gibi sonradan kazanılan durumlar ya da kortikal gelişim anomaliler gibi doğumsal hastalıklar sayılabilmektedir. Özellikle doğumsal anomaliler genetik veya enfeksiyöz etiyolojiler alt grubunda da sınıflandırılabilmeyle birlikte nöbet etiyolojisinden sorumlu asıl etken yapısal bozukluklardır. Örneğin; polimikrogri GPR56 mutasyonu sonucunda ya da intrauterin Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu sonucu oluşabilir.



Şekil 7: Epilepsi etiyolojisi, nöbet semiyolojisi ve epilepsi tipleri özeti

Metabolik nedenli epilepsiler; özellikle aminoasidopatiler ve pridoksin eksikliğine bağlı nöbetler gibi metabolik yollarda oluşan sorunlar sonucu ortaya çıkan epilepsileri tanımlamak için kullanılmaktadır. Metabolik bozukluklara eşlik eden genetik nedenler muhtemeldir. Bu alt grupta etiyolojinin belirlenmesi uygun tedavi rejiminin seçilmesi açısından önemlidir.

İmmün sistem ilişkili epilepsiler son yıllarda daha fazla tanı alan alt gruplarından bir diğeridir. Bu grupta doğrudan immün sistemin nöbetlerin kaynağı olduğu durumları tanımlamak için kullanılır. Daha fazla antikor tanınması ile sıklığındaki artış körele olarak saptanmıştır. Bu altgruba en iyi örneklerden biri NMDA reseptörü ilişkili ensefalit sayılabilmektedir. İmmünoterapiler tedavi ve prognoz açısından iyi sonuçlar vermektedir.

Enfeksiyöz epilepsiler, dünya genelinde önlenabilir epilepsiler grubunda ilk sırada bulunmaktadır. Bu durum özellikle gelişmemiş ya da az gelişmiş ülkelerde daha ön planda bulunmaktadır [31]. İnsan immün yetmezlik virüs (HIV), Tüberküloz, sıtma, subakut sklerozan panensefalit, CMV gibi konjenital enfeksiyonlar bu grupta sayılabilir. Akut gelişen menenjit veya ensefalit gibi durumların postenfeksiyöz etkileri de bu grupta incelenebilir.

Genetik kaynaklı epilepsiler; genetik defektin muhtemel ya da direk sonucu ile oluşan nöbetleri tarif etmektedir[32]. Genetik defekt; gen bazlı, kromozomal bazlı ya da moleküler düzeyde oluşan değişiklikleri içerebilir. Bu tanı iyi bilinen ve tanımlanmış epileptik durumlara alternatif olarak henüz tanımlanmamış ailesel geçişe sahip olduğu düşünülen durumları tanımlamak için de kullanılabilmektedir[33]. Genetik epilepsiler, altta yatan mutasyonun moleküler temeline dayandırılabilir ya da kopya sayısı varyantını içerebilir. Monogenik epilepsilerde saptanan mutasyon direkt olarak tek bir hastalığa ya da sendroma işaret etmeyebilir. Bu duruma örnek olarak SCN1a mutasyonu verilebilir. SCN1a mutasyonu orta ve ağır derecede epileptik ensefalopatilere sebep olabilirken Dravet Sendromunun ya da Ateşli nöbet artı jeneralize epilepsilerin (GEFS+) sebebi olabilir [34]. Genetik sebeplerin fenotipik heterojenite göstermesi ya da sendromların genetik heterojenite göstermesinden bahsedilebilir. Aile öyküsü olmayan de novo mutasyonlar da genetik epilepsiler alt grubunda tanımlanmaktadır. De novo mutasyon görülen bireyler genetik mutasyonu aktarabildiği için kalıtsal epilepsi formuna sahip olduğundan bahsedilebilir. Mozaizm, epilepsinin şiddetini etkileyebilir ve aynı genetik özelliklere sahip bireyler arasında farklı klinik şiddette tablo oluşturabilir. Ek olarak genetik bozukluğu olan bireylerde çevresel faktörler klinik özelliklerin ortaya çıkmasını etkileyebilir.

Nedeni bilinmeyen epilepsiler, hala büyük bir grubu oluşturmaktadır. Özellikle tıbbi olanaklara erişimle yakından ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

c. Nöbet Sınıflandırması

Hastalık yönetiminde standardizasyon sağlanması amacıyla ILAE tarafından oluşturulmuş olan sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır. ILAE'nin 1981 ve 1989 yıllarında yapmış olduğu tanımlama çok uzun yıllar tüm dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak değişen tanı ve tedavi yöntemleri ışığında 2017 yılında bu sınıflama yerini birçok değişikliğin olduğu yeni bir sınıflamaya bırakmıştır.

Tanı ve tedavide standart yaklaşımı sağlamak amacıyla ILAE 2017 yılında yaptığı rehber güncellemesinde epilepsi sınıflandırmasını nöbet tipi, epilepsi tipi ve epileptik sendrom olmak üzere 3 bölüme ayırmıştır.

Yenidoğan dönemine kıyasla çocukluk çağında nöbetleri tanımak daha kolaydır. Tanı ve sınıflama temel olarak klinik gözleme dayanır ve EEG korelasyonu gerekmez.

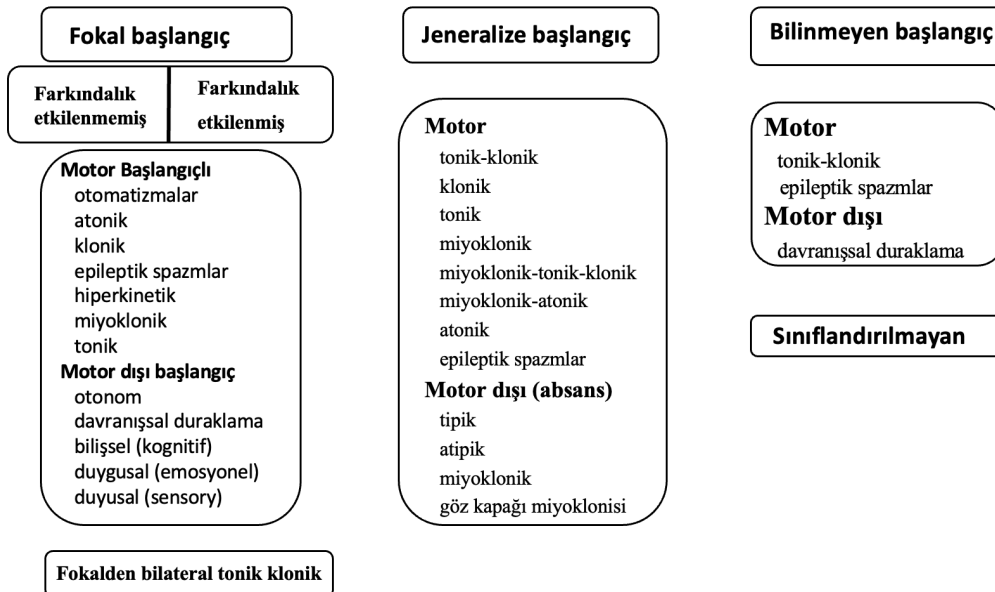
Nöbet benzeri klinik aktiviteler içinde en sık görülenler benign uyku miyoklonileri, nefes tutma spelleri, stereotipiler, Sandifer sendromu ve jitteriness sayılabilir.

Özellikle 6 ay 5 yaş arası çocuklarda nöbetlerin %3-5 gibi oranından ateşin provoke ettiği febril konvulziyonlar sorumludur. Ancak bu nöbetler yüksek ateş, aile öyküsü pozitifliği ve intrakraniyal enfeksiyon ekartasyonu durumlarında epilepsiye dönüşme oranları oldukça düşüktür. Febril konvulziyonları basit ve kompleks olarak ikiye ayırmak mümkündür. Kompleks febril konvulziyonlar; fokal, uzamış (>10-15dk) veya 24 saatte birden fazla tekrarlayan nöbetlerdir. Diğer provoke edince durumlar hipoglisemi, elektrolit düzensizlikleri, intrakraniyal enfeksiyonlar, travmatik beyin hasarı sayılabilmektedir [34].

İlk olarak 1985 yılında ILAE çocukluk çağı nöbetlerini ortak bir dille anlamak ve tanı-tedavi açısından birlik sağlamak amacıyla nöbetlerin semiyolojilerine göre bir sınıflandırma yayınlamıştır. Geçen yıllar ve gelişmeler ışığında bu sınıflandırma yerini 2017 yılında yeni bir sınıflandırmaya bırakmıştır.

Eski tanımlamada parsiyel olarak adlandırılan nöbetler, yeni sınıflamada fokal başlangıçlı olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Fokal nöbetler; ilk olarak farkındalığın bozulduğu ve farkındalığın korunduğu olarak ikiye daha sonra ise motor veya non-motor başlangıçlı olarak tekrar 2 alt grupta incelenmeye başlanmıştır. Motor başlangıçlı nöbetleri; otomatizmalar, atonik nöbetler, klonik nöbetler, epileptik spazmlar, hiperkinetik nöbetler, miyoklonik atımlar ve tonik nöbetler oluşturmaktadır. Non-motor başlangıçlı nöbetleri ise otonomik nöbetler, davranışsal duraklamalar, emosyonel durumlar ve duyuşsal durumlar oluşturmaktadır.

ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması



Şekil 8: ILAE tarafından 2017 yılında hazırlanan nöbet sınıflaması

Yeni sınıflamada jeneralize başlangıçlı nöbetlerin isminde değişiklik olmayıp alt tiplerinde tanımlamalar değişmiştir. Motor ve non-motor olmak üzere ikiye ayrılan nöbetlerde; tonik-klonik kasılmalar, klonik nöbetler, tonik nöbetler, miyoklonik atımlar, miyoklonik-tonik-klonik kasılmalar, miyoklonik-atonik atımlar, atonik nöbetler ve epileptik spazmlar motor nöbetlerin alt tipini oluşturmaktadır. Non-motor nöbetlerin alt tiplerini ise tipik form, atipik form, miyoklonik atımlar ve gözkapağı miyoklonisi oluşturmaktadır.

Başlangıcı bilinmeyen nöbetler ise motor ve non-motor olarak ikiye ayrılmakla birlikte; tonik-klonik nöbetler ve epileptik spazmlar motor nöbeti tanımlarken davranışsal duraklama non-motor nöbetleri tanımlar. Bazı nöbetlerin semiyolojileri aynı olmasına karşın başlangıç tipine göre farklı alt gruplarda incelenmeye başlanmıştır. 1981 yılında yapılan sınıflamada kullanılan kognitif bozukluğun eşlik ettiği nöbetler, basit ya da kompleks parsiyel, psişik ve sekonder jeneralizasyon gösteren nöbetler yeni sınıflamada tanımlamadan çıkartılmıştır.

1981'den 2017'ye nöbet tipi sınıflandırmasındaki değişiklikler;

- "Parsiyel" ifadesi "fokal" olarak değiştirilmiştir.
- Bazı nöbet türleri, fokal, genelleştirilmiş veya bilinmeyen başlangıçlı olabilir.
- Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler, hala sınıflandırılacak özelliklere sahip olabilir.
- Farkındalık, fokal nöbetlerin sınıflandırıcısı olarak kullanılır
- "Diskognitif", "basit parsiyel", "kompleks parsiyel", "psişik" ve "sekonder jeneralize" terimleri kaldırıldı.
- Yeni fokal nöbet türleri, otomatizmalar, otonomik, davranış durması, bilişsel, duygusal, hiperkinetik, duygusal ve fokal ila bilateral tonik-klonik nöbetleri içerir. Epileptik spazmlar ve tonik, klonik, miyoklonik ve tonik nöbetler fokal veya jeneralize olabilir.
- Yeni jeneralize nöbet tipleri, göz kapağı miyoklonisi ile absans, miyoklonik absans, miyoklonik-tonik-klonik, miyoklonik-atonik ve epileptik spazmları içerir [35].

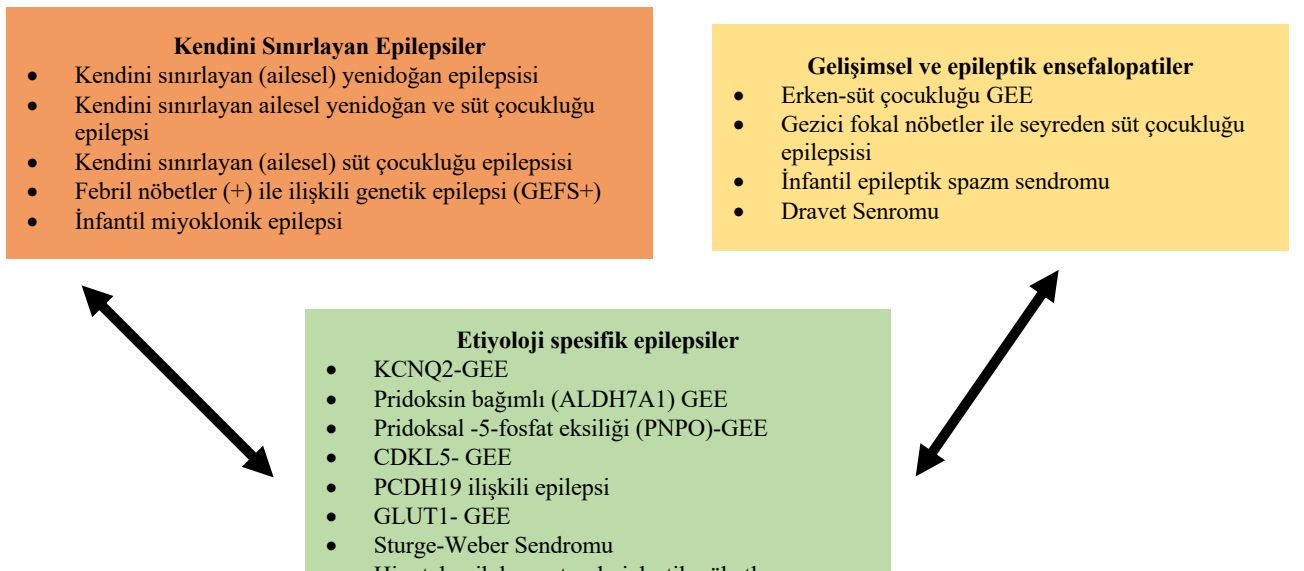
5. YENİDOĞAN VE İNFANTİL DÖNEM BAŞLANGIÇLI EPİLEPTİK SENDROMLAR

ILAE 2022 yılında yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde başlayan epilepsi sendromlarını tanımlanması kriterleri ortaya koymuştur. Bu yeni sınıflama sayesinde kaynakların kısıtlı

olduğu yerlerde de uygulanabilecek bir sınıflama oluşturulması, eski terimlerin sadeleştirilmesi, klinik durumu tanımlayan terimler kullanılması, epilepsi sendromlarının erken tanınması hedeflenmiştir ve bireyselleştirilmiş tedaviye dikkat çekilmiştir. 2017 ve 2022 ILAE ve sınıflamasının farkları şu şekildedir; gelişimsel ve epileptik ensefalopati kavramı sunulmuştur. Spontan remisyonun muhtemel olduğu epilepsi sendromları için ‘benign’ yerine ‘kendini sınırlayan’ kullanılması, ayrıca kötü gidişli epilepsiler için ‘malign, ağır, katastrofik’ tanımlamalarının kullanılmaması önerilmiştir. 2017 sınıflamasında ayrı başlıkları olan Ohtahara sendromu ve erken myoklonik ensefalopati birleştirilmiş ve erken süt çocukluğu GEE tanımlaması getirilmiştir. West sendromu yerine daha çok sayıda hastaya kapsayacak İnfanitil epileptik spazm sendromu kavramı sunulmuştur. Ayrıca ilk kez ‘etiyooloji spesifik sendrom’ tanımı getirilmiştir.

Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemde başlayan epilepsi sendromlarını iki ana grupta değerlendirmesini önerilmiştir; kendini sınırlayan epilepsi sendromları ve GEE’dir. Hem epileptiform aktiviteden bağımsız altta yatan etiyooloji hem de epileptik ensefalopati ile ilgili gelişimsel bozukluğun olduğu hastalıklar GEE grubunu oluşturmaktadır. Yenidoğan veya süt çocukluğu dönemde başlayan etiyoolojiye özgü sendromların çoğu GEE’lerdir.

Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler, erken başlangıçlı ve tedaviye dirençli epilepsi, çoklu nöbet tipleri, EEG’de sık interiktal epileptiform deşarjlar ve gelişimsel yavaşlama veya gerileme ile karakterize edilen büyük, heterojen bir şiddetli epilepsi grubunu içerir. KCNA2, KCNB1, SCN1A, SCN2A, CACNA1A, STXBP1, CDKL5, SCN8A, KCNQ2, KCNT1, PCDH19 ve SLC2A1 dahil 100’den fazla gen, erken başlangıçlı GEE’ler ile ilişkilendirilmiştir. Bazı genler sadece tek bir fenotipe sahipken, diğerleri yaş ve nedensel değişkenlere bağlı olarak farklı fenotipe sahiptir. GEE’ler, spesifik nöbet tiplerine ve EEG özelliklerine sahip yaşa bağlı çeşitli elektroklinik sendromları kapsar. Belirli klinik ve etiyoolojik kriterlere göre tipik olarak birbirlerinden ayırt edilirler, ancak önemli ölçüde örtüşürler [36], [37].



Şekil 9: ILAE-2022 Epileptik Sendromlar Sınıflaması

a. Kendini Sınırlayan Epileptik Sendromlar

Kendini Sınırlayan (Ailesel) Yenidoğan Epilepsi (SeLNE): Eski adı ile benign familyal/nonfamilyal yenidoğan epilepsi olarak bilinen bu sendromun tanı kriterleri tablo 4'te sunulmuştur. Term sağlıklı bebeklerde 2-5. günde, preterm bebeklerde ise düzeltilmiş yaşları term olduğu zaman görülen 14/100.000 canlı doğum sıklığındaki nadir nöbetlerdir. *Klinik* olarak nöbetler gün içinde tekrarlayan, süresi 1-2 dakika olan nöbetler siyanozun eşlik ettiği tonik aktivite ile başlar, otomatizma (vokalizasyon, çiğneme) ve fokal ya da jeneralize klonik atımlar ile devam eder[38]. KCNQ2 ve KCNQ3 mutasyonları hastaların yaklaşık %80'inde saptanır [39]. Nadir olarak SCN2A, PRRT2 mutasyonu ve kromozom 5 inversiyonu da tanımlanmıştır[40], [41]. Ailesel formu için mutasyona sahip olan bireylerin %15'inde nöbet görülmemesi ve aile bireylerinin yenidoğan dönemindeki nöbetleri hatırlamaması tanı konulmasında zorluğa yol açabilir. İnteriktal EEG çoğu zaman normaldir ancak anormal olduğunda fokal epileptik deşerjlar görülür. Anormal EEG bulguları erken dönemde düzelir ve nöbet tekrarlama olasılığını arttırmaz[42]. Tedavisinde karbamazepin ve okskarmazepin kullanımının etkin olduğu ve bu ajanların ilk basamakta kullanımı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin kısaldığı bildirilmiştir[43]. Tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusu açıklığa kavuşmamıştır, kısa sürede (3-6 ay) sonlandırılabilir[43]. Prognozu iyidir ve uzun dönemde nörolojik sekel bildirilmemiştir. Yenidoğan döneminde izlenen nöbet sayısı ile korele olarak, ileri yaşam döneminde %25 oranında febril/afebril nöbet varlığı bildirilmiştir[39]

	<i>Zorunlu Kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı Kriterler</i>
Nöbetler	Fokal tonik nöbetler + göz,baş,ekstremiteler Fokal klonik veya tonik nöbetler taraf değiştirebilir, bilaterale evrilebilir	İntrauterin nöbet öyküsü	Epileptik spazmlar Myoklonik nöbetler Jeneralize tonik/tonik-klonik nöbetler
EEG		İlımlı Zemin Ritmi yavaşlaması	İnteriktal: Persistan fokal/ZR yavaşlaması (postiktal dönem hariç)

		Burst supresyon paterni Hipsaritm İktal: Klinik semptom ile ilişkisiz EEG
Başlangıç yaşı		1 aylıktan daha geç başlama
Başlangıçta gelişim		Herhangi bir düzeyde ensefalopati varlığı
Nörolojik bakı	Belirgin anormal nörolojik muayene bulgusu (tesadüfi bulgular hariç)	
Görüntüleme		Nöbetlere sebep olabilecek lezyon
Diğer incelemeler-genetik vb.	Bu sendrom ile ilişkili patojenik varyantların yokluğu (En sık <i>KCNQ2</i> ve <i>KCNQ3</i>) ya da İnkomplet penetranslı OD kalıtım gösteren aile öyküsünün yokluğu	Akut semptomatik nöbet nedenlerinin varlığı (intrakr.enf, HİE, iskemik/hemorajik inme, metabolik bozukluk...)
Hastalığın seyri	Hafif nörogelişimsel gerilik (uzun dönem) 6. ayda epilepsinin remisyona girmemesi İlaça dirençli epilepsi	Orta-ağır nörogelişimsel gerilik
Tanı için MRG ve iktal EEG gerekli mi?	Non-lezyonel MRG gerekli. İktal EEG şart değil.	

Kaynak kısıtlı bölgelerde tanı: Uyumlu aile öyküsü bulunan, diğer tüm tanı kriterlerini karşılayan yenidoğanlarda, EEG ve MRG olmadan tanı konulabilir. Ancak öykü+ aile bireylerinde klinik seyrin SeLNE ile uyumlu olduğundan emin olunmalı ve hasta SeLNE ile uyumlu seyir açısından yakın takip edilmelidir

Tablo 4: Kendini Sınırlayan (Ailesel) Yenidoğan Epilepsi (SeLNE) tanı kriterleri

Kendini Sınırlayan Ailesel Yenidoğan-Süt çocukluğu Epilepsi (SeLFNIE): Eski adı ile benign famiyal yenidoğan/süt çocukluğu epilepsisi olarak bilinen bu sendromun tanı kriterleri tablo 5’te sunulmuştur.

