



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI**

WEST SENDROMLU OLGULARDA PROGNOZ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Dilek GÜNEŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meral ÖZMEN

İSTANBUL

2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol* olmak üzere *tüm öğretim üyelerine*,

Tezimin yürütülmesinde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan değerli hocam *Sayın Prof. Dr. Meral Özmen'e*,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım *uzman hekimler* ve birlikte çalıştığım *asistan arkadaşlarıma*,

Tezim için verilerin toplanmasında yardımcı olan tüm *Çocuk Nörolojisi BD çalışanlarına*,

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve her daim arkamda olduklarını hissettiren *aileme*,

Hayatımın her aşamasında benden güvenini ve desteğini esirgemeyen, aldığım tüm kararlarda yanımda olan ve arşivdeki yaklaşık 40 bin dosyanın taranmasında en büyük yardımcım olan eşim *Selçuk Güneş'e*,

Varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren, yoğun ve yorucu uzmanlık eğitimim boyunca yüzümün gülmesini sağlayan meleklerim *Elif ve Defne'ye*,

ıçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Dilek GÜNEŞ

İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR (Alfabetik Sıraya Göre)	viii
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. TANIMLAMA ve TARİHÇE	5
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.3. PATOFİZYOLOJİ	6
2.4. SINIFLAMA ve ETİYOLOJİ	9
2.4.1. Kriptojenik West Sendromu	10
2.4.2. Semptomatik West Sendromu	10
2.5. KLİNİK BULGULAR	15
2.6. EEG BULGULARI	17
2.6.1. İnteriktal Bulgular	17
2.6.2. İktal Bulgular	20
2.7. KRANİYAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	21
2.8. METABOLİK ve GENETİK İNCELEME	22
2.9. AYIRICI TANI	23
2.10. TEDAVİ	24
2.10.1. ACTH	25
2.10.2. Kortikosteroidler	26
2.10.3. Vigabatrin	27
2.10.4. Valproik Asit (VPA)	29
2.10.5. Piridoksin Fosfat (B6 vitamini)	29

2.10.6. Benzodiazepinler.....	30
2.10.7. Zonisamid.....	30
2.10.8. Lamotrijin.....	30
2.10.9. Topiramet.....	30
2.10.10. Rapamisin.....	31
2.10.11. İntravenöz İmmunglobulin (IVIG).....	31
2.10.12. Tiroksin Salgılatıcı Hormon (TRH).....	31
2.10.13. Ketojenik Diyet.....	31
2.10.14. Cerrahi Tedavi.....	32
2.11. PROGNOZ.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	38
4.1. ÇALIŞMA GRUBU ve ÖZELLİKLERİ.....	38
4.2. POLİKLİNİĞE BAŞVURU YAŞI VE ŞİKAYETİ.....	41
4.3. SPAZMLARIN BAŞLANGIÇ YAŞI VE ÖZELLİKLERİ.....	42
4.4. ETİYOLOJİ.....	43
4.5. OLGULARIN BAŞVURUDA BAŞ ÇEVRESİ ÖLÇÜMLERİ VE PSİKOMOTOR GELİŞİMLERİ.....	45
4.6. EEG BULGULARI.....	46
4.7. KRANİYAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	46
4.8. SPAZMLARIN BAŞLAMASI İLE TEDAVİYE BAŞLAMA ARASINDAKİ SÜRE.....	47
4.9. TEDAVİ.....	47
4.10. TEDAVİYE YANIT.....	48
4.11. İZLEM ve PROGNOZ.....	48
4.12. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN CİNSİYET VE AİLE HİKAYESİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	51
4.13. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN SPAZM ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	52
4.14. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN EEG BULGULARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	53
4.15. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN TEDAVİ VE YANITI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	54
4.16. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN İZLEM VE PROGNOZ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI.....	55
4.17. SPAZMLARIN BAŞLANGIÇ YAŞI İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	58
4.18. SPAZMLARIN BAŞLANGICI İLE TEDAVİYE BAŞLAMA ARASINDA GEÇEN SÜRE VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	59