SeLFNIE, farklı aile üyelerinde yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde başlayan otozomal dominant bir sendromdur. Bu bozukluk ailelerde tanımlanmış ve baskın olarak kalıtsal SCN2A patojenik varyantlarına bağlı olduğu bulunmuştur. Nöbetler yaşamın 2. ve 7. günleri arasında başlar ve fokal klonik veya fokal tonik özelliklerle kendi kendini sınırlayan yenidoğan epilepsisine benzer bir semiyolojiye sahiptir. Genellikle kümeler halinde meydana gelir. Nöbetler saatler ve günler içinde tekrarlayabilir. Gelişimsel kilometre taşları tipik olarak normaldir.

Nöbet sıklığı, bazı bebeklerde yalnızca birkaç nöbet geçiren ve tedavi gerektirmeyen değişkenlik gösterir. Nöbetler 12-24 aylıkken sona erer ve daha sonraki yaşamda tekrarlama olmaz. Nöbetler, nöbet önleyici ilaçlarla kolaylıkla kontrol altına alınır.

Başlangıçta fokal tonik özellikler baş ve göz deviasyonu ile gözlenir, bunu diğer tonik ve klonik özellikler izler.

Yüksek penetrasyona sahip otozomal dominant kalıtım, yenidoğan ve süt çocukluğu başlangıcın bir karışımını gösteren farklı aile üyelerinde görülür. Bu sendrom, SCN2A

genindeki patojenik varyantla ilişkilidir. KCNQ2 ile ilişkili kendi kendini sınırlayan nöbetleri olan bazı ailelerin yenidoğan dönemi dışında başvuran bireyleri olabilir.

	<i>Zorunlu Kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı Kriterler</i>
Nöbetler	Fokal tonik nöbetler+ göz/baş deviasyonu Fokal klonik, bilaterale evrilen nöbetler	Ardışık nöbetler	Epileptik spazmlar Myoklonik nöbetler
EEG		İlımlı Zemin Ritmi yavaşlaması	İnteriktal: Persistan fokal/ZR yavaşlaması (postiktal dönem hariç) Burst supresyon paterni Hipsaritmi İktal: Klinik semptom ile ilişkisiz EEG
Başlangıç yaşı	1 gün-23 ay		
Başlangıçta gelişim		Akut semptomatik nöbet öyküsü varlığı (intrakr.enf, HİE, iskemik/hemorajik inme, metabolik bozukluk...)	Ensefalopati varlığı
Nörolojik bakı		Belirgin anormal nörolojik muayene bulgusu (tesadüfi bulgular hariç)	
Görüntüleme			Nöbetlere sebep olabilecek lezyon
Diğer incelemeler-genetik vb.		Bu sendrom ile ilişkili patojenik varyantların yokluğu (En sık <i>SCN2A</i>)	
Hastalığın seyri		Hafif nörogelişimsel gerilik (uzun dönem) 2 yaşta epilepsinin remisyona girmemesi İlaca dirençli epilepsi	Orta-ağır nörogelişimsel gerilik
Tanı için MRG ve iktal EEG gerekli mi?	Non-lezyonel MRG gerekli. İktal EEG şart değil		

Kaynak kısıtlı bölgelerde tanı: Uyumlu aile öyküsü bulunan, diğer tüm tanı kriterlerini karşılayan yenidoğanlarda, EEG ve MRG olmadan tanı konulabilir. Ancak öykü+ aile bireylerinde klinik seyrin SeLFNIE ile uyumlu olduğundan emin olunmalı ve hasta SeLFNIE ile uyumlu seyir açısından yakın takip edilmelidir.

Tablo 5:Kendini Sınırlayan Ailesel Yenidoğan-Süt Çocukluğu Epilepsisi (SeLFNIE) tanı kriterleri

Kendini Sınırlayan (Ailesel) İnfantil Epilepsi (SeLIE): Eski adı ile benign familyal süt çocukluğu epilepsisi olarak bilinen bu sendromun tanı kriterleri tablo 6’da sunulmuştur. 3-7 ay arasında infantlarda küme yapan fokal motor nöbetler ile karakterizedir. 1963 yılında Fukuyama tarafından ilk kez psikomotor aktivitenin durakladığı, bilincin etkilendiği, baş ve gözlerin deviye olduğu nöbetler olarak tanımlamıştır. Vigevano ve ark. ise bu nöbetlerin ailesel olduğunu raporlamış ve bu nöbetleri kendini sınırlayan ailesel süt çocukluğu epilepsisi olarak tanımlamışlardır[44]. Klinik olarak fokal nöbetler jeneralizeye evrilebilir, vücudun bir yarısından başlayarak yaygınlaşan klonik atımlar izlenir. Nöbet başlangıç yeri değişebilir, nöbetler en uzun 3 dakika sürecek şekilde kısadır. Hastaların %80’inde PRRT2 mutasyonu vardır. Aynı mutasyonun görüldüğü hastalarda paroksizmal diskinezi ve hemiplejik migren gibi durumlar eşlik edebilir. Kromozom 2q24’n etkilendiği SCN2A mutasyonu da bildirilmiştir. Nörogörüntüleme ve interiktal EEG normaldir. İktal sırada EEG’de lateralize yavaş dalgalar, parietookspital bölgede keskin epileptik aktiviteler görülebilir. Tedavi, aile öyküsü olan hastalarda ilaçsız izlem planlanabilir, ancak statusa ilerlememesine rağmen küme yapan nöbetleri olması nedeni ile daha önce eşit derecede etkili olduğu bildirilen karbamazepin, fenobarbital, valproat veya zonizamid kullanılabilir. Nöbetler bir yıl içinde sonlanır ve normal nörogelişimsel süreç vardır [44].

	<i>Zorunlu Kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı Kriterler</i>
Nöbetler	Fokal nöbetler (davranışsal duraksama, farkındalığın kaybolduğu,otomatizmalar, baş/göz deviasyonu, klonik hareketler, bilaterale evrilme) Tarafta değişimi (farklı nöbette) Kısa nöbetler (<3 dk)	Uzamış veya fokal klonik (hemiklonik) nöbetler (>10 dk)	Epileptik spazmlar Myoklonik nöbetler Ardışık nöbetler Tonik nöbetler
EEG		İlımlı ZR yavaşlaması	İnteriktal: Persistan fokal/ZR yavaşlaması (postiktal dönem hariç) Hipsaritmi
Başlangıç yaşı		18-36 ay arası başlangıç	<1 ay veya >36 ay başlangıç
Başlangıçta gelişim		İlımlı gelişimsel gerilik	Orta-ağır gecikme, nörokognitif regresyon

Nörolojik bakı	Belirgin anormal nörolojik muayene bulgusu (tesadüfi bulgular hariç)	
Görüntüleme		Nöbetlere sebep olabilecek lezyon
Diğer incelemeler-genetik vb.	<i>PRRT2, SCN2A, KCNQ2, KCNQ3</i> patojenik varyantların yokluğu <i>YA DA</i> İnkomplet penetranslı OD kalıtım gösteren aile öyküsünün yokluğu	
Hastalığın seyri	Geç çocukluk döneminde remisyon gelişmemesi	Miyoklonik nöbetler, ataksi, spastisite ile birlikte nörobilişsel gerilik
Tanı için MRG ve iktal EEG gerekli mi? Non-lezyonel MRG gerekli. İktal EEG şart değil.		
Kaynak kısıtlı bölgelerde tanı: Uyumlu aile öyküsü bulunan, diğer tüm tanı kriterlerini karşılayan yenidoğanlarda, EEG ve MRG olmadan tanı konulabilir. Ancak öykü+ aile bireylerinde klinik seyrin SeLIE ile uyumlu olduğundan emin olunmalı ve hasta SeLIE ile uyumlu seyr açısından yakın takip edilmelidir.		

Tablo 6: Kendini Sınırlayan (Ailesel) İnfantil Epilepsi (SeLIE) tanı kriterleri

Febril Nöbet (+) ile İlişkili Genetik Epilepsi GEFS(+): İlk kez 1997’de aynı ailede görülen febril nöbetleri olan bireylerde ‘jeneralize’ nöbetler olarak tanımlanmıştır, genetik nedenli etyolojisinin aydınlatılması ve fokal nöbetlerin de görülebilmesi ile jeneralize başlığı ‘genetik’ olarak değiştirilmiştir. *Klinik olarak* klasik febril nöbetler ile Dravet sendromu arasında değişen heterojen klinik fenotipleri vardır. Aynı ailenin farklı bireylerinde heterojen tipte (febril/afebril) nöbetler genellikle bir aylık iken başlayabilir puberte döneminde kendini sınırlar.[45] Hastaların %40’ında sadece febril nöbet fenotipi görülür, 3 ay-6 yaş arasında genelde 3 dakika içinde sonlanan jeneralize motor nöbetlerdir. Febril konvulziyon+ (FK+) fenotipi, bilinen klasik febril nöbet zamanının dışında (<3ay, >6 yaş) nöbetler olur ve afebril nöbet birlikteliği olabilir. Nöbetler altı yaştan sonra devam eder ve ergenlikte kendini sınırlar. GEFS+ fenotipi, FK/FK+ fenotipine ek olarak absans, miyoklonik ve atonik jeneralize nöbetler veya fokal nöbetlerin görülmesidir. Baş çevresi, nörolojik bakı ve gelişim basamakları genellikle normaldir[45]. *Etyoloji*, otozomal dominant ve değişen penetrans ile kalıtım gösterir, *SCN1A, SCN1B, GABRG2, PCDH19, STX1B, SCN9A, FGF13, SCN2A* mutasyonları bildirilmiştir.[45] Nörolojik görüntüleme normaldir. Hastanın kliniğine göre EEG bulguları olur. Sadece febril nöbeti olanlarda normal olabildiği gibi uykuda jeneralize fragmente diken-dalgalar olabilir. Fokal nöbeti olan hastalarda frontal ya da temporal lokalize keskin epileptik deşarjlar görülebilir. FK/FK+ fenotipli hastalarda profilaktik tedavi kullanılmalıdır, valproaik asit, lamotrijin, levetirasetam ve topiramet tedavi seçenekleridir. Klinik fenotipine göre değişkenlik göstermekle birlikte genel olarak kendi sınırlayan ve iyi prognozlu bir sendromdur.

İnfantil Miyoklonik Epilepsi: Eski adı ile benign süt çocukluğu myoklonik epilepsisi olarak bilinen bu sendromun tanı kriterleri Tablo 7’de sunulmuştur. Nörolojik bakı ve gelişimi normal

olan 4 ay-3 yaş arası çocuklarda, miyoklonik nöbetler ve EEG’de normal zemin ritmi ile jeneralize diken-yavaş dalga ile karakterizedir. Klinik olarak baş, boyun, gövde ve üst ekstremitelerde belirgin olmak üzere 1-3 saniye süren kısa süreli küme yapmayan miyoklonik nöbetler mevcuttur. Diğer nöbet tipleri eşlik etmez. Kranial görüntüleme yapısal lezyonu dışlamak için kullanılabilir, şart değildir. Başlangıç zamanı nedeni ile süt çocukluğu epileptik spazm sendromu ve non-epileptik olaylar (hiperpleksi, uyku miyoklonisi, benign süt çocukluğu miyoklonisi ve paroksizmal tonik yukarı bakış) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Daha geç yaşta başlayanlarda ise kriptojenik Lennox-Gastaut sendromu, Doose sendromu, miyokloniler ile giden sınıflandırılmayan diğer epilepsiler ekarte edilmelidir. EEG; interiktal EEG genellikle normaldir, İktal EEG’de miyokloni sırasında 3 Hz’lik jeneralize diken dalga ya da çoklu diken dalga deşarjları vardır, uyuklama döneminde artar, zemin ritmi normaldir[46]. Tedavi; valproik asit ilk basamakta kullanılır, %100 etkin olduğunu sunan yayınlar vardır, ancak ikinci bir ilaç gerekir ise klobazam, etosuksimid, levetirasetam ve topiramet tercih edilebilir [47], [48]. Sendromun tanımlandığı ilk yıllarda iyi prognozlu ve AEİ kesimi sonrası nöbet tekrarlama ihtimalinin düşük olarak sunulsa da, uzun dönem takiplerde tedaviye başlama zamanından bağımsız %10 - % 58 oranında zihinsel gerilik, hiperaktivite, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu olduğu sunulmuştur [47].

	<i>Zorunlu Kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı Kriterler</i>
Nöbetler	Myoklonik nöbetler	Afebril jeneralize tonik- klonik nöbetler ya da epilepsi başlangıcında jeneralize klonik nöbetler	Absans nöbetler Atonik nöbetler Epileptik spazmlar Fokal farkındalığın kaybolduğu nöbetler Fokal klonik (hemiklonik) nöbetler Myoklonik-absans nöbetler Tonik nöbetler
EEG	Normal zemin ritmi	İnteriktal:Uykuda kaydedilen jeneralize diken- dalga deşarjlarının yokluğu Düşük frekanslı fotik uyaran ile fotoparoksizmal yanıt (CLN2 düşündürür)	İktal: EEG korelasyonu olmaksızın kaydedilen myoklonik olaylar İnteriktal: Hipsaritmi, jeneralize diken-yavaş dalga (<2,5 Hz)
Başlangıç yaşı			≤4 ay veya >3 yaş başlangıç
Başlangıçta gelişim		Tanı anında var olan konuşma gecikmesi Orta-ağır entelektüel yetersizlik	
Nörolojik bakı		Belirgin anormal nörolojik muayene bulgusu (tesadüfi bulgular hariç)	Dismorfizm veya diğer konjenital anomaliler (kromozomal bozukluk düşündürür)
Görüntüleme			Belirgin anormal nörogörüntüleme bulgusu
Diğer incelemeler-genetik vb.			Düşük BOS glukozu ya da patojenik <i>SLC2A1</i> varyantı (GLUT1DS)
Hastalığın seyri			Nörokognitif gerileme

Tanı için MRG ve iktal EEG gerekli mi? Non-lezyonel MRG gerekli. İktal EEG şart değil, ancak interiktal uyku EEG'sinde myoklonusun epileptik olduğunu destekleyen jeneralize diken-dalga görülmezse iktal kayıt kuvvetle önerilir.

Kaynak kısıtlı bölgelerde tanı: En azından jeneralize diken-dalga aktivitesini gösteren bir uyku EEG'si tanı koymak için gereklidir

Tablo 7: İnfantil Miyoklonik Epilepsi tanı kriterleri

b. Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatiler

Erken İnfantil Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati (EIDEE): Eski adı ile Ohtahara sendromu ve erken miyoklonik ensefalopati olarak bilinen bu sendromun tanı kriterleri tablo 8'de sunulmuştur. Bu iki sendrom etiyoloji, klinik ve prognozları benzer olup ayrımanın tedaviye katkısı olmadığı için birleştirilmiştir. Klinik olarak doğumdan itibaren yaşamın ilk üç ayı içerisinde başlayan sık ve ilaca dirençli nöbetler ve belirgin gelişim geriliği ile karakterizedir. Etiyolojide yapısal, metabolik olduğu gibi olguların yarısından fazlası genetik nedenlidir. *En sık KCNQ2, SCN2A, SCN8A, STXBP1, CDKL5, KCNT1 gibi patojenik gen varyantları ve ring kromozom 14 raporlanmıştır.* EEG'de uyku ve uyanıklıkta değişim göstermeyen, yoğun yüksek voltajlı multifokal diken dalgaları takip eden 3-5 sn. süreli voltaj baskılanması (börst-supresyon paterni), multifokal epileptiform aktivite ve diffüz yavaşlama izlenebilir. Nöbetler tedaviye oldukça dirençlidir. Steroid ile valproat, benzodiyazepinler, zonisamid gibi antinöbet ilaçlar ve B6 vitamini kombine olarak kullanılır. Yapısal etiyoloji olan çocuklarda hemisferektomi ve kortikal displazi rezeksiyonu gibi cerrahi tedaviler seçenekleri vardır. [49]*Prognoz;* olguların yaklaşık %25'i ilk yılda kaybedilir, yaşayan olgularda orta-ağır mental ve motor gelişim geriliği vardır ve hareket bozuklukları eşlik edebilir. Yaşla beraber nöbetler tipik süt çocukluğu spazmlara; EEG bulguları ise hipsaritmiye dönüşür.

	<i>Zorunlu Kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı Kriterler</i>
Nöbetler	Tonik ve/veya miyoklonik nöbetler		
EEG	İteriktal: Ya burst supresyon ya da multifokal deşarjlar Diffüz yavaşlama		
Başlangıç yaşı	Doğumdan-3 aya kadar (prematürite için düzeltilmiş yaş)		
Başlangıçta gelişim		Başlangıçta normal gelişim Zamansal olarak net değerlendirmek zor	
Başlangıçta nörolojik bakı		Normal nörolojik muayene Zamansal olarak net değerlendirmek zor ve çok sık nöbetler ve ASM süt çocuğunun muayenesini değiştirebilir	

Erken komorbiditeler	Gelişim geriliği nöbetlerin başlangıcından önce ya da hemen sonra mevcuttur
Hastalığın seyri	Anormal nörolojik gelişim Entelektüel yetersizlik dahil
Tanı için MRG ve iktal EEG gerekli mi?	Tanı için MRG şart değil, ancak yapısal nedenleri dışlamak için kuvvetle önerilir. İnteriktal EEG’inde burst supresyon, multifokal deşarjlar ya da dffüz yavaşlama gibi karakteristik klinik özellikler bulunan süt çocuklarında iktal EEG şart değildir.
Kaynak kısıtlı bölgelerde tanı:	Bu sendroma interiktal EEG olmadan tanı konulamaz.

Tablo 8: Erken İnfanitil Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopati (EIDEE) tanı kriterleri

Gezici Fokal Nöbetler ile Seyreden İnfanitil Epilepsi (EIMFS): Eski adı ile malign migratuar epilepsi olarak bilinen bu sendromun tanı kriterleri Tablo 9’da sunulmuştur. 1995 tanımlanan bu sendrom altı aydan önce başlayan gezici fokal nöbetler ve her iki hemisferden kaynaklanabilen bağımız nöbetlerin kaydedildiği tipik EEG bulguları ile karakterize GEE’dir [50]. Prevelansı 0.11/100 000 olarak bildirildimiştir. Klinik olarak motor ve otonomik semptomlar tek başına ya da birlikte olabilir. Motor nöbetler; başın ve gözlerin bir tarafa çevrilmesi, tek taraflı göz kapağı ve gözde seyirmeler, tek taraflı tonik ya da klonik şeklinde olup her iki ekstremitayı etkileyebilir. Otonomik belirtiler; apne, siyanoz, kızarma, hıçkırık, terleme ve hipersalivasyon şeklinde olur. Hastaların yarısından fazlasında de nova heterozigot KCNT1 mutasyonu saptanmıştır, ayrıca SCN1A, PLCB1, SLC25A22, TBC1D24, SCN2A mutasyonu da bu epileptik sendrom ilişkili sunulmuştur. Nörogrüntüleme normaldir. İnteriktal EEG’de yavaş zemin ritmi ve her alanda multifokal keskinler görülebilir. İktal EEG’de bir hemisferden diğer hemisfere yer değiştiren, bağımsız kortikal bölgelerde nöbet aktivitesi (ritmik beta ve teta dalgaları) izlenir. Bir nöbet bitmeden başka bir bölgede farklı bir nöbet başlayabilir. Levettirasetam, benzodiazepinler, potasyum bromür gibi farklı ANİ’lar ve adrenokortikotropik hormon tedavi seçenekleridir. İzlemde hastalarda ciddi gelişim geriliği ve psikomotor anomaliler olur. Nöbetleri kontrol edilemeyen hastalar zamanla aksiyal hipotonisite, piramidal ve ekstrapiramidal bulguların görüldüğü spastik tetraparezik hale gelir. Hastaların yarısı yaşamın ilk yılında tedaviye dirençli nöbetler veya solunumsal komplikasyonlar nedeni ile bir yaştan önce kaybedilir.

	Zorunlu Kriterler	Uyarılar	Dışlayıcı Kriterler
Nöbetler	Fokal/multifokal tonik ya da klonik nöbetler ± silik davranışsal duraksama ve baskın otonom bulgular Nöbetler bir hemisferden/lobdan diğerine geçer İlk haftalarda ve aylarda nöbet sıklığı hızla artar, sıklıkla statusa ilerler		Myoklonik nöbetler

EEG	İktal kayıt gezici patern gösterir. (uzun video-EEG çekilmez ise kaçırılabilir) İnteriktal: multifokal deşarjlar	İnteriktal: Burst supresyon paterni (medikasyon ilişkisiz) EEG’de tek persistan foküs Hipsaritmi
Başlangıç yaşı	<12 ay	6-12 ay arası başlangıç
Başlangıçta gelişim		Nöbetlerin başlamasından önce ağır gerilik
Başlangıçta nörolojik bakı		Nöbetlerin başlamasından önce nörolojik muayenede belirgin anormallik olması
Komorbiditeler	Gelişimsel duraksama veya regresyon (sık nöbetlerle)	
Görüntüleme		Nöbetlere yol açabilecek yapısal lezyon
Hastalığın seyri	Nörogelişimsel gerilik	Nöbetsizlik MRG’de beyin atrofisi olmaması
Tanı için MRG ve iktal EEG gerekli mi? MRG yapısal nedenleri dışlamak için önerilir. İktal EEG, klinik gezici nöbet gözlemlendi ise şart değildir. Ancak EEG’deki gezici paternin gösterilmesi için kuvvetle önerilir.		
Kaynak kısıtlı bölgelerde tanı: Diğer tüm zorunlu/uyarıcı/dışlayıcı kriterleri karşılıyor ise ve klinik olarak gezici nöbet gözlemlendi ise EEG ve MRG olmadan tanı konulabilir		

Tablo 9: Gezici Fokal Nöbetler ile Seyreden İnfantil Epilepsi (EIMFS) tanı kriterleri

İnfantil epileptik spazm sendromu (IESS): Eski adı ile West bilinen bu sendromun tanı kriterleri tablo 10’da sunulmuştur. Yeni tanım gelişimsel duraksama veya geriliği henüz gelişmemiş epileptik spazmı olan infantları da içerdiği için daha kapsamlıdır. IESS süt çocukluğu döneminde en sık görülen epileptik sendromdur. Görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda yaklaşık 2,5-4 olarak hesaplanmıştır[51], [52]. İlk defa William James West tarafından 1841 yılında infantil spazm, EEG’de hipsaritmi paterni ve gelişim duraksaması/geriliği triadıyla tanımlanmıştır. Geçen yıllar ve yaşanan gelişmeler ışığında sendromun kapsamında genişlemeler yaşanmıştır.

İnfantil spazm etiyolojisinde 200’den fazla neden sorumludur. Özellikle asfiksi, hipoglisemik beyin hasarı gibi perinatal dönemi ilgilendiren durumlar tüm dünyada en sık neden olarak gösterilmektedir. Yapısal gelişmeyi ilgilendiren fokal kortikal displazi, polimikrogiri veya tüberoz sklerozla ilişkili yapısal anomaliler görülen diğer sık nedenler arasında gösterilebilirler. Yapısal nedenli etiyolojik faktörler tüm infantil spazmların yarsından sorumludur. Bununla birlikte yapısal olmayan grupta metabolik yolaklardaki patolojiler, kromozomal anomaliler ve tek genin sorumlu olduğu patolojiler gösterilebilirler. Tanımlanamayan etiyolojiler tüm vakaların yaklaşık % 35ini oluşturur[53], [52], [54].

İnfanıl spazma neden olan tek genlerden en sık görülenler CDKL5, ARX, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1 ve STXBP1 genlerindeki mutasyonlar saptanmıştır.

Tipik EEG paterni hipsaritmidir; yüksek amplitüdlü, kaotik zemin ritminde asenkron, ritmik olmayan fokal ya da multifokal keskinler vardır[53]. Uyanık iken sadece spazm olduğu zaman anormal bulgu olup zemin ritmi normal olabilir, bulgular NREM uykuda belirginleşir. İki hemisfer arasında asenkroni, voltaj asimetrisi olduğu zaman modifiye hipsaritmi paterni olarak isimlendirilir. İESS hastalarda hipsaritmi paterni her zaman görülmeyebilir[55]. İESS sendromundan şüphelenilen hastalarda EEG çekiminde ilk üç saatte hipsaritmi paterni izlenmez ise çekim 24 saate kadar uzatılabilir ve ilk çekim normal olur ise 1-2 hafta sonra video EEG tekrarlanmalıdır. EEG’de hipsaritmi paterni olup olmaması veya modifiye hipsaritmi patreni olmasının kısa dönem sonuçları farklı değildir[56].

İnfanıl spazmda başlangıç tedavi seçenekleri hormonal ve anti nöbet ilaçlar olarak gruplandırılabilir. Hormonal tedavide oral prednizolon ve ACTH mevcutken medikal tedavide ilk olarak düşünülmesi gereken ajan vigabatrindir.

Tedavide altın standart parenteral ACTH kullanımıdır ancak hasta uyumu, kullanım zorluğu gibi nedenlerle oral prednizolon başlangıç tedavisi olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Her iki tedavi açısından da yan etkiler hipertansiyon, kilo alımı, hiperglisemi gibi steroid metabolizmasıyla ilişkili olan durumlardır.

Vigabatrin ise tüberoskleroz kompleksi ve hormonal tedaviye yanıtız durumlarda kullanımı sık olan medikal ajandır. Kullanım dozu ve süresiyle ilişkili net bir öneri olmamakla birlikte elektroklinik yanıt göz önünde bulundurularak tedavi belirlenebilmektedir. Vigabatrinin bilinen en önemli yan etkisi optik atrofiye neden olmasıdır.

İnfanıl spazm öncesi başka tip nöbetlerin varlığı, anormal nörolojik bulgu, ilk basamak tedaviye olan yanıt, spazm dışı nöbetlerin varlığı ve etyoloji prognoz ile ilişkilidir[57]. Etiyolojisi bulunamayn hastaların %54,3’ünde normal ve normale yakın gelişimsel sonuçlar varken, semptomatik grubun %12,5’unda normal gelişim saptanmıştır. Mortalite oranı 14 ay öncesinde %5 iken 4 yaşında ise %8 dir [58]. Yılmaz ve ark[57]. iki yıllık izlemde %12 normal, %19 normale yakın gelişim , %27’ sinde ise ciddi gelişim geriliği raporlamışlardır.

	<i>Zorunlu Kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı Kriterler</i>
Nöbetler	Fleksör, ekstensör ya da mixed epileptik spazmlar, çoğunlukla kümeler halinde		

EEG	İnteriktal: Hipsaritmi, multifokal veya fokal epileptiform deşarjlar (spazm başlangıcından hemen sonra görülebilir)	İnteriktal: Normal EEG, supresyon-burst patterni	İktal: Şüpheli spazm gerçekleşirken kaydedilen normal EEG
Başlangıç yaşı	1-24 ay (epileptik spazmlar daha geç başlayabilir, ancak bu ISS olmaz)	1-2 aylıkken başlaması	
Komorbiditeler	Spazmların başlamasından sonra gelişimde duraksama, ancak bu durum erken dönemde belirgin olmayabilir (Özellikle var olan gelişme geriliği olan çocukta saptamak zordur)		
Tanı için MRG ve iktal EEG gerekli mi? MRG tanı için şart değil; fakat altta yatan nedeni saptamak için kuvvetle önerilir. İktal EEG, interiktal EEG’de hipsaritmi/epileptiform anormallik veya gelişim geriliği gösterildiği sürece şart değildir. Hipsaritmi paterni ya da epileptiform anormalliklerin yokluğunda iktal aktivite gereklidir			
Kaynak kısıtlı bölgelerde tanı: İnteriktal EEG kuvvetle önerilir. Ancak EEG’ye ulaşamıyorsa ... tipik epileptik spazm kümeleri uzman bir klinisyen tarafından görülmesi (kişisel olarak ya da video kaydı ile) ve diğer zorunlu/dışlayıcı kriterlerin karşılanması durumunda, ISS tanısı konulabilir.			
Gelişmesi olası IESS: Öncesinde beyin hasarı, serebral gelişim anomalileri veya spesifik genetik koşulları (erken süt çocukluğu gelişimsel ve epileptik ensefalopati) olan ve EEG’lerinde belirli anormallikler (yüksek amplitüd, ZR yavaşlaması ve/veya multifokal deşarjlar) izlenen süt çocukları klinik epileptik spazmların gelişmesi açısından yakın takip edilmelidirler. Ancak ISS tanısı zorunlu nöbet tipi (spazmlar) başlamadan konulamaz.			

Tablo 10: İnfantil epileptik spazm sendromu (IESS) tanı kriterleri

Dravet Sendromu (Eski adı ile süt çocukluğunun ağır myoklonik epilepsisi) :

Epidemiyolojik olarak IESS Sendromuna göre daha az görülen DS insidansı 1/22.000-40.000 olduğu tahmin edilmektedir.

Klasik klinik bulgular olarak 6. Ayda görülen ateşin tetiklediği hemiklonik ya da tonik klonik nöbetlerle karakterizedir. Bir diğer tetikleyici faktörün aşılarda olduğu düşünülmektedir[7], [59]. Hastaların büyük bir kısmında prognoz kötüdür. Gelişme geriliği, motor mental gerilik ve fokal veya jeneralize başlangıçlı tonik klonik nöbetler gibi diğer nöbet tiplerine evrilme sık görülen ileriki dönemde karşılaşılan sorunlardandır[60]. Status epilepticus ve epilepsiye bağlı ani beklenmedik ölüm (SUDEP) de ilişkisi bildirilmiştir[51].

Bir diğer özellik ise ilk bir yılda nöromotor gelişimin normal olup daha sonra progresif olarak gelişme geriliği görülmesidir. Genellikle ilk yılda çekilen EEG bulguları normal olarak saptanmasına karşın ilerleyen yaşlarda jeneralize asimetric ya da simetric diken dalgalar görülebilmektedir.

Hastaların en az %75 gibi baskın bir oranında neden SCN1a Voltaj-bağımlı Sodyum kanallarında görülen mutasyonlardır[61]. Dravet Sendromunda saptanabilen diğer mutasyonları tanımlamak amacıyla yapılan 333 hasta içeren bir seride SCN1a mutasyonunun neden olmadığı hastalar için belirgin bir mutasyon görülememiştir. Bu durum heterojen bir

genetik mutasyonların olabileceğini düşündürmektedir[60]. Bununla birlikte PCDH19, GABRG2, SCN1B, and SCN2A mutasyonları da DS benzer klinik spektrum göstermektedir[7].

Tedavide, sodyum kanalı blokasyonu üzerinden etki gösteren okskarbamazepin, lamotrijin gibi ilaçlar nöbetleri kötüleştirebilir. Valproik asit ve klobozam seçilebilecek başlangıç tedavileri olarak sayılabilirler.

	<i>Zorunlu kriterler</i>	<i>Uyarıcı</i>	<i>Dışlayıcı kriterler</i>
Nöbetler	Rekürren fokal klonik (hemiklonik) febril ve afebril nöbetler (farklı nöbetlerde sıklıkla taraf değiştiren) Fokalden bilateral tonik-klonikge evrilen ve/veya jeneralize tonik klonik nöbetler	Uzamış nöbet öyküsünün olmaması (>10dk) Nöbet tetikleyicisi olarak ateş (ısı hassasiyeti) olmaması	Epileptik spazmlar Erken süt çocukluğu SCN1A-DEE
EEG		2 yaş sonrasında interiktal deşarjlar olmayan normal EEG-ZR	
Nöbet başlangıç yaşı	1-20 ay	1-2 aylıkken veya 15-20 ay arası	
Diğer testler: Ör; genetik vb.	SCN1A veya diğer ilişkili genlerin patojenik varyanlarının yokluğu		
Tanı için MRG veya iktal EEG gerekli midir?			
MRG tanı için şart değil; fakat diğer sebepleri ekarte etmek için kuvvetle önerilir. İktal EEG, tanı için şart değildir.			
Gelişmesi olası sendrom: 12 aydan küçük süt çocuğunda başka altta yatan sebep olmayan uzamış hemiklonik ya da bilateral tonik-klonik ateşli nöbet varlığında DS olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Devam eden epileptik nöbetler (sıklıkla ateşli ve uzamış veya hemiklonik) DS tanısına daha da yaklaştırır. Böyle durumlarda patojenik SCN1A varyantının saptanması tanıyı destekler			
Laboratuvar onayı olmayan sendrom: Diğer tüm üm zorunlu/dışlayıcı kriterleri karşılayan, uyarıcı bulgusu olmayan hastalarda EEG, MRG ve genetik testler olmadan DS tanısı konulabilir.			

Tablo 11: Dravet Sendromu tanı kriterleri

c. Etiyoloji Spesifik Sendromlar

Bilinen bazı sendromların spesifik etiyolojileri vardır. Bununla birlikte diğer etiyojiler için yeni karakteristik fenotipler ile de ilişkilidir. Bazı durumlarda, etiyoloji sadece tek bir fenotipe sahipken, fenotip, varyantın yaşına ve doğasına bağlı olarak değişebilir.

Elektroklirik fenotipler, belirli etiyojilere yönelik ilişkilerle giderek daha fazla tanımlanmaktadır. Etiyolojiye özgü sendromlar, etkilenen bireylerin çoğunda klinik bulgular, nöbet tipleri, komorbiditeler, hastalığın seyri ve/veya belirli terapilere yanıtın yanı sıra EEG, nörogörüntüleme ve/veya genetik tanımlar ile tanımlanır. Bu sendromlar KCNQ2, CDKL5, PCDH19, SCL2A1, piridoksin ve piridoksamin 5'-Fosfat bağımlı epilepsi, Sturge-Weber Sendromu ve Hipotalamik Hamartom ile Gelastik Nöbetler ile ilişkili GEE'ler olarak tanımlanmıştır[5].

KCNQ2-GEE: KCNQ2-GEE, yenidoğan başlangıçlı bir ensefalopatiye neden olur ve kendi kendini sınırlayan yenidoğan epilepsisinden farklı bir bozukluk oluşturan de novo missense varyantlarından kaynaklanır.

Nöbet başlangıcı, anormal nörolojik muayene ve anormal davranış ve ciddi bir yenidoğan ensefalopati ile yaşamın ilk birkaç günü içindedir. Nöbetler tipik olarak fenobarbital gibi birinci basamak ilaçlara yanıt vermez. Karbamazepin ve fenitoin gibi sodyum kanal bloke edici ajanlar bu klinik şüphede erken düşünülmelidir.

Nöbetler sodyum kanal blokerlerine kısmen veya tamamen yanıt verebilir. Epilepsi sıklıkla geçer; bununla birlikte, gelişimsel süreç tipik olarak orta ila ciddi derecede bozulmuştur. Hastaların yarısından fazlasında, birkaç aylıktan birkaç yıla kadar değişen, nöbetsizlik sağlanabilir[62].

Fokal klonik ve miyoklonik gibi diğer nöbet tipleri de görülebilse de en sık fokal tonik nöbetler görülür. Nöbetler sırasında otonomik özellikler, apne ve iktal ağlama ön planda olabilir.

Vakaların %60'ından fazlasında EEG, zaman zaman asimmetrik olabilen bir burst supresyon paterni gösterir. Diğer durumlarda ani yükselmeler, keskin dalgalar ve hemisferik baskılama gibi multifokal anormallikler görülebilir[62], [63].

	<i>Zorunlu kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı kriterler</i>
Nöbetler	Tonik, miyoklonik ve/veya fokal nöbetler		
EEG	Burst supresyon veya multifokal deşarjlar; diffüz yavaşlama		

Başlangıç Yaşı	<3 ay	Yaşamın birinci haftasından sonra başlaması (düzeltilmiş gebelik yaşı)
Nörolojik muayene		Normal nörolojik muayene
Komorbiditeler	Nöbet başladığında nörogelişim geriliği /ensefalopati belirgindir	
Diğer testler: Ör; genetik vb.	KCNQ2'deki patojenik varyant	
Hastalığın seyri	Nörogelişim geriliği (orta-ağır)	

Tanı için MRG veya iktal EEG gerekli midir?

Tanı için MRI şart değildir, ancak diğer nedenleri dışlamak için kuvvetle tavsiye edilir.

Tanı için iktal EEG gerekli değildir

Laboratuvar desteği olmayan sendrom: Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde, KCNQ2 -DEE genetik test yapılmadan teşhis edilemez

Tablo 12: KCNQ2-GEE tanı kriterleri

ALDH7A1-GEE: PDE (Piridoksin bağımlı epilepsi) -GEE ve P5P(Piridoksin-5-fosfataz)-GEE, aynı lizin bozunma yolundaki genetik-metabolik kusurlardan kaynaklanır. Nöbet kontrolü, hemen hemen tüm vakalarda, sırasıyla farmakolojik dozlarda piridoksin ve piridoksal-5'-fosfat ile sağlanabilir, bu da erken tanımanın önemini vurgular.

PDE-GEE ve P5P-GEE'li hastalar doğumdan kısa bir süre sonra ensefalopati ve nöbetler veya intrauterin konvülsiyonlar ile başvururlar. Bununla birlikte, piridoksin bağımlı epilepsili hastaların %25'e varan oranı yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkabilir. P5PD-GEE'li hastalar genellikle erken doğarlar ve asidoz ve düşük Apgar skorları ile yenidoğan depresyonu, anksiyete ve kusma belirtileri gösterebilir. Bu durum yenidoğan hipoksik-iskemik ensefalopatinin yanlış teşhisine yol açar.

Yeterli nöbet kontrolüne rağmen, insanların çoğunda hafif ila şiddetli arasında değişen derecelerde mental retardasyon vardır. Geç nöbet başlangıcı, daha iyi bilişsel sonuçlarla ilişkilidir, bu da erken ve yeterli tedavinin önemini vurgular[64].

Nöbetler antenatal olarak aşırı fetal hareketler olarak ortaya çıkabilir ve tipik olarak yaşamın ilk saatlerinden birkaç gününe kadar ortaya çıkar. Bebekler asidotik ve hipotonik olabilir. Nöbetler sık, bazen sürekli, ekstremiteleri, gövdeyi, gözleri ve yüz kaslarını etkileyen multifokal miyoklonus olarak ortaya çıkabilir. Fokal nöbetler, spazmlar ve jeneralize tonik-klonik nöbetler dahil olmak üzere çeşitli nöbet tipleri ortaya çıkabilir. Multifokal miyoklonus ve spazmları olan hiperkinetik, görünüşte sıkıntılı ve ajite bir bebeğin semiyolojisi, klinisyeni

PD-GEE veya P5PD-GEE olasılığı konusunda uyarmalıdır. Daha büyük bebeklerde, ateşli veya ateşli jeneralize tonik-klonik nöbetler, status epileptikus veya fokal nöbet kümeleri olabilir[65].

Şiddetli ensefalopatisi olan yenidoğanlarda tedaviden önce EEG’de burst-supresyon paterni gösterebilir. Diğer durumlarda, yavaş ritimlerin arka planında fokal veya multifokal deşarjlar görülebilir[64]–[66].

Manyetik Rezonans görüntülemeye ciddi ensefalopatik vakalarda beyaz cevher ödemi içerir. İntraventriküler kanama, ventriküler dilatasyon ve korpus kallozum hipoplazisi, epilepsi için yapısal bir etiolojinin yanlış teşhisine yol açabilir[66].

	<i>Zorunlu kriterler</i>	<i>Uyarılar</i>	<i>Dışlayıcı kriterler</i>
Nöbetler	Fokal/multifokal nöbetler Epileptik spazmlar Jeneralize tonik nöbetler Jeneralize klonik nöbetler		
EEG	Interiktal: Anormal yavaşlama ve fokal/multifokal deşarjlar veya burst supresyon paterni		
Başlangıç yaşı		Başlangıç yaşı >3 yaş (piridoksine bağımlı epilepsinin nadir görülen, geç başlangıçlı formları vardır)	
Nörolojik muayene		Ensefalopati ve iritabilite yokluğu	
Diğer testler: Ör; genetik vb.	Aşağıdakileri içeren doğrulayıcı kanıtlar sağlayan laboratuvar testleri: 1. Metabolik özellikler: İdrarda, plazmada ve/veya BOS'ta artan α -aminoasitlik semialdehit ve/veya pirokolinik asit (piridoksine bağımlı-DEE) veya BOS'ta düşük piridoksil-5-fosfat 2. Genetik özellikler: ALDH7A1 veya PLBP (piridoksine bağımlı-DEE) veya PNPO genindeki (patojenik varyantlar		
Hastalık seyri	Piridoksin veya piridoksil-5-fosfat ile nöbetlerde belirgin azalma veya nöbetsizlik sağlanması	Nörogelişimin normal olması	
Laboratuvar Teyidi Olmadan Sendrom: Kaynak kısıtlı bölgelerde, uyarıcı kriterler olmaksızın tüm zorunlu ve dışlayıcı klinik kriterleri karşılayan nöbetleri piridoksin veya P5P takviyesi ile kesilen çocuklarda piridoksin veya piridoks(am)in 5'-fosfat-DEE tanısı konulabilir. Nöbetler takviye durdurulduğunda tekrar eder ve takviyenin yeniden başlatılmasıyla tekrar durur.			

Tablo 13: ALDH7A1-GEE tanı kriterleri

CDKL5-GEE: CDKL5 eksikliği bozukluğu olarak da bilinen CDKL5-GEE, sikline bağımlı kinaz (CDKL5) genindeki patojenik varyantların sonucu olan bir GEE'dir. Belirgin hipotoni ile çok erken başlangıçlı epilepsinin önemli bir nedenidir. Yaşamın ilk birkaç ayında infantil spazm kümeleri ve tonik nöbetlerin kombinasyonu karakteristiktir, ancak çoklu nöbet tipleri ortaya çıkabilir. Nöbetler genellikle, klasik bir sıralı hipermotor tonik-spazm nöbeti ile birden fazla faza sahiptir. Tüm vakalarda şiddetli, global gecikme mevcuttur[67].

Ortalama nöbet başlama yaşı 6 haftadır ve vakaların %90'ı 3 aydan önce başlar. Gelişimsel gerilik, nöbet başlangıcında mevcuttur, ancak zamanla daha belirgin hale gelir. Zayıf göz teması ve görsel izleme eksikliği ile kortikal görme bozukluğu yaygındır. Bağımsız yürüme ve tek kelimelik konuşma becerisi, vakaların dörtte birinden daha azında elde edilir. Koreoatetoz, akatizi, distoni ve parkinsonizm gibi hareket bozuklukları hastaların küçük bir kısmını etkileyebilir[67]. İlk nöbet tipi değişebilir, ancak en sık tonik nöbetler, spazmlar, jeneralize tonik-klonik nöbetler veya fokal nöbetler görülür. Zamanla diğer nöbet türleri de ortaya çıkabilir. Tüm vakalarda olmasa da birçok vakada görülen karakteristik bir nöbet tipi, hipermotor-tonik spazmlar dizisi nöbetleridir[68]. Tonik nöbetler ve spazmların kümelenmesiyle birlikte birden çok fazı içeren, ancak nöbet türlerinin değişken sırasına sahip benzer nöbetler yaygındır. Yüzde kızarma, pupiller dilatasyon ve düzensiz solunum gibi otonomik özellikler genellikle yukarıdaki nöbetlerde görülür. Zamanla miyoklonik, klonik, absans ve atonik nöbetler görülebilir[67], [68].

CDKL5-GEE tanısını doğrulamak için CDKL5 genindeki patojenik veya muhtemel patojenik bir varyant gereklidir ve etkilenen bireylerde çok sayıda varyant bildirilmiştir[69].

PCDH19: PCDH19 Epilepsi, PCDH19 genindeki patojenik varyantların neden olduğu, ağırlıklı olarak kadınlarda görülen, X'e bağlı bir hastalıktır. Epilepsi başlangıcı genellikle yaşamın ilk yılındadır (çoğunlukla ilk 3 yıl içinde) ve en karakteristik özelliği sıklıkla ateşin neden olduğu nöbet kümeleridir. Entelektüel yetersizlik ve psikiyatrik semptomlar vakaların yaklaşık üçte ikisinde rapor edilmektedir. Klinik fenotipin ciddiyeti, epilepsi başlangıç yaşı ile ilişkili görünmektedir[70].

Nöbet başlangıcı tipik olarak 1 yaşından öncedir ve ortalama yaş 10 aydır. Nöbet başlangıcında gelişim ve nörolojik muayene normaldir. Nöbetler, ateş tarafından tetiklenen ve genellikle ilaca dirençli kümeler halinde ortaya çıkar. İlk on yıldan sonra, genellikle tedaviden bağımsız olarak nöbet kümelerinin sıklığında bir azalma olur ve nöbetlerin remisyonu olabilir. %70'e varan oranda etkileyen zihinsel engellilik ve otizm spektrum bozukluğu belirtileri, yaşamın ikinci

yılında ortaya çıkar ve genellikle ilk on yıldan sonra en alakalı semptomlar haline gelir[71], [72].

Nöbetler başlangıçta, üst kolların tonik ekstansiyonu, başın ve gözlerin deviasyonu, yüzün solgunluğu, korku ifadesi ve hastaların yarısında bildirilen çılgınlıkla birlikte odaksal olarak bozulmuştur[72].

İnteriktal EEG, kümeler sırasında frekansı artan nadir fokal yükselmeler ve yavaş dalgalar ile yavaş arka plan aktivitesi gösterir.

PCDH19 geni Xq22'de bulunmasına rağmen, bu durum, verici erkekleri koruyan alışılmadık bir X'e bağlı kalıtım moduna sahiptir. Yalnızca heterozigot dişi ve mozaik erkekler, varsayılan hücrel müdahale nedeniyle etkilenir[73].

	<i>Zorunlu kriterler</i>	<i>Uyarıcı</i>	<i>Dışlayıcı kriterler</i>
Nöbetler	Kümelenme yapan fokal nöbetler (tipik korku- çılgılık) ve tonik-klonik nöbetler (ateşle tetiklenen)	İnfanlarda uzamış fokal klonik (hemiklonik) nöbetler (Dravet)Kümelenme olmaması	
EEG		Epileptiform deşarjların olmaması	
Nöbet başlangıç yaşı	K: 1.5-60 ay; E: 5-96 ay		
Diğer testler: Ör; genetik vb.	PCDH19 patojenik varyant		
Tanı için MRG veya iktal EEG gerekli midir?			
Teşhis için MRI gerekli değildir, ancak diğer nedenleri dışlamak için şiddetle tavsiye edilir.Tanı için iktal EEG gerekli değildir			
Gelişmesi olası sendrom: Bu sendrom, infant dönemde ateş ile birlikte küme yapan nöbetler ile başvuran kız hastalarda düşünülmelidir.			
Laboratuvar onayı olmayan sendrom: Kaynak sınırlı bölgelerde, özellikle X'e bağlı dominant kalıtımı düşündüren bir aile öyküsü varlığında , doğrulayıcı genetik test yapılmadan geçici olarak PCDH19 Kümelenme Epilepsisi tanısı konulabilir.			

Tablo 14: PCDH19 tanı kriterleri

GLUT1 Eksikliği: İnfantil başlangıçlı epilepsi, hareket bozuklukları ve zihinsel yetersizlik gibi bir dizi nörolojik semptomla ilişkili karmaşık bir nörolojik bozukluktur. Epilepsi, en yaygın görülen özelliğidir ve ketojenik diyetle tedavi edilmedikçe ilaca dirençlidir. Sendrom, glikoz taşıyıcı tip 1'i kodlayan ve kan-beyin bariyeri boyunca glikoz taşınmasını bozan SLC2A1 genindeki patojenik varyantlarla ilişkilidir[74], [75].

Bebekler birçok farklı nöbet tipiyle ortaya çıkabilir, ancak jeneralize başlangıçlı nöbetler, fokal nöbetlerden daha yaygındır. Epilepsi ve hareket bozukluğu ile başvuran herhangi bir çocukta Glut1 eksikliği düşünülmelidir. Açlık veya sabahın erken saatleri ile ilişkili nöbet öyküsü mevcut olabilir. Teşhis için diğer ipuçlarında erken bebeklikte göz-kafa bakış anormallikleri ve mikrosefaliyi sayılabilir. Tanı, normal kan şekeri mevcutken 4-6 saatlik bir açlıktan sonra normal veya düşük BOS laktatı ile düşük BOS glukozunu tanımlayan lomber ponksiyon ile doğrulanır[75].

Nöbetlerin sıklığı, günde birden çok ila yılda yalnızca birkaç arasında değişir ve nöbet önleyici ilaçlara dirençlidir. Yeterli ketozis içeren ketojenik diyet, nöbetleri tamamen kontrol edebilir[76]. Jeneralize nöbetler tipik olarak miyoklonik, miyoklonik-atonik, jeneralize tonik-klonik veya atipik veya erken başlangıçlı yokluklardır.

Hastaların yaklaşık %25'inde subkortikal U liflerinin hiperintensitesi, perivasküler Virchow boşluklarının belirginliği, belirgin ventriküller ve yaşa göre gecikmiş miyelinasyon dahil nörogörüntüleme anormallikleri vardır.

Gen dizisi analizi, vakaların %81-89'unda SLC2A1'de heterozigot ve daha az yaygın resesif patojenik varyantları tanımlar. Gende delesyon veya duplikasyon olan vakaların diğer %11-14'ü multipleks ligasyon probu amplifikasyonu ve kromozomal mikrodizi ile tanımlanabilir[75].

	<i>Zorunlu Kriterler</i>	<i>Uyarıcı</i>	<i>Dışlayıcı Kriterler</i>
Nöbetler	Fokal veya jeneralize olabilen nöbetler, absans nöbetler (3 yaşından önce başlayan)		
Nörolojik muayene		Fokal nörolojik bulgular (Todd parezi dışında)	
Diğer testler: Ör; genetik vb.	SLC2A1 patojenik varyant veya Düşük BOS glukozu ve BOS/plazma glukoz oranı		Başka bir etyolojiye bağlı düşük bos glukoz düzeyi
Hastalık seyri	Entelektüel gerilik	İlaçla kontrol altına alınan nöbetler Ketojenik diyetle nöbetlerde düzelme olmaması Ataksi, paroksizmal egzersize bağlı diskinezi, distoni gibi hareket bozukluklarının olmaması	
Tanı için MRG veya iktal EEG gerekli midir? Tanı için MRI gerekli değildir, ancak diğer nedenleri dışlamak için şiddetle tavsiye edilir. Tanı için iktal EEG gerekli değildir			
Laboratuvar onayı olmadan sendrom: Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde, uyarıcı kriterleri olmayan, diğer tüm zorunlu ve dışlayıcı klinik kriterleri karşılayan, çocuklarda EEG, MRI veya genetik çalışmalar olmadan GLUT1DS tanısı konulabilir. Tanı için BOS çalışmaları gereklidir.			

Tablo 15: GLUT1 Eksikliği tanı kriterleri

Sturge-Weber sendromu (SWS): SWS, portwine lekesi doğum lekesi olarak adlandırılan fasiyal kapiller malformasyonun ipsilateral leptomeningeal anjiyom ve sık ipsilateral glokom ile birlikteliği ile tanımlanan konjenital bir nörokutanöz sendromdur. SWS'nin prognozu oldukça değişkendir ve epilepsi, fokal nörolojik defisit ve glokom gibi erken çocukluk döneminde sıklıkla gelişen potansiyel komplikasyonlarla ilişkilidir. Teşhis, leptomeningeal anjiyomun doğrudan veya dolaylı kanıtını gösteren beyin görüntüleme ile doğrulanır[77].

Nöbetler genellikle ilk bulgudur ve ortalama 6 aylıkken hastaların %75 ila %85'ini etkiler. Epilepsiye ek olarak, SWS hastalarının %40 ila %60'ında erken görme bozukluğu riski taşıyan glokom gelişecektir[78]. Doğal seyir oldukça değişkendir ancak genellikle yaşa bağlı nörolojik belirtilerle birlikte ilerleyici bir seyirle işaretlenir. Bebeklik dönemindeki erken belirtiler arasında epilepsi, hemiparezi, psikomotor gecikme ve inme benzeri olaylar yer alır. Okul çağındaki sonraki belirti ve semptomlar arasında baş ağrıları, akademik zorluklar ve davranış sorunları yer alır[78].

İlk nöbetler genellikle fokal motordur. Değişken derecelerde bozulmuş farkındalık ile otonomik nöbetler de sık görülür. Vakaların yaklaşık %30'unda ateşli nöbetler sırasında nöbet başlangıcı olabilir ve her yaşta ateşin neden olduğu nöbetlere karşı artan bir duyarlılık vardır[79].

EEG, karakteristik olarak, etkilenen hemisfer üzerinde voltajda asimetric bir azalma ve arka planda yavaşlama gösterir. Kontrastlı serebral MRG, leptomeningeal artışın doğrudan görselleştirilmesiyle SWS tanısını doğrular[77].

	<i>Zorunlu kriterler</i>	<i>Uyarıcı</i>	<i>Dışlayıcı kriterler</i>
Nöbetler	Fokal motor, Fokal otonomik nöbetler Bilateral tonik-klonik nöbetlere evrilen		
EEG		Interiktal: Etkilenen hemisferde asimetric zemin ritmi ile voltaj düşüklüğü ve yavaşlamanın olmaması	
Nörolojik muayene		Yüzde V1 dermatomunda kapiler hemanjiyomunun olmaması	
Görüntüleme	Leptomeningeal anjiyomu düşündüren MRG bulguları		
	Zamanla gelişen kortikal kalsifikasyon ve fokal serebral atrofi		
Hastalığın seyri		Görme alanı kaybı dışında anormal nörolojik muayenenin olmaması	
		Entelektüel geriliğin olmaması	

Tanı için MRG veya iktal EEG gerekli midir? Tanı için bir MRI gereklidir. 2 aylıktan önce çekilen MRG bulgu vermeyebilir. Tanı için iktal EEG gerekli değildir

Laboratuvar onayı olmadan sendrom:Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde, uyarıcı kriterleri olmayan diğer tüm zorunlu klinik kriterleri karşılayan vakalarda EEG veya MRI görüntülemeleri olmadan olası Sturge-Weber sendromu tanısı konulabilir.

Tablo 16: Sturge-Weber sendromu (SWS) tanı kriterleri

Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler: Hipotalamik hamartomlar, tipik olarak bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlayan jelastik (neşesiz gülme nöbetleri) veya daha az yaygın olarak dakristik (ağlama) nöbetlerle karakteristik olarak ilişkili olan çok nadir, konjenital, neoplastik olmayan lezyonlardır. Nöbet kontrolü ve ilerleyici bilişsel ve davranışsal gerilemeyi önlemek için erken cerrahi tedavi düşünülmelidir[5].

Hipotalamik hamartom nedeniyle epilepsi ilaca dirençlidir. Biliş, nöbet başlangıcında tipik olarak normaldir, ancak zamanla, genellikle gelişimsel plato veya gerileme görülür.

Jelastik nöbetler ayırıcı nöbet tipidir ve tanı için zorunludur. Bağlama uygun olmayan, mekanik ve neşesiz kahkahalardan oluşurlar. Farkındalık genellikle bozulmaz ve postiktal konfüzyon yoktur. Nöbet sıklığı yüksektir, tipik olarak günde birden çoktur ve nöbetler kümelenebilir[5].

MRG, önde infundibular sap ile arkada meme gövdeleri arasında uzanan saplı veya sapsız bir lezyon gösterir. Lezyonlar tipik olarak T1 ağırlıklı çalışmalarda izointens ile hafif hipointens ile gri madde arasında ve T2 ağırlıklı çalışmalarda hiperintensdir. Vakaların çoğu sporadiktir.

	<i>Zorunlu kriterler</i>	<i>Uyarıcı</i>	<i>Dışlayıcı kriterler</i>
Nöbetler	Gelastik nöbetler (Yersiz, uygunsuz, neşesiz kahkahalar)	Günlük nöbetlerinin olmaması	
EEG		İnteriktal: jeneralize veya fokal zemin ritmi yavaşlama İktal: Gelastik nöbetlerde iktal EEG korelasyonu olmayabilir	
Başlangıç yaşı		Başlangıç >5 yaş	
Başlangıçta gelişme		Nöbet başlangıcında belirgin gelişim geriliği	
Nörolojik muayene		Fokal nörolojik bulgular (Todd parezi dışında) veya jeneralize hipotoni	
Görüntüleme	Hipotalamik hamartom		
Hastalık seyri	İlaca dirençli epilepsi	Saldırganlık, dürtüsellik ve hiperaktivite dahil olmak üzere davranışsal problemlerin olmaması	

Tanı için MRG veya iktal EEG gerekli midir?

Tanı için MR gereklidir

Tanı için iktal EEG gerekli değildir.

Laboratuvar onayı olmadan sendrom: Kaynak sınırlı bölgelerde, diğer beyin bölgelerinden gelastik nöbetler gelişebileceğinden, MRG yokluğunda HH-GS tanısı konulamaz.

Tablo 17: Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler tanı kriterleri

Her ne kadar etiyoloji spesifik sendromlar içerisinde ayrı başlık olarak sayılmasa da benzer klinik ve prognostik özelliklere sahip olması bakımından değerlendirilen genetik mutasyonlar mevcuttur. Bahsedilen epilepsi klinikleri aşağıda özetlenmiştir.

ARX geni nöronal migrasyon ve farklılaşmayla ilgili düzenlemeden sorumludur. Yenidoğan döneminde nöbet ile entelektüel gelişme kusurundan lizensefali-anormal genitalyaya uzanan klinik spektrumu mevcuttur. Ciddi hidrosefali ve corpus callosum agenezisi de görülebilen malformasyonlar arasındadır. Ohtahara Sendromu ile birlikteliği de mevcuttur [80].

PI3-kinaz-AKT yolaklarında yer alan **PTEN**, mTOR; TSC2 gibi mutasyonların sonucunda erken süt çocukluğu dönem epilepsisi ve hemimegaloensefalopati, polimikrogiri gibi aşırı büyüme sendromları ile ilişkilidir.

SLC2A1 mutasyonu sonucunda kan-beyin bariyeri arasında glukoz taşınımı etkilenir. BOSTa glukoz düşüklüğü, medikal tedaviye yanıtız nöbetlere ve nöromotor gelişim geriliği ile kendini göstermektedir. Tanıda postprandiyal 4. Saatte bakılan eşzamanlı BOS ve serum glukoz seviyesi ölçümüne dayanmaktadır. Genetik mutasyonun doğrulanması gereklidir. Ketojenik diyet beynin alternatif bir enerji kaynağına adaptasyonu sonucunda semptomları önlemesi açısından önemli bir tedavi yöntemidir [81].

SLC13A5 geninin kodladığı sodyum-sitrat taşıyıcısının defektinin yenidoğan başlangıçlı epileptik ensefalopatilerde fokal nöbetlere yol açtığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu nöbetlerin refrakter epilepsi ve status epilepticus gibi tablolara ilerleyebileceği bildirilmiştir [82].

Aicardi Goutieres Sendromu, erken başlangıçlı epileptik ensefalopati sendromları arasında yer almaktadır. Bazı vakalarda ciddi nöromotor gelişim geriliği görülebilmektedir. Yenidoğan döneminde anormal nörolojik muayene bulguları, karaciğer enzim değerlerinde yükseklik, trombositopeni, hepatosplenomegali gibi klinik bulgular verebilmektedir. En sık görülen mutasyonlar TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, ve RNASEH2C olarak tanımlanmıştır [83].

6. GENETİK TANI

Hedefe yönelik tedavi tanımı bir hastalığı özgül bir tedavi yöntemiyle kontrol altına almak olarak tanımlanabilir. Bir başka deyişle kişiselleşmiş ve duruma özgü yaklaşımı tarif eder.

Hedefe yönelik tedavi için tüm detaylara hâkim olunmalıdır. Bu amaçla ilk ve en önemli basamak tanı koymaktır. Özgeçmiş ve soygeçmişte anlamlı özellik olması kalıtım şekli açısından ipuçları verebilir. Fizik muayene bulgularında genetik stigmatlar, belirli hastalığa dair özgül bulgular, birden fazla sistemin tutulması vb bulgular tanıya ulaşmada spektrumu daraltmak açısından oldukça faydalıdır. Nöbet semiyolojisi ile ilgili bulgular mümkün olduğunca detaylandırılmalıdır. Nöbet semiyolojisi, başlangıç yaşı, sıklığı, tetikleyici etken sorgulanması tanıya götüren basamaklardandır. EEG ve görüntüleme tetkikleri de mutlaka diğer bulgular ile değerlendirilmelidir.

Yapılan bir çalışmada genetik nedenlerin, tüm epilepsi sendromlarının %70ini oluşturduğu ya da etkilediği bildirilmiştir[84]. Bu çalışma genetik stigmatlar ve fizik muayene bulguları eşlik eden epilepsi sendromlarında genetik açıdan değerlendirme yapmanın önemini göstermektedir. İkiz çalışmaları, epilepsinin yüksek oranda kalıtsal olduğuna ve jeneralize başlangıçlı epilepsilerin genel olarak fokal epilepsilerden daha fazla kalıtsal geçiş özelliği olduğunu göstermiştir[85]. Neden olan genin belirlenmesi, epilepsili küçük çocukların %76'sına varan oranda nöbet önleyici ilaç seçimini yönlendirebilir. Ek olarak, bazı genetik epilepsiler için hem amaca uygun ilaçlar hem de genetik tedaviler dahil olmak üzere hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir hale gelmektedir.

Tanı aşamasında kullanılabilecek tetkikler mevcut bilgiler ışığında oldukça yararlıdır. Mevcut olan genetik bozuklukları saptamak amacıyla tek gen tetkiklerinden çoklu gen panellerine, kromozom dizilerine, tüm eksonu veya genomu tarayan tetkiklere kadar birçok genetik test yaygın olarak kullanılabilmektedir. Bu testler klinik bulgular ışığında duruma özgü olarak seçilip kullanılmaktadır.

Monogenik epilepsilere; tek bir gendeki bir varyasyon neden olur ve temel kalıtım formlarını (otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı, mitokondriyal kalıtım) görülür. Monogenik epilepsiler tipik olarak ayrı ayrı nadirdir, ancak birlikte genetik epilepsilerin önemli bir bölümünü oluşturur. Monogenik epilepsiler ayrıca GEE'lerin çoğu gibi bir de novo varyantından kaynaklanan epilepsileri de içerir.

Kompleks genetik geçişli epilepsilerin; yaygın epilepsilerin çoğunun, muhtemelen çoklu genleri ve muhtemelen çevresel veya epigenetik faktörlerin (örneğin, gen aktivitesini ve ekspresyonunu etkileyen değişiklikler) katkılarını içeren multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu düşünölmektedir.

a. Genetik Test Seçimi

i) Kromozom bazlı tetkikler

Klasik Karyotiplendirme, büyük yapısal yeniden düzenlemeleri (örneğin, translokasyonlar, inversiyonlar, halka kromozomları) veya sayısal kromozomal anormallikleri (anöploidi) özmek için kullanılabilir. Bu durumlar epilepsili kişiler için nadiren talep edilir. Karyotiplendirme ile Down sendromu (trizomi 21) gibi sendromları olan bireylere tipik olarak epilepsinin başlangıcından önce klinik olarak teşhis koymak mümkün olabilir. Bununla birlikte, klinik olarak bir halka kromozomal bozukluktan şüpheleniliyorsa, karyotiplendirme istenmelidir, çünkü bu genellikle kromozomal mikroarray tarafından gözden kaçırılır.

Kromozomal Mikroarray: Temel olarak, genomdaki kopya sayısı varyasyonların (CNV) bulunmasını sağlar. Kopya sayısı varyasyonları DNA'nın bir veya birden fazla parçasının silinmesinden veya kopyalanmasından kaynaklanan kromozomal bozukluklardır. NGS, kopya sayısı varyasyonlarını tek bir testte tespit edilmesini sağlayarak, mikroarray kullanımını kısıtlar. Nöromotor gerilik, gelişim basamaklarını yakalayamama, mental gerilik veya birden fazla doğumsal anomalileri olan hastalarda mikroarray tetkikleri ilk seçilecek tetkiklerden biridir. Karyotiplendirme genellikle translokasyon, duplikasyon, inversiyon, halka formasyonu gibi tanılarda daha etkilidir ve ebeveyn akrabalığını saptayabilir. Bu iki tetkik süt çocukluğu epilepsilerinin yaklaşık onda birinin ve epileptik ensefalopatilerin yaklaşık yirmide birinin tanınmasına olanak sağlar.

Floresan in-situ Hibridizasyon (FISH): Floresan in situ Hibridizasyon (FISH), kromozomun belli aşamalardaki bölgelerini işaretlemek amacıyla floresan parçalar ve işaretleyiciler kullanan genetik bir inceleme tekniğidir. Gen delesyonları, duplikasyonları gibi kromozomal bozuklukları tanımlamak için kullanılır[86].

ii) Gen Bazlı Tetkikler

Yeni Nesil Dizileme (NGS): NGS modaliteleri arasında ekzom dizileme ve genom dizileme ile epilepsi odaklı gen panelleri yer alır. Çoğu epilepsinin yüksek genetik heterojenitesinden dolayı, NGS genellikle tanı testleri için tercih edilen yöntem olarak kabul edilir ve birinci basamak test olarak kabul edilmelidir. Ayrıca NGS, genellikle diğer yöntemlere kıyasla daha uygun maliyetlidir[87].

Ekzon Sekanslama(ES); insan genomunun tüm kodlama dizisinin ve çevreleyen intronik bölgelerinin eş zamanlı dizilenmesini içerir. Genler arası ve genler arası kodlama yapmayan bölgeler, eksonların yakınındaki birleşme bölgeleri dışında genellikle hedeflenmez.

Genom Sekanslama(GS); tüm insan genomunun dizilenmesini içerir. İntronik, intra ve genler arası kodlamayan bölgelerde tanımlanmasını sağlar ve böylece genetik test verimini artırır. Ekson sekanslamanın tüm avantajları Genom sekanslama için de geçerlidir. Ayrıca, belirli değişken türleri (örneğin, tekrarlanan genişlemeler veya yapısal değişkenler) potansiyel olarak daha kolay tespit edilebildiğinden genom sekanslama giderek daha fazla yararlı olacaktır.

Tek Gen Sekansı: Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Sanger dizilimi ile tek gen dizilimi, rutin bir tanı protokolünde son yıllarda daha az tercih edilmeye başlandı. Belirli bir gendeki bir varyantın nispeten yüksek bir güvenle tahmin edilebildiği senaryolarda bile (örneğin, Dravet sendromunda SCN1A veya Rett sendromunda MECP2), tek bir genin dizilimi yerine NGS kullanan panel dizilimi gibi testler tercih edilir. Bununla birlikte, Sanger dizilimi, daha önce tanımlanmış tek nükleotid varyantını doğrulamak veya ailesel ayırım analizi için doğrulayıcı bir tanı prosedürü olarak hala değerlidir.

Epilepsi Panelleri: Epilepsi genlerinin hedeflenen alanlarında zenginleştirilmesine dayanan panel dizileme, seçilen genlerin kodlama ve çevreleyen intronik bölgelerinin eşzamanlı dizilenmesini içerir. Yalnızca panel tasarımına dahil edilen genler değerlendirilebilir ve bu nedenle panel kompozisyonu, devam eden gen keşfinin hızlı temposu nedeniyle uygulandıktan hemen sonra güncelliğini kaybeder. Panellere kıyasla daha yüksek ES ve GS veriminin yakın zamanda gösterilmesi ve ES/GS maliyetlerindeki azalmanın devam etmesi nedeniyle, epilepsi panellerinin yalnızca ES/GS mevcut olmadığında veya belirli genlerin dizilimi söz konusu olduğunda ILAE tarafından epilepsi panellerinin tercih edilmesi önerilmektedir.

GS ayrıca mitokondriyal DNA'nın analizine izin vererek daha önce tanı alması zor olan bir grup bozukluk için tanı koymada olanak sağlar. Temelde, ES veya GS, farklı bir tanıya spesifik klinik bulgu dışında, epilepsilerde ilk tanı testi olması önerilmektedir.

WES (Tüm Ekzon Sekanslama) ve WGS (Tüm Genom Sekanslama): Yeni nesil dizileme yöntemleri ile birlikte sıkça ve etkili kullanılan bir diğer yöntem ise epilepsi panelleridir. Gen panelleri; kullanılan merkeze ve kite göre farklı sayıda gen üzerinden tarama yapmakla birlikte mikroarray ya da karyotiplendirmeye göre çok daha fazla sayıda hastada tanı koydurucudur. Yapılan farklı kitlerden üzerinden çeşitli çalışmalara göre bu oran %30 ve %50 arasında değişmektedir. Ancak bu yüksek orana rağmen karmaşık genetik mutasyonlar ya da çoklu genetik anomaliler varlığında bir üst basamak olarak sayılabilecek WES (tüm ekzon sekanslama) ve WGS (tüm genom sekanslama) kullanılmaktadır. Bu avantajlara karşın kullanımda çok sayıda verinin işlenmesiyle karşılaşılabilecek sorunlar ya da mevcut verilerin yorumlanması konusunda veri eksikliği nedeniyle kullanımın sınırlandırılmasına yol açmaktadır.

Genel olarak, genetik bir nedeni belirleme olasılığı, epilepsinin başlangıcındaki yaş arttıkça azalır. Bu genetik epilepsilerin en büyük oranı yenidoğan döneminde ortaya çıktığı tezini doğrular. İnfanıl dönem yenidoğan dönemini izler. Bu yaş döneminde, genetik testlerin tanısal verimi %60'a kadar ulaşabilir[88].

Genel olarak, klinik fayda ve tanısal verim açısından en belirgin endikasyon, erken başlangıçlı GEE veya epilepsi ile birlikte nörogelişimsel bozukluklara sahip kişiler içindir. Tedaviye dirençli epilepsisi olan ve komorbiditeleri olmayan bireylerin test edilmesi, altta yatan bir genetik nedenin tanımlanması hedefe yönelik daha uygun bir tedaviye olanak sağlayabilir[89].

7. TEDAVİ

a. Hedefe yönelik tedavi

Epilepsi için başlangıç tedavisi hemen hemen her zaman bir nöbet önleyici ilaçtır ve birçok seçeneği vardır; bununla birlikte, yeni nesil ajanlar tolere edilebilirliği geliştirmiş olsa da, tüm ilaçların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilecek potansiyel yan etkileri vardır. İlaça dirençli epilepsi, uygun şekilde seçilmiş en az iki antinöbet ilacın yeterli denemesine rağmen devam eden nöbetler olarak tanımlanır. İlaça dirençli hastaların üçte biri için diğer tedavi seçenekleri aktif olarak takip edilmelidir (27). Alternatif tedavi yöntemlerinden sayılan ketojenik diyetin anti-inflamatuar etkiler, nörotransmitter fonksiyonundaki değişiklikler, bağırsak mikrobiyomunda değişiklikler, iyon kanalı aktivitesinin modülasyonu ve rapamisinin mekanik hedefinin (mTOR) inhibisyonu üzerinden etki gösterebildiği bildirilmiştir.

Epilepsili pek çok hasta için nöbet kontrolünün zor olduğu kanıtlandığından, daha etkili olabilecek ve daha az yan etki potansiyeline sahip olabilecek hedefe yönelik tedavilere büyük ilgi vardır. Özellikle, GEE'li hastalar tipik olarak ilaca dirençlidir ve başarılı tedavi, nöbetleri kontrol etmenin yanı sıra bilişsel işlevlerini ve ilgili komorbiditelerini iyileştirebileceği için büyük fayda sağladığına inanılmaktadır[90]. Son 30 yılda, epilepsinin genetik nedenlerine ilişkin gelişmeler hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesi olasılığına yönelik umut verici gelişmeleri gösterdi. Belirli bir genetik GEE için özellikle iyi çalışan veya tersine kötüleşebilen spesifik antinöbet ilaçlar vardır. Bazı durumlarda, epilepsi dışı endikasyonlar için onaylanan mevcut ilaçlar, belirli genetik GEE'lerde beklenmedik faydalar sağlayabilir[90].

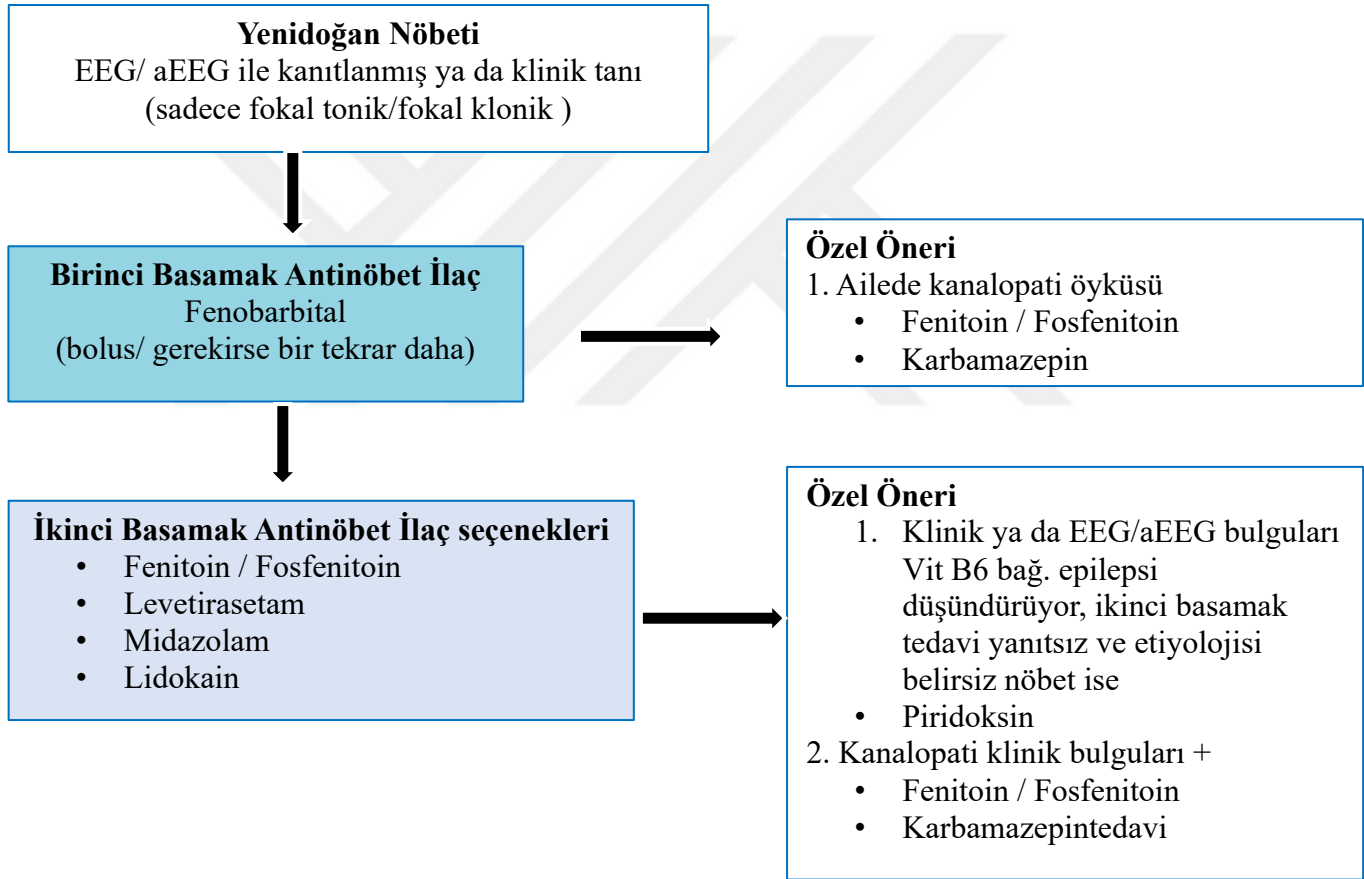
Tablo 18'de epilepsi sendromları, ilişkili genler, fonksiyonları ve hedefe yönelik tedaviler açısından özetlenmiştir. Tanı aşamasından sonra uygun tedavi başlanması açısından olduğu kadar uygulanmaması gereken tedaviler açısından da yol gösterici olabilmektedir. Bu duruma örnek olarak SCN1A işlev kaybı sonrasında görülen Dravet Sendromunda fenitoin ve karbamazepin gibi sodyum kanal blokörlerinin nöbetlerde kötüleşmeye yol açması sayılabilir. Glukoz transportu ile ilgili genetik defekte tedavide ketojenik diyet seçilmesi ise hedefe yönelik tedavilere örnek olarak verilebilir[90], [91].

Yenidoğan döneminde ILAE tarafından öneri nöbeti önlemek prognozu iyileştirmek iken; süt çocukluğu döneminde ana amaç nöbetleri kontrol altına almaktır. Yenidoğan nöbetlerinde kontrol algoritması Şekil 10'da verilmiştir.

Epilepsi sendromu	Gen	Protein işlevi	Olası hedefe yönelik tedaviler
Piridoksin bağımlı epilepsi	ALDH7A1	Aldehit dehidrogenaz	Piridoksin (B6 vitamini)
Zekâ geriliği olan/olmayan konuşma bozukluğu ile fokal epilepsi	GRIN2A, GRIN2B	NMDAR alt birimleri	Potansiyel olarak faydalı NMDAR antagonistleri (memantin) ve deksmetorfan
EIEE 32	KCNA2	Voltaj kapılı potasyum kanalı	4-aminopiridin'in potansiyel etkinliği
EIEE 7 BFNS1	KCNQ2	Voltaj kapılı potasyum kanalı	Potasyum kanal açıcıları, Sodyum kanal blokerlerinin potansiyel etkinliği
EIEE 14, Nokturnal frontal lob epilepsisi	KCNT1	Sodyumla aktive olan potasyum kanalı	Potasyum kanal açıcılar
PNP oksidaz eksikliği	PNPO	PNP oksidaz	Piridoksal-5-fosfat
Paroksizmal koreoatetozlu ailesel Süt çocukluğu konvülsiyonlar	PRRT2	Sinaptik iletimin düzenleyicisi	Sodyum kanal blokeri (karbamazepin)
BFIS 2			
Dravet Sendromu	SCN1A	Voltaj kapılı sodyum kanalı alt birimi	Voltaj kapılı sodyum kanalı alt birimi Sodyum kanal blokerlerinden (karbamazepin, fenitoin) kaçının

EIEE 11 BFIS 3	SCN2A	Voltaj kapılı sodyum kanalı alt birimi	Fonksiyon kazanan varyantları için sodyum kanal blokerleri; fonksiyon kaybeden varyantlar için sodyum kanal blokerlerinden kaçının
EIEE 13 BFIS	SCN8A	Voltaj kapılı sodyum kanalı alt birimi	Sodyum kanal blokerlerini tercih edin
GLUT1 eksikliği FCD tip II	SLC2A1 mTOR, TSC1, TSC2	Glukoz taşıyıcı mTOR yolu efektörleri/düzenleyicileri	Ketojenik diyet Everolimus ve diğer mTOR inhibitörleri

Tablo 18: Epilepsi sendromları, ilişkili genler, fonksiyonları ve hedefe yönelik tedaviler



Şekil 10: Yenidoğan nöbetlerinde kontrol algoritması

8. GEREÇ VE YÖNTEM

a. Hasta çalışma grubunun belirlenmesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji ve Yenidoğan Yoğun Bakım servislerinde 2003-2021 yılları arasında genetik epilepsi tanısıyla takip edilen 3 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve prognostik verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

b. Dahil edilme kriterleri:

1. İlk nöbet başlangıç zamanının 0-3 yaş arasında olması,
2. Klinik gözlenebilir nöbet geçirmiş olması ve
3. Genetik tanı almış olması şartı arandı.

c. Dışlama kriterleri:

1. Nöbet başlangıç zamanı 3 yaşın üstünde olan,
2. Henüz genetik tanı alamamış ya da
3. Nöbet etiolojisinde genetik dışı nedenler olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların klinik nöbetlerinin ILAE tarafından yapılan 2017 yılında yenilenen sınıflandırmaya göre olmasına dikkat edildi. Yenidoğan nöbetlerinde de ILAE tarafından yapılan sınıflandırma kullanıldı ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda videoEEG veya aEEG kullanıldı.

Seçilen hastalar;

- Nöbet geçirme zamanı (ay cinsinden),
- ILAE sınıflandırmasına göre nöbet semiyolojisi,
- Tanı alma zamanı,
- Fizik muayene bulguları,
- Genetik stigmatlar,
- Kullanılan anti nöbet ilaçları,
- Görüntüleme yöntemleri,
- Metabolik ve biyokimyasal tetkikler,
- EEG bulguları,
- Genetik tanı yöntemleri,
- Genetik tanıya göre hedefe yönelik tedavi,
- Tedavi cevabı,

- Nöromotor gelişme geriliği varlığı açısından değerlendirildi.

Elde edilen veriler çalışma dosyasına kaydedildi.

Hastalar nöbet başlangıç zamanlarına göre 0-1 ay ve 1-36 ay olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların ilk nöbet fark edilme zamanları ay cinsinden kaydedilerek bu gruplara yerleştirildi. Hastaların kesin tanıya ulaşılma zamanları da ay cinsinden kaydedildi.

d. Hasta Örneklem Grupları

Semiyolojik nöbet sınıflaması: Hastaların nöbet semiyolojileri sınıflandırılması ILAE tarafından yılında güncellenen kılavuzlara göre yapıldı. Bu sınıflandırma yapılırken hastanın yaşı dikkate alınarak ILAE-2022 yenidoğan nöbetleri sınıflaması veya ILAE-2017 epileptik nöbetler sınıflaması kullanıldı. Nöbet semiyolojileri değerlendirilirken klinik gözleme dayandırıldı. Mümkün olan yenidoğanlarda video-EEG ile değerlendirme yapıldı. Sağlık profesyonellerinin gözlemine dayanmayan nöbetlerde aileden elde edilen video ile değerlendirme yapıldı.

Antinöbet ilaç uygulamaları: Hastaların nöbet sonrası aldıkları antinöbet ilaç tedavileri ilk ilaç (monoterapi) ve eklenen diğer ilaçlar ile (politerapi) olarak 3 grupta değerlendirildi.

EEG anormallikleri: EEG, Ege Üniversitesi Çocuk Nöroloji BD Nörofizyoloji Laboratuvarında bulunan Nihon Kohden marka cihaz kullanılarak çekildi. EEG değerlendirmeleri EÜTF Çocuk Nöroloji BD öğretim üyeleri tarafından değerlendirildi. EEG anormallikleri İlk olarak fokal epileptik aktiviteler, jeneralize epileptik aktiviteler ve özgül patolojik EEG paternleri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Fokal epileptik deşarjlar orijin aldığı bölgeye göre frontal, temporal, parietal ve oksipital olarak ayrıldı. Jeneralize deşarjlar ise sık veya keskin olarak sınıflandırıldı. Özgül patolojik EEG paternleri burst supresyonu, hipsaritm ve multifokal deşarjlar olarak ayrıldı.

Nöroradyolojik görüntüleme: Hastaların nörogörüntüleme bulguları MRG, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi verileri olarak normal / anormal olarak değerlendirildi. Anormal bulguların özellikleri kayıt altına alınarak klinik ve genetik tanı ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

Metabolik testler: Hastaların biyokimyasal ve metabolik tetkikleri hasta dosyalarından geriye yönelik değerlendirildi. Mevcut olan biyokimyasal tetkikler (serum amonyak düzeyi, serum laktat düzeyi, serum B12 vitamini düzeyi, serum elektrolit düzeyleri vb.) ve 1. Basamak metabolik tetkikler (kan ve idrar kantitatif aminoasitleri, idrar organik asitleri, biyotinidaz düzeyi, tandem aminoasit düzeyi vb.) kaydedildi.

Genetik testler: Bölümümüzde, gelişimsel gecikmesi olan veya olmayan epilepsi hastalarında genetik test için seçilen hastalarda birinci basamak test olarak kromozom testleri (karyotip, floresan in situ hibridizasyon ve kromozomal mikroarray) kullanılmaktadır. Klinik fenomenoloji ve EEG özellikleri ile ayırt edici bir epilepsi fenotipi tanımlanırsa, ilk çalışmada genellikle tek gen analizi veya hedeflenen NGS epilepsi paneli seçilir. Ülkemizde WES evrensel olarak erişilebilir olmadığı için, değerlendirme pediatrik nörolog ve genetikçilerin dahil olduğu bir genetik danışmanlık ile devam eder.

Hedeflenen NGS epilepsi panelleri, çalışma dönemlerinde klinik moleküler genetik laboratuvarlarının yöntemlerine göre uygulandı. 2010-2013 yılları arasında 12 genli Erken İnfanitil Epileptik Ensefalopati Panelleri; SCN1A, SCN1B, GABRG2, SCN2A, SCN9A, SCN1A, STXBP1, ARX, CDKL5, KCNQ2, PCDH19, SLC25A22 kullanılırken 2014-2021 yılları arasında 53 gen içeren geniş epilepsi panelleri; AARS, ALG13, ARHGEF9, ARV1, ARX, CACNA1A, CDKL5, DNMT1, DOCK7, EEF1A2, FRRS1L, GABRA1, GABRB3, GNAO1, GRIN2B, GUF1, HCN1, ITPA, KCNA2, KCNB1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, NECAP1, PCDH19, PIGA, PLCB1, PNKP, SCN1A, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SLC2A1, SLC12A5, SLC13A5, SLC1A2, SLC25A12, SLC25A22, SLC35A2, SPTAN1, ST3GAL3, STXBP1, SZT2, TBC1D24, WWOX, ALDH7A1, PNPO, MAOA, DBH, TH, FOLR1, GCH1, DCX kullanıldı.

Elde edilen DNA örneklerinden TWIST Exome kiti kullanılarak İllumina Novaseq sistemi üzerinde WES analizi yapıldı. WES analizi ile elde edilen FASTQ formatındaki ham veriler, BWA-MEM programı kullanılarak "Hg19" insan referans genomuna eşlendi. Elde edilen SAM formatındaki veriler SamTools programı kullanılarak BAM formatına dönüştürülmüştür. Varyantlar, AnnoVar kullanılarak açıklandı ve patojeniteleri değerlendirildi. Tespit edilen varyantların etkilerini değerlendirmek için HGMD (İnsan gen mutasyon veritabanı), ClinVar, Varsome ve Franklin Genoox yazılımları kullanıldı. Genetik tahliller tekniğine bağlı kalınarak 7 temel gruba ayrıldı. Bunlar karyotiplendirme, microarray, hedefli gen analizi, epilepsi paneli, FISH, tüm ekzon sekanslama ve tüm genom sekanslama olarak belirlendi. Hastaların klinik bulguları ve genetik değerlendirme sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi amaçlandı. Genetik defektleri kaydedilen hastalar bu bozukluğun patofizyolojisine göre kromozom kökenli ve gen

kökenli bozukluklar olmak üzere 2 grupta toplandı. Gen düzeyinde olan değişiklikler literatür verileri de göz önünde bulundurularak hücre proliferasyon/apoptozis defektleri, hücre migrasyon defektleri, metabolik kökenli defektler ve fonksiyonel kayıplar olarak 4 alt gruba ayrıldı.

Hastaların kullandıkları tedavi yöntemleri, kullandıkları ilaç sayısı ve tedaviye cevapları kaydedildi. Bu bilgiler toplanarak gelişme geriliği ve son klinik tabloları değerlendirilerek genel sonuç elde edildi. Bu sonuçlar ile almakta olduğu medikasyonların ve tanıya gidiş basamaklarının ve nöbet semiyolojilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastaların anti nöbet ilaçları, hedefe yönelik tedavi ve standart tedavi olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar daha sonra hastaların gelişimsel epileptik ensefalopati varlığı, nöbet kontrolü ve nörogelişimsel değerlendirmeye birlikte nöbet kontrolünü birlikte değerlendirilen genel prognostik değerlendirme alt başlıklarında karşılaştırıldı.

Hasta dosyaları ve hastane kayıtları geriye yönelik incelendi. Bu veriler SPSS v... kullanılarak çalışma dosyasına kaydedildi.

e. Etik Kurul Onayı

Çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.11.2021 tarih ve 21-11.1 T/28 karar no'su ile yürütülmüştür.

f. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analiz verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 25.0 paket programında yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasındaki ortalama değerler açısından farkın anlamlılığı Student's T testi ile değerlendirilmiştir.

İlk nöbet geçirme yaşı ve nöbet kontrolü sağlanmasına göre ayrılan gruplar arası kategorik değişkenler için hasta sayısına uygun olarak Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi kullanıldı ve sonuçlar frekans ve yüzde olarak verildi.

$P < 0.05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

9. BULGULAR

a. Demografik Bulgular

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji ve Yenidoğan Yoğun Bakım servislerinde 2003-2021 yılları arasında yaşamının ilk 36 ayında nöbet geçiren ve genetik epilepsi tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

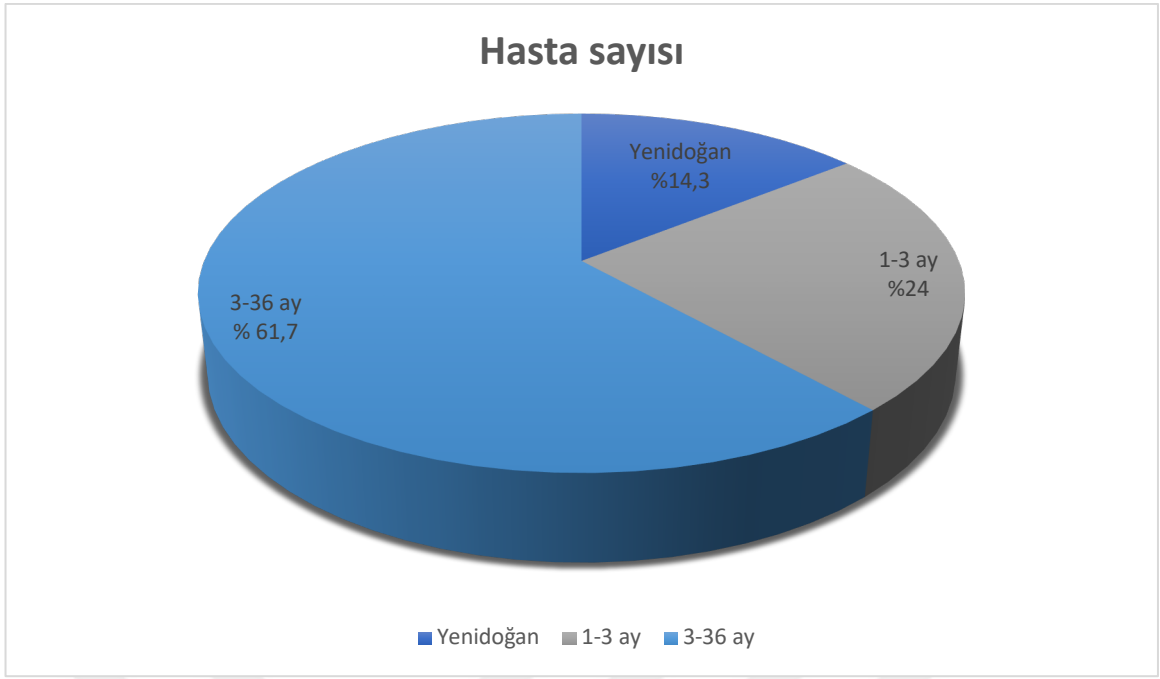
Çalışma örneklemini 133 epileptik çocuk hastadan oluşmuştur;

Grup I: İlk nöbeti yenidoğan döneminde (>28 gün) 19 (%14,3) hasta,

Grup II: 0-3 ay arası nöbet geçiren 51 (%38,3) hasta ve

Grup III: 3-36 ay arası nöbet geçiren 82 (%61,7) hasta.

İlk nöbet başlangıç yaşına göre örneklem dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Yenidoğan-Süt Çocukluğu Hasta Örnekleminde İlk Nöbet Başlangıç Dönemine Göre Dağılım

b. Nöbet semiyolojisi

Yenidoğan döneminde tek tip semiyolojik özellikte nöbet 18/19 (%94,7) hastada tanımlandı. 12 (%63,2) hastada fokal tonik-klonik nöbet izlendi. 3(%15,7) hastada fokal tonik, 3 (%15,7) hastada fokal miyoklonik nöbet gözlemlendi. 1 (%5,2) hastada klonik ve 1 (%5,2) hastada spazm tipi nöbet izlendi.

1-36 ay arasını oluşturan 114 hastada tek tip semiyolojik özellikte nöbet 104 (%91,2) hastada tanımlanmış ve 10 (%7,5) hastada ise >1 semiyolojik nöbet özelliği gözlemlenmiştir. ILAE-2017 nöbet sınıflamasına göre jeneralize tipte ilk nöbet 74 (%57) hastada bildirilirken fokal başlangıçlı nöbet 39 (%34,2) hastada tanımlanmıştır. İzlemleri boyunca fokal başlangıçlı nöbet toplam 49 hastada tanımlanmıştır; fokal motor nöbet 47 (%95,9) hastada, non-motor nöbet 2 (%4) hastada saptandı. Jeneralize başlangıçlı nöbet geçiren 75 hastanın tamamında motor özellik mevcuttu. Nöbetlerin başlangıç döneminde hem fokal hem de jeneralize nöbet özelliği gösteren 10 (%8,7) hasta tanımlanmıştır.

Fokal motor nöbet tanımlanan hastaların (N=49) semiyolojik dağılımları ise şu şekilde yapılabilmektedir: fokal tonik-klonik nöbetler, N=29(%59,1); fokal tonik nöbetler, N=8 (%16,3); fokal klonik nöbetler N=5, (%10,2); fokal myoklonik nöbetler N=4 (%8,1); fokal epileptik spazm nöbetleri N= 1 (%2).

Jeneralize nöbet tanımlanan hastaların (N=75) tümünde sadece motor tip nöbetler gözlemlenmiştir. Jeneralize epileptik spazm tipi nöbetler 35 (%46,6) hastada, jeneralize tonik-klonik nöbetler 27 (%36) hastada, jeneralize myoklonik nöbetler 11 (%14,6) hastada ve 2 (%2,6) hastada jeneralize tonik nöbetler ile epileptik nöbetlerin başladığı saptanmıştır.

Yenidoğan ve 1-36 ay arası hastaların nöbet semiyolojileri sırasıyla Tablo 19 ve Tablo 20’de verilmiştir.

Nöbet Semiyolojisi	Sınıflandırma	Hasta Sayısı (N)
Motor Nöbetler		
Tonik-klonik	Fokal	12
Spasm	Fokal	1
Klonik	Fokal	1
Tonik	Fokal	3
Miyoklonik	Fokal	3

Tablo 19: Yenidoğan nöbetlerinin ILAE nöbet sınıflamasına göre dağılımı

Nöbet Semiyolojisi	Sınıflandırma	Hasta Sayısı (N)
Motor Nöbetler		
Tonik-klonik	Fokal	29
	Jeneralize	27
Spasm	Fokal	1
	Jeneralize	35
Klonik	Fokal	5
	Jeneralize	0
Tonik	Fokal	8
	Jeneralize	2
Miyoklonik	Fokal	4
	Jeneralize	11
Atonik	Fokal	0
	Jeneralize	0
Non-Motor Nöbetler	Fokal	2

Tablo 20: 1-36 ay arası epileptik nöbetlerin ILAE-2017 nöbet-sınıflamasına göre dağılımı

c. İlk Antinöbet İlaç (ANİ) Seçimi

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde başlayan epileptik nöbetli hasta örneklemimizde (N=133) fenobarbital (N=42, %31,6) nöbet semiyolojisine göre en çok tercih edilen ilk antinöbet ilaç (ANİ) uygulaması olmuştur (Tablo 20). Sırasıyla 34 (%25,6) ve 27 (%20,3) hastada kullanılan sodyum valproat ve levetirasetam takip ettiği saptanmıştır. Vigabatrin 21 (%15,8) hastada, klobozam 3 (%2,3) hastada, okskarbamazepin 4 (%3) hastada ve deltacortil 2 (%1,5) hastada ilk ilaç olarak tercih edilmiştir.

Birinci ilaç	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Fenobarbital	42	31,6
Sodyum Valproat	34	25,6
Levetirasetam	27	20,3
Vigabatrin	21	15,7
Okskarbamazepin	4	3
Klobozam	3	2,3
Steroid(Deltacortil)	2	1,5
Genel Toplam	133	100

Tablo 21 : Yenidoğan ve Süt çocukluğu döneminde ilk nöbet başlangıç semiyolojisine göre seçilen antinöbet ilaçlar (ANİ) dağılımı verilmiştir

d. İlk EEG Değerlendirilmesi

İlk EEG bulguları değerlendirildiğinde hastaların 115/133'te (%86,4) anormal EEG rapor edilmiştir. Sadece 18/133 (%13,5) hastanın ilk EEG değerlendirilmesi normal olarak yorumlanmıştır. EEG'de epileptik aktiviteler değerlendirildiğinde özgül paternler (hipsartimi / burst-supresyon paterni- multifokal epileptik aktiviteler) 32 (%24) hastada tanımlanabilmektedir. Fokal interiktal EEG bulguları 72 (%54,1) hastada ve jeneralize interiktal EEG bulguları 11 (%8,2) hastada rapor edilmiştir (Tablo 22).

EEG	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
-----	--------------	-------------------

Normal	18	13,5
Fokal deşarlar	72	54,1
Jeneralize deşarjlar	11	8,2
Özgöl paternler	32	24
Genel Toplam	133	100,0

Tablo 22: İlk EEG interiktal bulguları

e. Non-Genetik (Genetik Testler Dışı) Tanısal Araçların Kullanımı

Yenidoğan ve Süt çocukluğu dönemi başlangıçlı genetik epilepsi tanıli olgularımızda non-genetik temelli tanı araçların (klinik fenomenoloji /nöroradyoloji-MRG / metabolik taramalar) kullanım oranları belirlenmiştir.

Tablo 23’te hasta grubunda non-genetik tanısal araçların (klinik fenomenoloji, metabolik tarama ve MRG) kullanım oranları ve normal / anormal sonuçları gösterilmiştir. Klinik fenomenoloji (gelişim geriliği- mikrosefali, anormal nörolojik muayene- genetik hastalık stigmaları) varlığı hastaların 73/133 (%54,9) ‘de vardı. MRG incelemesi 1 hasta hariç tüm hastaların tanısal değerlendirilmesinde kullanılmıştır. MRG’de anormal bulgu 64 (%48,1) hastada saptanabilmiştir. Metabolik 1. Basamak tarama testleri 8 hasta hariç %94 hastada yapılabilmektedir. Özgöl etiyoloji tanımlamada kullanılabilecek anormal bulgu metabolik tarama testleri ile sadece 7 (%5,3) hastada saptanabilmiştir.

		Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Nöroradyoloji	Yok	1	0,8
	Normal	68	51,1
	Anormal	64	48,1
Metabolik 1. Basamak Tarama Testleri	Yok	8	6
	Normal	118	88,7
	Anormal	7	5,3
Klinik Fenomenoloji	Var	73	54,9
	Yok	60	45,1

Tablo 23: Epilepsi etyolojik tanımlamasında non-genetik tanısal araçların kullanımı

f. Genetik Testlerin Kullanımı ve Tanısal Katkısı

Tablo 24’te hasta grubunda seçilen genetik testler ve özgül etyolojik tanı sağlama oranları gösterilmiştir. Çalışma örnekleminde 28 (%21) hastaya karyotiplendirme, 17 (%12,7) hastaya Floresan in-situ Hibridizasyon (FISH), 25 (%18,7) hastaya microarray, 66 (%48,8) hastaya hedefli gen analizi, 50 (%37,5) hastaya epilepsi paneli, 37 (%27,8) hastaya WES ve 1 (%0,7) hastaya ise WGS tetkikleri uygulanmıştır.

Hasta grubu içerisinde özgül etyolojik genetik epilepsi tanısı sağlamada genetik testlerin katkısı oranları karşılaştırıldığında en yüksek oranlar yeni jenerasyon sekanslama teknoloji testleri (WES, %97,2 ve NGS epilepsi panelleri, %74) ile sağlanmıştır (Tablo 23). Hedefli gen analiziyle ile incelenen 65 hastanın 45(%44)’inde genetik epilepsi tanısı konulmuştur. NGS temelli epilepsi panelleri ile 50 hastanın 37’sinde (%74), WES ile 37 hastanın 36 (%97,2)’sında etyoloji-özgül genetik epilepsi tanısı sağlanabilmiştir. WGS ise 1 hastada uygulanabilmiş ve patojenik varyant saptanmıştır. FISH yöntemi ile incelenmesine karar verilen 17 hastanın 10 (%58,8)’in bu test etyoloji özgül genetik epilepsi tanısı sağlamıştır. Karyotipleme ile incelenen 28 hastanın 7 (%25)’inde, microarray ile ise 25 hastanın 13 (%52) ’ünde etyoloji- özgül genetik tanı yapılabilmektedir.

	Test Adı	Uygulanan Hasta Sayısı	Tanı Alan Hasta Sayısı	Tanı Yüzdesi (%)
Kromozomal testler	Karyotiplendirme	28	7	25
	Mikroarray	25	13	52
	FISH	17	10	58,8
	Hedefli genanalizi	65	29	44
NGS temelli genetik testler	Epilepsi Paneli	50	37	74
	WES	37	36	97,2
	WGS	1	1	100

Tablo 24: Hasta grubunda uygulanan genetik testler ve tanı alma oranları

g. Genetik Temelli Yenidoğan-İnfantil Epilepsileri

Tablo 25'te çalışmaya dahil edilen hastaların genetik bozukluklarının ve sendromların tanımlayıcı istatistiksel analizleri yapılarak dağılımlar hakkında bilgi verilmiştir. SCN1A mutasyonu tüm hasta grubunun %19,5'inde saptanmıştır. Tüberoskleroza neden olan genler %12 ile ikinci sırada yer almaktadır. %6,1 hastada Angelman Sendromu saptanmıştır. %5,3 hastada Down Sendromu ve %5,3 hastada ALDH7A1 mutasyonu saptanmıştır.

Genetik temelli epilepsi tanıılı hasta serimizde NGS temelli epilepsi paneli (53 gen kapsamlı) ile olguların %33 'ünde kapsamlı epilepsi panelimizin yeterli olabileceğı saptanmıştır. (44/133)



Genetik Tanı	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Yenidoğan Dönemi	19	14,3
ALDH7A1	4	3,0
KMT2E	2	1,5
KCNQ2	2	1,5
STXBP1	2	1,5
Cardiofasiocutaneus	1	0,8
KCNT1	1	0,8
Unverricht Lundborg	1	0,8
CNKS2	1	0,8
PRUNE1	1	0,8
CNTNAP1	1	0,8
SCN1A	2	1,5
SCN2A	1	0,8
1-36 Ay Arası	114	85,7
ACADM	1	0,8
ADAM22	2	1,5
CLD1	1	0,8
ADGRG1	2	1,5
Aicardi Goutieres	1	0,8
Angelman	8	6,1
AP4E1	1	0,8
ARX	2	1,5
CDKL5	5	3,8
Coffin-Siris	1	0,8
CUX2	1	0,8
DENND5A	1	0,8
Trizomi 21	7	5,3
FOXG1	1	0,8
ALDH7A1	3	2,3
GABRA1	1	0,8
GABRB2	1	0,8
Kabuki	1	0,8
KCNQ2	3	2,3
KCTD7	1	0,8
KIF1A	1	0,8
1p36del	1	0,8
MEP25	1	0,8
Mitokondriyal sitopati	1	0,8
MMA	1	0,8
NAPB	1	0,8
NEUROD2	1	0,8
NF	2	1,5
PAFAH1B1	1	0,8
PCDH19	1	0,8
Prader Willi	1	0,8
PRRT2	2	1,5
PRUNE1	1	0,8

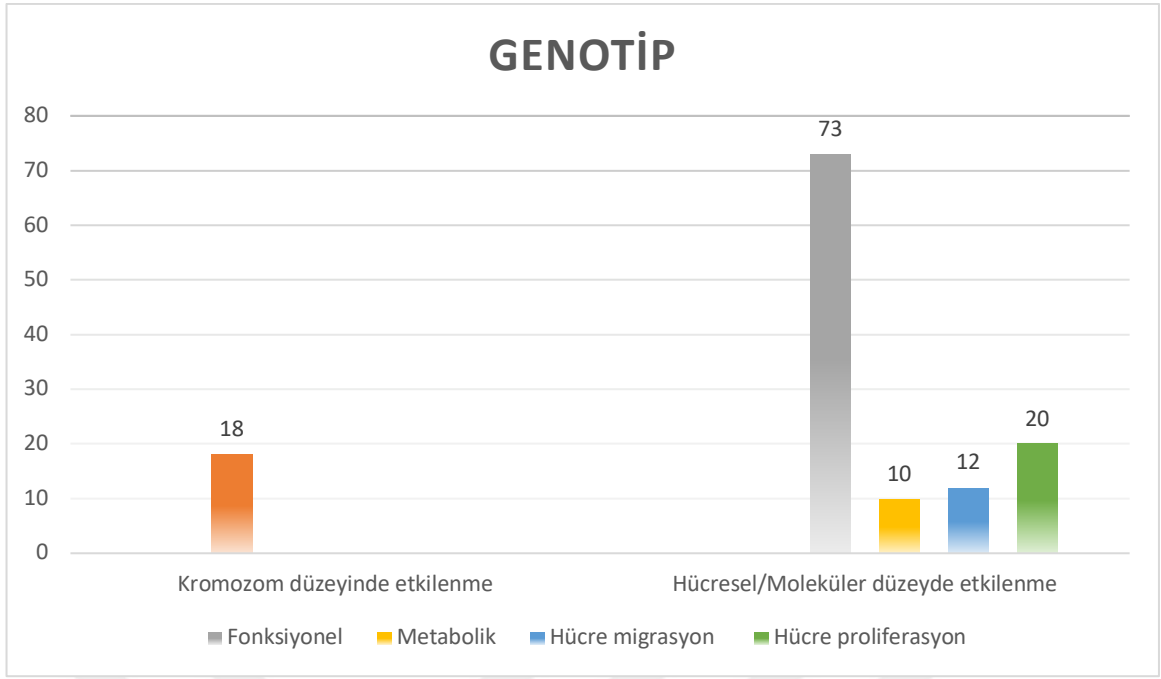
RYR2	1	0,8
SCN1A	26	19,5
SCN2A	1	0,8
SCN8A	2	1,5
SLC13A5	1	0,8
SLC9A6	1	0,8
STXBP1	5	3,8
Tay-Sachs	2	1,5
TBC1D24	1	0,8
Tüberoskleroz	16	12,0
WVOX	1	0,8
Xq28 dup	1	0,8
Toplam	133	100,0

Tablo 25: Hasta grubunda saptanan genetik bozukluklar ve sendromlar

Genotip	Hasta sayısı
Gen düzeyinde etkilenme	115(%86,4)
Kromozom düzeyinde etkilenme	18 (%13,5)
Genel Toplam	133

Tablo 26: Hasta grubunda saptanan genetik bozuklukların sınıflandırması

Tablo 26’da ve şekil 12’de hasta grubunda saptanmış olan mutasyonların/sendromların gruplandırması verilmiştir.



Şekil 12: Hasta grubunda saptanan genetik bozuklukların gruplandırması

h. Genetik Temelli Yenidoğan ve Süt Çocukluğu Başlangıçlı Epilepsilerde Prognoz

Genetik temelli yenidoğan ve süt çocukluğu başlangıçlı epilepsi tanısı ile izlenen 113 hastanın 66'sında (%58,4) genetik etyolojik tanımlama ardından hedefe yönelik tedavi / hassas tıp (presicion therapy) uygulandı. Gelişimsel epileptik ensefalopati elektroklinik tanısı (ensefalopati + nöbet) yapılan 119 hastanın grubunda genetik etyoloji ile istatiksel olarak anlamlı oranda hedefe yönelik tedavi katkısı sağlandı (p:0,001). Hastaların 13/133 (%9,7) oranında nöbet genetik temelli epilepsi tanısı konulduğunda henüz nöbet klinik olarak gözlemlenmemişti. Dirençli epilepsi tanımlaması hastaların %50,3 (67/133)'de gerçekleştirildi. Dirençli epilepsi grubunda genetik test ile etiyolojik tanımlamanın hedefe yönelik katkısı daha yüksek oranda (%56,7) saptandı.

Değişkenler	Alt Gruplar	Gen Sonucu ile Hedefe		P
		Yönelik Tedavi		
		Var(n=66)	Yok(n=67)	
Gelişimsel Epileptik Ensefalopati	Var	53 (80,3)	66 (98,5)	0,001*
	Yok	13 (19,7)	1 (1,5)	
Nöbet Prognozu	Nöbetsiz, AEİ	9 (13,6)	4 (6)	0,323
	Yok			
	Nöbetsiz, AEİ	14 (21,2)	11 (16,4)	
	Var			
	Nöbetlerde kısmi kontrol	14 (21,2)	14 (20,9)	
	AEİ Dirençli Nöbet	29 (43,9)	38 (56,7)	
Genel Prognoz	İyi	12 (18,2)	1 (1,5)	0,001*
	Kötü	54 (81,8)	66 (98,5)	

Fisher's kesin ki kare testi veya Pearson's ki kare testi uygulandı.

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 27: Genetik Temelli Yenidoğan ve Süt Çocukluğu Başlangıçlı Epilepsi Hasta Grubunda Prognostik değerlendirme

Tablo 27’da hedefe yönelik tedavi alan ve almayan hastalar ile gelişimsel epileptik ensefalopati, nöbet durumu ve genel durum parametrelerinin karşılaştırması yapılmıştır. Gelişimsel epileptik ensefalopati olmaması istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) bulunmuştur. Ayrıca genel durum iyi olması da istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) bulunmuştur. Nöbet durumu ile hedefe yönelik tedavi arasında anlamlı istatistiki fark saptanamamıştır.

Hedefe yönelik tedavi uygulanan 66 hasta tedavi yöntemine göre antiepileptik ilaç, ketojenik diyet ya da epilepsi cerrahisi olarak alt gruplara ayrılmıştır. Ancak tüm hastalarda antiepileptik ilaç kullanıldığı için anlamlı fark saptanamamıştır.

Tablo 28’de hasta sayısı ile nöbetlerinin kontrol altında olduğu ilaç sayısı karşılaştırmalı gösterilmiştir. Hastaların %75,9’u çoklu anti nöbet ilaç kullanırken %23,3’ünün tek ilaç aldığı saptanmıştır. İlaçsız izlenen oran ise yalnızca %0,8 bulunmuştur.

İlaç Sayısı	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
İlaçsız	1	0,8
Monoterapi	31	23,3
Politerapi	101	75,9
Genel Toplam	133	100

Tablo 28: Hasta grubunun nöbet kontrolü sağlanan ANİ oranları

10.TARTIŞMA

Nöbetler ilk 3 yaştaki hastalarda en önemli nörolojik sorunlardan biridir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nöbetleri doğru sınıflandırmak ve özgül etyolojik tanımlama yapabilmek, tedavi ve prognoz belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Yaşamın erken dönemlerinde özgül etyolojik tanımlı genetik epilepsiler diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranlarda bildirilmektedir. Özellikle yeni nesil dizileme yöntemlerinin yaygınlaşması genetik temelli epilepsilerin oranların büyük bir artışa yol açtı ve bu sayede monogenik epilepsilerin yaklaşık yarısı kesin tanı alabilmektedir[14]. Aynı genlerin patojenik varyantları, epileptik belirtileri içerebilen veya içermeyen farklı ensefalopati fenotiplerini belirleyebilir. Bu nedenle ILAE hem epileptik hem de gelişimsel bileşenlerin klinik fenotipe katkıda bulunduğu durumları sınıflandırmak için "gelişimsel ve epileptik ensefalopati" (GEE) terimini önermiştir[35]. Günümüzde en sık neden olamamakla birlikte tanı yöntemleri ve bilgilerimizdeki artışla genetik kökenli epilepsiler önemli bir alt grubu oluşturmaktadır. Bu retrospektif çalışmada yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi başlangıçlı nöbetleri olan genetik testler ile özgül etyoloji genetik tanısı konulmuş olguların klinik spektrum ve prognozları değerlendirilmiştir.

Genetik testlerin tanısal katkı oranları karşılaştırıldığında en yüksek oranlar yeni jenerasyon sekanslama teknoloji testleri ile sağlanmıştır. NGS temelli epilepsi panelleri ile incelenen hasta örneğinde tanısal katkı oranı %74 oranında belirlenirken, WES ile incelenen hastaların %97,2 özgül etyolojik genetik epilepsi tanısını sağlayan patolojik varyantlar saptanabilmiştir. Hedefli gen analiziyle tanısal katkı oranı %44 olarak belirlenmiştir. Kromozomal temelli genetik testlerden karyotipleme ile incelenen hastaların %25'inde ve mikroarray ile ise hastaların %52'inde genetik temelli epilepsi tanısı konulmuştur. Genetik tanımlı epilepsi örneklemimizde hastaların %68,4 oranında hücresel /moleküler düzeyde

etkilenme belirlenirken, gen düzeyinde etkilenme %18,1 ve kromozomal düzeyde etkilenme %13.5 oranında saptanmıştır. Çalışma örnekleminde (N=133) genetik testler ile en sık tanımlanan patolojik varyant genetik mutasyon 26 (%19,5) hastada SCN1a geni mutasyonlarıdır (%19,5). Diğer sık tanımlanan patolojik varyantlar TSC (%12), Angelman Sendromuna (%6,1), ALDH7A1 (%5.3), Trizomi 21 (%5.3) ve CDKL5 (%3.2) olarak belirlenmiştir. Yenidoğan döneminde nöbetler başlangıcı olan ve erken gelişimsel epileptik ensefalopati tanımlanan hasta örnekleminde (N=19) ise 4 (%21) hastada ALDH7A1 (%21) en sık belirlenen mutasyon olurken KCNQ2, SCN1A2, STXBP1, KMT2E mutasyonları eşit oranlarda (%10,4) saptanmıştır. Standart antinöbet tedavisi (semiyolojik ve sendromik) ve hedefe yönelik tedavi alan hasta grupları ilaç yanıtları açısından karşılaştırdığımızda ise; hedefe yönelik tedavi alanlarda dirençli epilepsi tanısı ile politerapi uygulaması alan hasta sayısında belirgin bir azalma saptanmıştır.

Benzer hasta grubuna sahip olan ve İskoçya popülasyonunda yürütülen Symonds ve arkadaşlarının 0-36 ay arasında nöbet geçiren 343 hastayı kapsayan kohort çalışmasında 80 patojenik varyant saptamışlardır. Aynı çalışmada 80 hastanın 17'si PRRT2 (%21,2) mutasyonuna, 14'ü (%17,5) SCN1a mutasyonuna ve 10'u (%12,5) ise KCNQ2 mutasyonuna sahip olduğunu bildirmişlerdir[28]. Symonds ve ark. yapmış olduğu çalışmada tanı alan 80 hastanın 26'sı (%32,5) hedefli tek gen analizi ile tanı alırken, 52 (%65) hasta birden fazla genetik mutasyonu saptayabilen epilepsi paneliyle tanı aldıkları bildirilmiştir[28]. 2 (%2,5) hasta ise epilepsi paneli negatif olması üzerine hedefe yönelik Multiplex ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) ile tanı aldıkları belirtilmiştir. Berg ve ark. yaptığı Amerika Birleşik Devletleri'nde 17 merkezde yürütülen; 0-36 ay arası nöbet geçiren hastaları kapsayan ve 132 hastada patojenik varyant saptandığı çalışmada 26'sı (%19,6) karyotiplendirme ile, 32'si (%24,2) mikroyarray ile, 31'i (%23,4) epilepsi panelleri, 11'i (%8,3) WES ile, 4'ü (%0,4) mitokondriyal paneller ve 28'i (%21,2) diğer testlerle tanı aldıkları bildirilmiştir[92]. Bizim çalışmamızda ise 7 (%5,2) hasta karyotiplendirme ile, 10 (%7,5) hasta FISH ile, 13 (%9,7) hasta mikroyarray ile, 29 (%21,8) hasta hedefli tek gen analizi ile, 37 (%27,8) hasta epilepsi paneli ile, 36 (%27) hasta WES ile ve 1(%0,8) hasta WGS ile tanı aldı. Bizim çalışmamızı oluşturan hasta grubunda akraba evliliklerinin diğer toplumlara göre yüksek olması tek gen bozuklukları üzerinden etki gösterdiği için bu farkın oluştuğunu düşünmekteyiz. Güncel literatüre göre açıklanamayan nörogelişimsel geriliği olan hastalarda hem uygulama kolaylığı hem de maliyet açısından tercih edilebilecek ilk test olarak kromozomal mikroyarray önerilmektedir. Ancak, başlangıçta açıklanamayan etiyolojisi olan çocuklar için, kromozomal mikroyarray testinin verimliliği, dizileme yöntemlerinden (epilepsi panelleri ve WES/WGS) önemli ölçüde daha

düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle, kromozomal mikroarraye göre dizilemeye dayalı testlere öncelik vermek, normal görüntüleme sonuçları olan ve genetik dışı testlerle spesifik olmayan bulguları olan çocuklar için daha etkili bir tanı stratejisi olabilir. Genetik test teknolojileri hızla geliştikçe, mevcut ve gelecekteki teknolojilerin göreceli maliyetleri ve faydaları da muhtemelen değişecektir; günlük pratiğimizde daha kolay erişilebilir olup mevcut test teknolojilerinin çoğunun yerini alabilir.

Çalışmamızda 7 (%5,3) hastada metabolik testlerde bozukluk saptadık. 8 (%6) hastada ise metabolik testler mevcut değildi. Berg ve ark. yaptığı çalışmada patojenik mutasyonu olan 132 hastanın 11'inde (%8,3) metabolik testler anormallik bildirilmiştir[92]. Costain ve ark. yapmış olduğu 197 hastanın 71'inde genetik mutasyon saptadığı çalışmada ise 9 (%13) hastada metabolik hastalık saptandığı bildirilmiştir[93]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 73'ünde (%54,9) dismorfik bulgular saptadık. Costain ve ark. 71 patojenik mutasyon saptanan hastanın 14'ünde (%19,7) dismorfik bulgu saptadıklarını bildirmişlerdir[93]. Aynı çalışmada, 49 (%72,1) hastada anormal manyetik rezonans görüntüleme bulguları bildirilirken; bizim çalışmamızda 64 (%48,1) hastada anormal MRG saptadık[93].

Cornet ve ark. yapmış olduğu 20 yenidoğanı dahil ettikleri çalışmalarında genetik epilepsiler, KCNQ2 (n = 12, %60), KCNQ3 (n = 2, %10), SCN2A (n = 2, %10), KCNT1 (n = 1, %5), PRRT2 (n = 1, %5) ve BRAT1'deki (n = 2, %10) patojenik varyantlarla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yenidoğan dönemi başlangıçlı nöbetler ile izlenen 19 olguda genetik temelli gelişimsel epileptik ensefalopati tanısı konulabilmiştir. Dört (%21) hastada ALDH7A1, 2 (%10,4) hastada SCN1a, 2 (%10,4) hastada STXBP1, 2 (%10,4) hastada KMT2E ve 2 (%10,4) hastada KCNQ2 saptadık. Unverricht-Lundborg, CNKSR2, PRUNE1, CNTNAP1, KCNT1 ve SCN2a varyantlarını birer hastada (%5,2) saptadık[94]. Aynı çalışmada, hastaların 16'sı (%80) en az iki anti nöbet medikasyon aldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 19 hastanın 12'si (%63,2) en az iki anti nöbet medikasyon almaktaydı.

Na ve ark. yapmış oldukları 70 gelişimsel epileptik ensefalopatili yenidoğanı içeren çalışmada 30 yenidoğanda patojenik ya da muhtemel patojenik varyant saptamışlardır. Bunlar arasında KCNQ2 (n = 10, %14,3), STXBP1 (n = 7, %10), CDKL5 (n = 3, %4,3) KCNT1 (n = 2, %2,9) ve SCN2A (n = 2, %2,9) en sık beş varyantı oluşturduğunu bildirmişlerdir. ARX, CASK, GABRB3, GNAO1, PURA ve TUBB2B varyantlarında ise birer hasta saptadıklarını bildirmişlerdir[95]. Aynı çalışmada 1-3 ay arası 80 gelişimsel epileptik ensefalopatili hastaların 22'sinde (%27,5) 11 farklı patojenik veya olası patojenik varyant saptanmıştır. SCN1A (n =

6, %27,2) ve CDKL5 (n = 5, %22,7) en yüksek orana sahip patojenik veya olası patojenik varyantlar olduğu, ardından SCN8A (n = 2, %9) ve STXBP1 (n = 2, %9) geldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda nöbet başlangıç yaşı 1-3 ay arasında olan 32 hasta dahil edilmiştir. En sık saptadığımız patojenik varyant 6 (%18) ile Tüberosklerozu sebep olan mutasyonlar iken; 5 (%15,6) hastada CDKL5, 4 (%12,5) hastada SCN1a ve 2 (%6,3) hastada ise KCNQ2 saptadık. Ayrıca çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunda 19 yenidoğanın tamamı ve 1-3 ay arasındaki hastaların 28/32'sinde gelişimsel epileptik ensefalopati saptadık.

Symonds ve ark. yaptığı 0-36 ay hasta grubunu kapsayan çalışmada 80 genetik nedenli epilepsi saptanan hastada gelişimsel epileptik ensefalopati sayısını 27 (%33,8) olarak belirtmişlerdir. En sık görülen patojenik mutasyon 11(%40) hastayla SCN1a iken; CDKL5 4 hastada (%14,8) ve PCDH19 3 (%11,1) hastada saptandığını bildirmişlerdir[28]. Symonds ve ark. benzer olarak 26 (%21,8) hasta ile SCN1a ilk sırada yer almaktaydı.

Çalışmamızda saptadığımız genetik bozuklukları etkiledikleri bölüme göre 2 ana gruba ayırdık; 1. Kromozomal düzeyde etkilenme (n:18, %13,5) ve 2. Gen düzeyinde etkilenme (n:115, %86,5). Kromozomal düzeyde etkilenmeye örnek olarak trizomi 21 ve Angelman Sendromu sayılabilmektedir. Gen düzeyinde etkilenmeyi 1. Fonksiyonel bozukluklar (n: 73, %54,8), 2. Metabolik bozukluklar (n:10, %7,5), 3. Hücre migrasyon defektleri (n:12, %9) ve 4. Hücre proliferasyon defektleri (n:20, %15) olarak gruplandırdık.

Hedefe yönelik tedavi ilgili gene ve patojenik varyantın oluşturduğu mekanizmaya özgü tedavi sunmayı amaçlar. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda standart tedavi alan 67 (%50,3) ve hedefe yönelik tedavi alan 66 (%49,6) hasta mevcuttu. Hedefe yönelik tedaviler sadece nöbetleri kontrol etmekle kalmayıp nörogelişimsel problemler açısından da iyi sonuçlar vereceğini bildiren çalışmalar mevcuttur[96]. Bu amaçla biz de hasta grubumuzda standart tedavi alan ve hedefe yönelik tedavi alan hastalarda gelişimsel epileptik ensefalopati görülme oranlarını kıyasladık. Çalışmamızda 0-36 ay arası 133 hastanın 119'unda (%89,5) gelişimsel epileptik ensefalopati saptadık. Hedefe yönelik tedavi alan 53 (%80,3) hastada gelişimsel epileptik ensefalopati mevcutken, 13 (%19,7) hastada GEE saptamadık. Standart tedavi alan 66 (%98,5) hastada GEE saptadık ve yalnızca 1 (%1,5) hastada GEE saptamadık. Bu iki grubu karşılaştırdığımızda (p=0,001) istatistiksel anlamlılık saptadık.

Standart tedavi ve hedefe yönelik tedavi alan grupları ilaç yanıtları açısından karşılaştırdığımızda ise; hedefe yönelik tedavi alan grupta 9 (%13,6) hastada ilaçsız nöbet

kontrolü sağlayabildik, 14 (%21,2) hastada anti nöbet ilaçla nöbet kontrolü sağlayabildik, 14 (%21,2) hastada kısmi kontrol sağlayabildik ve 29 (%43,9) hastada dirençli epilepsi saptadık. Standart tedavi alan grupta ise 4 (%6) hastada ilaçsız nöbet kontrolü sağlayabildik, 11 (%16,4) hastada en az bir anti nöbet ilaçla nöbet kontrolü sağlayabildik, 14 (%20,9) hastada kısmi kontrol sağlayabildik. 38 (%56,7) hasta ise dirençli epilepsi ile seyretti. Standart ve hedefe yönelik tedavi yanıtlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel fark ($p=0,323$) saptayamadık. Ancak dirençli epilepsi ile seyreden hasta sayılarını kıyasladığımızda hedefe yönelik tedavi alanlarda dirençli epilepsi görülen hasta sayısında belirgin bir azalma olduğunu gördük.

Hem GEE hem de nöbet kontrolünü birlikte değerlendirdiğimiz genel prognozda ise hedefe yönelik tedavi alan 12 (%18,2) hastada olumlu sonuçlar elde ederken 54 (%81,8) hastada olumsuz sonuçlar elde ettik. Standart tedavi alan grupta ise yalnızca 1 (%1,5) hastada olumlu sonuç elde edebildik ve 66 (%98,5) hastada olumsuz sonuç elde edebildik. Mevcut verileri karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı saptadık.

Hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini tartışmak amacıyla literatür verilerini incelediğimizde Klepper ve ark. tarafından yayınlanan GLUT-1 eksikliğinde ketojenik diyet etkinliğini gösteren çalışmada 12/15 hastada hedefe yönelik tedaviyle nöbet kontrolü sağlandığını bildirmişlerdir. İzlemin devamında 10 hasta monoterapi ile nöbetsizlik sağlanabilirken 2 hastada yeni semiyolojik özellikte nöbet gelişmesi üzerine dualterapiye geçilmiştir[97].

Krueger ve ark. yaptığı çalışmada Tüberosklerozis kompleksi tanılı 20 hastanın everolimus tedavisi yanıtı değerlendirildi. 12 hastada %50'den fazla nöbet kontrolü sağlanırken 3 hastada %25-50 arası nöbet kontrolü sağlandığını bildirmişlerdir[98].

Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn etmemiz sonucunda bazı kısıtlılıklarımız mevcuttu; (1) hastalarımızın bir kısmında prognoz ve tedavi yanıtları değerlendirilmesi açısından yeterli süre takip edilemedi. (2) Genetik tanı test yaklaşımlarının ve kitlerinin değişmesi nedeniyle tüm hasta grubumuza aynı standartta genetik tanı uygulayamadık. Bununla birlikte bütün hastalarımızın genetik tanısı alabilmiş olması ve göreceli fazla sayıda hasta değerlendirmiş olmamız ise çalışmamızın güçlü yönleridir.

Son yıllarda, kromozomal mikrodiziler ve NGS dahil olmak üzere daha yeni tekniklerin yaygın kullanılmasıyla genetik teşhislerde önemli bir sıçrama olmuştur.

Günümüzde, çoğu gelişimsel epileptik ensefalopati ve birkaç idiyopatik epilepsi için genetik testler yaygın olarak mevcuttur ve bu karmaşık durumların tanısında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu öngörü, yalnızca güçlü genetik epilepsilerin hedefe yönelik yaklaşımdan

fayda sağlayacağını ima ediyor gibi görünse de bazı hedefe yönelik tedavilerin diğer epilepsilerde daha geniş uygulamalar bulabileceğini tahmin etmek mümkün olabilir. Ayrıca, süt çocukluğu dönemi epilepsili çocuklarda genetik testlerin yaygın olarak kullanıldığı bu retrospektif kohort çalışmasının daha fazla tanısal ve terapötik etki sağladığına inanıyoruz. Spesifik olarak mutasyona uğramış proteinleri hedef alan ve patojenik mekanizmaları seçici bir şekilde ele alan yeni ilaçların geliştirilmesi, kişiselleştirilmiş terapötik yaklaşımlar için yeni ufuklar açmıştır. Genetik testler tarafından desteklenen hedefe yönelik tedavi, şimdiye kadar önemli faydalar sağladı ve gelecekteki tedavi ilerlemeleri için çok şey vaat ettiğini düşünüyoruz. Bu hedeflere ulaşılması, klinik, genetik ve biyolojik uzmanlığa sahip araştırmacıları bir araya getiren işbirlikçi ve bütünleşmiş araştırma gruplarının geliştirilmesine bağlıdır.

11.SONUÇLAR

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 2003-2021 yılları arasında genetik epilepsi tanısı almış 133 hasta dahil edildi. Hastaların semiyolojik nöbet özellikleri, yaş dağılımları, hedefe yönelik tedavileri ve prognozları değerlendirildi.

1. Epileptik nöbet oluşum zamanına göre çalışma örnekleminde üç alt grup oluşturuldu; *grup I* (N=19, 14.5%); yenidoğan dönem (postnatal <28 gün), *grup II* (N=32, %24); erken süt çocukluğu dönemi (1-3 ay arası), *grup III* (N= 82 ,%61,7); geç i süt çocukluğu döneminde (> 3 aylık).
2. Nöbet semiyolojileri yaş gruplarına göre ayrıldığında yenidoğan döneminde en sık fokal tonik-klonik (n:7, %36,8); süt çocukluğu döneminde ise jeneralize epileptik spazmlar (n:35, %30,7) saptandı.
3. Genetik temelli tanılama 28 (%21) hastaya karyotiplendirme, 17 (%12,7) hastaya Floresan in-situ Hibridizasyon (FISH), 25 (%18,7) hastaya microarray, 66 (%48,8) hastaya hedefli gen analizi, 50 (%37,5) hastaya epilepsi paneli, 37 (%27,8) hastaya WES ve 1 (%0,7) hastaya ise WGS tetkikleri ile gerçekleştirilmiştir.

4. Genetik temelli etyolojik tanılama 133 hastanın 103'ünde (%77,4) tanı yeni nesil dizileme testleri kullanılarak gerçekleştirilirken 20 (%22,6) hastada kromozomal testler ve multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu ile gerçekleştirildi.
5. Gen düzeyinde etkilenme %86,4 ve kromozomal düzeyde etkilenme %13,5 olarak saptandı. Gen düzeyinde etkilenme 4 alt grupta incelendi; (1) fonksiyonel defekti (n:73, %63,4), (2) hücre proliferasyon defekti (n:20, %17,3), (3) hücre migrasyon defekti (n:12, %10,4), (4) metabolik bozukluk (n:10, %8,6).
6. Çalışma örneklemimizde fonksiyonel genetik defektler arasında en sık SCN1A patolojik varyantları (%19,5) ve ALDH7A1 (%5,3) tanımlanmıştır.
7. Hücre proliferasyon defekleri arasında ise en sık tuberosklerosis genleri (%12) patolojik varyantlar olarak belirlenmiştir.
8. Yenidoğan grubunda en sık genetik bozukluk, 4 (%3) hastada saptanan ALDH7A1 mutasyonuydu.
9. İnfantil dönemde en sık genetik bozukluk, 26 (%19,5) hastada saptanan SCN1A mutasyonuydu.
10. Özgül genetik tanı 66 (%49,6) hastada hassas tıp uygulamaları ile terapötik katkı sağlanmıştır.
11. Hedefe yönelik tedavi uyguladığımız hastaların gelişimsel ve epileptik ensefalopati (GEE) gelişme sonuçlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı (p:0,001) saptadık.
12. Hedefe yönelik tedavi alan hasta grubunun genel prognozlarını karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı (p:0,001) saptadık.
13. Hedefe yönelik tedavi alan hasta grubunun nöbet prognozlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p:0,323) saptayamadık.

12.KAYNAKÇA

- [1] H. Tekgul *et al.*, “The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants,” *Pediatrics*, vol. 117, no. 4, pp. 1270–1280, 2006, doi: 10.1542/peds.2005-1178.
- [2] E. P. Yldz *et al.*, “Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 47, no. 3, pp. 186–192, 2012, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.015.
- [3] R. A. Shellhaas, H. C. Glass, S. L. Massey, J. S. Soul, N. S. Abend, and M. R. Cilio, “Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort,” *Neurology*, vol. 89, no. 8, pp. 893–899, 2017.
- [4] R. M. Pressler *et al.*, “The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures,” *Epilepsia*, vol. 62, no. 3, pp. 615–628, 2021, doi: 10.1111/epi.16815.
- [5] S. M. Zuberi *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*, vol. 63, no. 6, pp. 1349–1397, 2022, doi: 10.1111/epi.17239.
- [6] R. S. Fisher *et al.*, “ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, 2014, doi: 10.1111/epi.12550.
- [7] A. Katayayan and G. Diaz-Medina, “Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment,” *Neurol. Clin.*, vol. 39, no. 3, pp. 779–795, 2021, doi: 10.1016/j.ncl.2021.04.002.
- [8] D. Muthugovindan and A. L. Hartman, “Pediatric epilepsy syndromes,” *Neurologist*, vol. 16, no. 4, pp. 223–237, 2010, doi: 10.1097/NRL.0b013e3181d9d6b7.
- [9] C. M. Eltze *et al.*, “A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 3, pp. 437–445, 2013, doi: 10.1111/epi.12046.
- [10] N. Specchio *et al.*, “International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions,” *Epilepsia*, vol. 63, no. 6, pp. 1398–1442, Jun. 2022, doi: 10.1111/EPI.17241.
- [11] K. Riney *et al.*, “International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions,” *Epilepsia*, vol. 63, no. 6, pp. 1443–1474, Jun. 2022, doi: 10.1111/EPI.17240.
- [12] J. H. Cross and R. Guerrini, *The epileptic encephalopathies*, 1st ed., vol. 111. Elsevier B.V., 2013.
- [13] A. T. Berg *et al.*, “Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 4, pp. 676–685, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- [14] A. Bayat, M. Bayat, G. Rubboli, and R. S. Møller, “Epilepsy syndromes in the first year of life and usefulness of genetic testing for precision therapy,” *Genes (Basel)*, vol. 12, no. 7, 2021, doi: 10.3390/genes12071051.
- [15] S. Raga, N. Specchio, S. Rheims, and J. M. Wilmshurst, “Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care,” *Epileptic Disord.*, vol. 23, no. 1, pp. 40–52, Feb. 2021, doi: 10.1684/epd.2021.1244.
- [16] I. E. Scheffer and J. Liao, “Deciphering the concepts behind ‘Epileptic encephalopathy’ and ‘Developmental and epileptic encephalopathy,’” *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 24, pp. 11–14, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.023.
- [17] N. S. Abend and C. J. Wusthoff, “Neonatal seizures and status epilepticus,” *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 29, no. 5, pp. 441–448, Oct. 2012, doi:

10.1097/WNP.0b013e31826bd90d.

- [18] F. Pisani and C. Spagnoli, "Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments," *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 23, no. 3. W.B. Saunders Ltd, pp. 191–196, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.siny.2017.12.003.
- [19] F. Pisani, C. Spagnoli, R. Falsaperla, L. Nagarajan, and G. Ramantani, "Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes," *Seizure*, vol. 85, no. July 2020, pp. 48–56, 2021, doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.023.
- [20] M. C. Cornet and M. R. Cilio, *Genetics of neonatal-onset epilepsies*, 1st ed., vol. 162. Elsevier B.V., 2019.
- [21] J. Ziobro and R. A. Shellhaas, "Neonatal Seizures: Diagnosis, Etiologies, and Management," *Semin. Neurol.*, vol. 40, no. 2, pp. 246–256, 2020, doi: 10.1055/s-0040-1702943.
- [22] H. C. Glass, J. Kan, S. L. Bonifacio, and D. M. Ferriero, "Neonatal seizures: Treatment practices among term and preterm infants," *Pediatr. Neurol.*, vol. 46, no. 2, pp. 111–115, 2012, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.006.
- [23] C. Krawiec and M. R. Muzio, "Neonatal Seizure," pp. 1–27, 2022.
- [24] S. Kadam and J. MV, *Pellock's Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. .
- [25] J. Volpe, *Neonatal Seizures*. In: Volpe, JJ., editor. *Neurology of the Newborn*. WB Saunders; Philadelphia, 2008.
- [26] E. Pavlidis, C. Spagnoli, A. Pelosi, S. Mazzotta, and F. Pisani, "Neonatal status epilepticus: differences between preterm and term newborns.," *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 19, no. 3, pp. 314–9, May 2015, doi: 10.1016/j.ejpn.2015.01.002.
- [27] S. KANMAZ and H. TEKGÜL, "Yenidoğan ve Süt Çocukluğu Dönemi Başlangıçlı Elektroklinik Sendromlar," *Türkiye Klin. Çocuk Nörolojisi - Özel Konular*, vol. 1, no. 1, pp. 56–63, 2020.
- [28] J. D. Symonds *et al.*, "Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: A prospective population-based national cohort," *Brain*, vol. 142, no. 8, pp. 2303–2318, 2019, doi: 10.1093/brain/awz195.
- [29] A. T. Berg, F. A. Zelko, S. R. Levy, and F. M. Testa, "Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study," *Neurology*, vol. 79, no. 13, pp. 1384–1391, 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c1b55.
- [30] P. Camfield and C. Camfield, "Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children," *Epileptic Disord.*, vol. 17, no. 2, pp. 117–123, 2015, doi: 10.1684/epd.2015.0736.
- [31] A. Vezzani *et al.*, "Infections, inflammation and epilepsy," *Acta Neuropathol.*, vol. 131, no. 2, pp. 211–234, 2016, doi: 10.1007/s00401-015-1481-5.
- [32] E. Wirrell, "Infantile, childhood, and adolescent epilepsies," *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 22, no. February, pp. 60–93, 2016, doi: 10.1212/CON.0000000000000269.
- [33] J. R. Tenney, "Epilepsy-Work-Up and Management in Children," *Semin. Neurol.*, vol. 40, no. 6, pp. 638–646, 2020, doi: 10.1055/s-0040-1718720.
- [34] I. E. Scheffer *et al.*, "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512–521, 2017, doi: 10.1111/epi.13709.
- [35] R. S. Fisher *et al.*, "Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 522–530, Apr. 2017, doi: 10.1111/epi.13670.
- [36] A. McTague, K. B. Howell, J. H. Cross, M. A. Kurian, and I. E. Scheffer, "The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood," *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 304–316, 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
- [37] I. E. Scheffer and S. F. Berkovic, "The genetics of human epilepsy," *Trends*

Pharmacol. Sci., vol. 24, no. 8, pp. 428–433, 2003, doi: 10.1016/S0165-6147(03)00194-9.

- [38] H. Yamamoto, A. Okumura, and M. Fukuda, “Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period,” *Brain Dev.*, vol. 33, no. 3, pp. 213–220, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.braindev.2010.10.009.
- [39] B. E. Grinton *et al.*, “Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome,” *Epilepsia*, vol. 56, no. 7, pp. 1071–1080, Jul. 2015, doi: 10.1111/epi.13020.
- [40] S. E. Heron *et al.*, “PRRT2 Mutations Cause Benign Familial Infantile Epilepsy and Infantile Convulsions with Choreoathetosis Syndrome,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 90, no. 1, pp. 152–160, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.003.
- [41] D. Concolino *et al.*, “Familial pericentric inversion of chromosome 5 in a family with benign neonatal convulsions,” *J. Med. Genet.*, vol. 39, no. 3, pp. 214–6, Mar. 2002.
- [42] P. I. Andrews and C. E. Stafstrom, “Ictal EEG findings in an infant with benign familial neonatal convulsions,” *J. Epilepsy*, vol. 6, no. 3, pp. 174–179, Jan. 1993, doi: 10.1016/S0896-6974(05)80086-6.
- [43] T. T. Sands *et al.*, “Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 57, no. 12, pp. 2019–2030, Dec. 2016, doi: 10.1111/epi.13596.
- [44] F. Vigeveno, “Benign familial infantile seizures,” *Brain Dev.*, vol. 27, no. 3, pp. 172–177, Apr. 2005, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2003.12.012.
- [45] K. A. Myers, I. E. Scheffer, S. F. Berkovic, and ILAE Genetics Commission, “Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus,” *Epileptic Disord.*, vol. 20, no. 4, pp. 232–238, Aug. 2018, doi: 10.1684/epd.2018.0985.
- [46] F. Darra *et al.*, “Benign Myoclonic Epilepsy in Infancy (BMEI): A Longitudinal Electroclinical Study of 22 Cases,” *Epilepsia*, vol. 47, no. s5, pp. 31–35, Dec. 2006, doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00874.x.
- [47] S. Mangano, A. Fontana, and L. Cusumano, “Benign myoclonic epilepsy in infancy: neuropsychological and behavioural outcome,” *Brain Dev.*, vol. 27, no. 3, pp. 218–223, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.braindev.2004.04.011.
- [48] R. H. Caraballo, S. Flesler, M. C. Pasteris, M. F. Lopez Avaria, S. Fortini, and C. Vilte, “Myoclonic epilepsy in infancy: An electroclinical study and long-term follow-up of 38 patients,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 9, pp. 1605–1612, Sep. 2013, doi: 10.1111/epi.12321.
- [49] S. I. Malik, C. A. Galliani, A. W. Hernandez, and D. J. Donahue, “Epilepsy surgery for early infantile epileptic encephalopathy (ohtahara syndrome),” *J. Child Neurol.*, vol. 28, no. 12, pp. 1607–17, Dec. 2013, doi: 10.1177/0883073812464395.
- [50] R. Caraballo, D. Noli, and P. Cachia, “Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: three patients treated with the ketogenic diet,” *Epileptic Disord.*, vol. 17, no. 2, pp. 194–197, Jun. 2015, doi: 10.1684/EPD.2015.0741.
- [51] P. L. Pearl, “Epilepsy Syndromes in Childhood,” *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 24, no. 1, Child Neurology, pp. 186–209, 2018, doi: 10.1212/CON.0000000000000568.
- [52] P. Pavone *et al.*, “West syndrome: a comprehensive review,” *Neurol. Sci.*, vol. 41, no. 12, pp. 3547–3562, 2020, doi: 10.1007/s10072-020-04600-5.
- [53] E. C. Wirrell *et al.*, “How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium,” *Epilepsia*, vol. 56, no. 4, pp. 617–625, 2015, doi: 10.1111/epi.12951.
- [54] S. S. Chopra, “Infantile Spasms and West Syndrome – A Clinician’s Perspective,” *Indian J. Pediatr.*, vol. 87, no. 12, pp. 1040–1046, 2020, doi: 10.1007/s12098-020-03279-y.
- [55] R. H. Caraballo *et al.*, “Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases,”

- Seizure*, vol. 20, no. 3, pp. 197–202, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.seizure.2010.11.018.
- [56] S. T. Demarest *et al.*, “The impact of hypsarrhythmia on infantile spasms treatment response: Observational cohort study from the National Infantile Spasms Consortium,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 12, pp. 2098–2103, Dec. 2017, doi: 10.1111/epi.13937.
 - [57] S. Yilmaz, H. Tekgul, G. Serdaroglu, A. Akcay, and S. Gokben, “Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome,” *Acta Neurol. Belg.*, vol. 116, no. 4, pp. 519–527, Dec. 2016, doi: 10.1007/s13760-016-0611-8.
 - [58] S. A. Kelley and K. G. Knupp, “Infantile Spasms-Have We Made Progress?,” *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 18, no. 5, p. 27, Apr. 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0832-8.
 - [59] W. Li, A. L. Schneider, and I. E. Scheffer, “Defining Dravet syndrome: An essential pre-requisite for precision medicine trials,” *Epilepsia*, vol. 62, no. 9, pp. 2205–2217, 2021, doi: 10.1111/epi.17015.
 - [60] C. Depienne *et al.*, “Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: Analysis of 333 patients,” *J. Med. Genet.*, vol. 46, no. 3, pp. 183–191, 2009, doi: 10.1136/jmg.2008.062323.
 - [61] G. Öz Tunçer, S. Teber, P. Albayrak, M. G. Kutluk, and G. Deda, “A case of Dravet Syndrome with a newly defined mutation in the SCN1A gene,” *Turk Pediatr. Ars.*, vol. 53, no. 4, pp. 259–262, 2018, doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.4197.
 - [62] J. J. Millichap *et al.*, “KCNQ2 encephalopathy,” *Neurol. Genet.*, vol. 2, no. 5, p. e96, Oct. 2016, doi: 10.1212/NXG.0000000000000096.
 - [63] M. Milh *et al.*, “Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 8, no. 1, pp. 0–7, 2013, doi: 10.1186/1750-1172-8-80.
 - [64] B. Plecko, “Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies,” 2013, pp. 1811–1817.
 - [65] P. Baxter, “Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 81, no. 5, pp. 431–433, Nov. 1999, doi: 10.1136/adc.81.5.431.
 - [66] X. Jiao *et al.*, “Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 62, no. 3, pp. 315–321, Mar. 2020, doi: 10.1111/dmcn.14385.
 - [67] H. E. Olson *et al.*, “Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 97, pp. 18–25, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015.
 - [68] S. T. Demarest *et al.*, “CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development,” *Epilepsia*, vol. 60, no. 8, pp. 1733–1742, Aug. 2019, doi: 10.1111/epi.16285.
 - [69] S. Fehr *et al.*, “Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder,” *Neurology*, vol. 87, no. 21, pp. 2206–2213, Nov. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000003352.
 - [70] K. L. Kolc *et al.*, “A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 girls clustering epilepsy,” *Transl. Psychiatry*, vol. 10, no. 1, p. 127, May 2020, doi: 10.1038/s41398-020-0803-0.
 - [71] J. Lotte *et al.*, “Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations,” *Seizure*, vol. 35, pp. 106–110, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.006.
 - [72] N. Chemaly *et al.*, “Early and long-term electroclinical features of patients with epilepsy and PCDH19 mutation,” *Epileptic Disord.*, vol. 20, no. 6, pp. 457–467, Dec. 2018, doi: 10.1684/epd.2018.1009.
 - [73] C. Depienne *et al.*, “Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females,” *PLoS Genet.*,

- vol. 5, no. 2, p. e1000381, Feb. 2009, doi: 10.1371/journal.pgen.1000381.
- [74] J. Klepper *et al.*, “Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group,” *Epilepsia Open*, vol. 5, no. 3, pp. 354–365, Sep. 2020, doi: 10.1002/epi4.12414.
 - [75] A. W. Pong, B. R. Geary, K. M. Engelstad, A. Natarajan, H. Yang, and D. C. De Vivo, “Glucose transporter type I deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes,” *Epilepsia*, vol. 53, no. 9, pp. 1503–1510, Sep. 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03592.x.
 - [76] E. H. Kossoff *et al.*, “Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group,” *Epilepsia Open*, vol. 3, no. 2, pp. 175–192, Jun. 2018, doi: 10.1002/epi4.12225.
 - [77] E. Sujansky and S. Conradi, “Sturge-Weber Syndrome: Age of Onset of Seizures and Glaucoma and the Prognosis for Affected Children,” *J. Child Neurol.*, vol. 10, no. 1, pp. 49–58, Jan. 1995, doi: 10.1177/088307389501000113.
 - [78] B. Alkonyi, H. T. Chugani, S. Karia, M. E. Behen, and C. Juhász, “Clinical Outcomes in Bilateral Sturge-Weber Syndrome,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 44, no. 6, pp. 443–449, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.005.
 - [79] E. Bosnyák, M. E. Behen, W. C. Guy, E. Asano, H. T. Chugani, and C. Juhász, “Predictors of Cognitive Functions in Children With Sturge–Weber Syndrome: A Longitudinal Study,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 61, pp. 38–45, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.012.
 - [80] E. J. T. Axteen and H. E. Olson, “Neonatal epilepsy genetics,” *Semin. Fetal Neonatal Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 197–203, 2018, doi: 10.1016/j.siny.2018.01.003.
 - [81] R. Shbarou and M. A. Mikati, “The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies,” *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 23, no. 2, pp. 134–142, 2016, doi: 10.1016/j.spen.2016.06.002.
 - [82] K. Hardies *et al.*, “Recessive mutations in SLC13A5 result in a loss of citrate transport and cause neonatal epilepsy, developmental delay and teeth hypoplasia,” *Brain*, vol. 138, no. 11, pp. 3238–3250, 2015, doi: 10.1093/brain/awv263.
 - [83] Y. J. Crow, “Aicardi-Goutières Syndrome Summary,” pp. 1–29, 2022.
 - [84] D. Nolan and J. Fink, “Genetics of epilepsy,” *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 148, no. 3, pp. 467–491, 2018, doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00030-2.
 - [85] S. F. Berkovic, R. A. Howell, D. A. Hay, and J. L. Hopper, “Epilepsies in twins: Genetics of the major epilepsy syndromes,” *Ann. Neurol.*, vol. 43, no. 4, pp. 435–445, Apr. 1998, doi: 10.1002/ana.410430405.
 - [86] S. Popp *et al.*, “Study of 30 patients with unexplained developmental delay and dysmorphic features or congenital abnormalities using conventional cytogenetics and multiplex FISH telomere (M-TEL) integrity assay,” *Hum. Genet.*, vol. 111, no. 1, pp. 31–39, Jul. 2002, doi: 10.1007/s00439-002-0739-x.
 - [87] K. B. Howell *et al.*, “A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy,” *Epilepsia*, vol. 59, no. 6, pp. 1177–1187, Jun. 2018, doi: 10.1111/epi.14087.
 - [88] T. Stödborg *et al.*, “Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: A population-based study,” *Epilepsia*, vol. 61, no. 11, pp. 2486–2499, Nov. 2020, doi: 10.1111/epi.16701.
 - [89] M. McCormack *et al.*, “De-novo mutations in patients with chronic ultra-refractory epilepsy with onset after age five years,” *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 63, no. 1, p. 103625, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ejmg.2019.01.015.
 - [90] P. Kwan *et al.*, “Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 6, pp. 1069–1077, Nov. 2009, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.

- [91] M.-C. Picot, M. Baldy-Moulinier, J.-P. Daurès, P. Dujols, and A. Crespel, "The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country," *Epilepsia*, vol. 49, no. 7, pp. 1230–1238, Jul. 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.
- [92] A. T. Berg *et al.*, "Early-life epilepsies and the emerging role of genetic testing," *JAMA Pediatr.*, vol. 171, no. 9, pp. 863–871, 2017, doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1743.
- [93] G. Costain, D. Cordeiro, D. Matviychuk, and S. Mercimek-Andrews, "Clinical Application of Targeted Next-Generation Sequencing Panels and Whole Exome Sequencing in Childhood Epilepsy," *Neuroscience*, vol. 418, pp. 291–310, 2019, doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.016.
- [94] M. C. Cornet *et al.*, "Neonatal presentation of genetic epilepsies: Early differentiation from acute provoked seizures," *Epilepsia*, vol. 62, no. 8, pp. 1907–1920, 2021, doi: 10.1111/epi.16957.
- [95] J. H. Na *et al.*, "Targeted gene panel sequencing in early infantile onset developmental and epileptic encephalopathy," *Brain Dev.*, vol. 42, no. 6, pp. 438–448, 2020, doi: 10.1016/j.braindev.2020.02.004.
- [96] S. F. Berkovic *et al.*, "A roadmap for precision medicine in the epilepsies," *Lancet Neurol.*, vol. 14, no. 12, pp. 1219–1228, 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00199-4.
- [97] J. Klepper *et al.*, "Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: A 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively," *Neuropediatrics*, vol. 36, no. 5, pp. 302–308, 2005, doi: 10.1055/s-2005-872843.
- [98] D. A. Krueger *et al.*, "Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex," *Ann. Neurol.*, vol. 74, no. 5, pp. 679–687, 2013, doi: 10.1002/ana.23960.