4.19. SPAZMLARDAN ÖNCE VEYA EŞ ZAMANLI SPAZM DIŞI NÖBET VARLIĞI VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ	60
4.20. ETİYOLOJİSİNDE HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ OLAN TERM VE PRETERM OLGULARIN PROGNOZ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	61
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	75
7. KAYNAKLAR	81
8. ÖZGEÇMİŞ	95

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Perinatal risk faktörleri *	39
Tablo 2: Postnatal risk faktörleri *	39
Tablo 3: Prenatal risk faktörleri *	39
Tablo 4: Olgularda bulunan ek tıbbi hastalıklar *	40
Tablo 5: Aile öyküsü	41
Tablo 6: Polikliniğe başvuru şikayeti	41
Tablo 7: Spazmların özellikleri	43
Tablo 8: Etiyoloji*	45
Tablo 9: Etiyolojik sınıflama*	45
Tablo 10: Kraniyal görüntüleme bulguları*	46
Tablo 11: İlk seçenек ilaç tedavisi	48
Tablo 12: İlk tedaviye yanıt	48
Tablo 13: Altı yaş üzerindeki olguların son muayenedeki eğitim durumları	49
Tablo 14: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların cinsiyet ve aile hikayesi açısından karşılaştırılması	52
Tablo 15: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların spazm özellikleri açısından karşılaştırılması	53
Tablo 16: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların ilk EEG bulguları açısından karşılaştırılması	53
Tablo 17: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların son EEG bulguları açısından karşılaştırılması	54
Tablo 18: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların tedavi açısından karşılaştırılması	54
Tablo 19: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların ilk tedaviye yanıtı açısından karşılaştırılması	55
Tablo 20: İlk seçenек ACTH alanlarda/AEİ alanlarda/ACTH+AEİ alanlarda tedavi yanıtı (klinik ve EEG bulguları)	55

Tablo 21: Kriptojenik ve semptomatik grubun prognoz açısından karşılaştırılması.....	56
Tablo 22: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların mortalite açısından karşılaştırılması.....	58
Tablo 23: Spazmların başlangıç yaşı ile prognoz arasındaki ilişki	59
Tablo 24: Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süreyle dirençli epilepsi gelişimi, son DGTT-II/WISC-R testi sonuçları, motor gelişim ve tedaviye yanıt arasındaki ilişki	60
Tablo 25: Spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet varlığı ve prognoz arasındaki ilişki.....	61
Tablo 26: Etiyolojisinde HİE olan term ve preterm olguların prognoz açısından karşılaştırılması.....	62

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı	38
Şekil 2: Spazmların başlangıç yaşına göre olguların dağılımı (n).....	42
Şekil 3: Spazmların türü.....	43
Şekil 4: Olguların etiyolojik dağılımı	44
Şekil 5: Bilinen semptomatik gruptaki olguların altta yatan nedenin oluşum zamanına göre dağılımı	44
Şekil 6: Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süreye göre olguların dağılımı (n).....	47
Şekil 7: DGTT-II ve WISC-R testi sonuçlarına göre olguların son muayenede değerlendirilmesi	49
Şekil 8: Olguların son muayenede nöbet açısından değerlendirilmesi	50
Şekil 9: Son antiepileptik ilaç sayısına göre olguların dağılımı (n).....	51
Şekil 10: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların DGTT-II/WISC-R testi sonucuna göre son durumları (%).....	57
Şekil 11: Kriptojenik ve semptomatik grupta motor gelişim (%)	57
Şekil 12: Kriptojenik ve semptomatik grupta eğitim durumu (>6 yaş) (%).....	58

KISALTMALAR (Alfabetik Sıraya Göre)

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AEİ	: Antiepileptik ilaç
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
DGTT-II	: Denver Gelişimsel Tarama Testi-II
EEG	: Elektroensefalogram
EIEE	: Erken infantil epileptik ensefalopati
EME	: Erken miyoklonik ensefalopati
GABA	: Gamma amino bütirik asit
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human leukocyte antigen
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NREM	: Nonrapid eye movement
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
REM	: Rapid eye movement
SPECT	: Single-photon emission computerized tomography
TORCH	: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks
WISC-R	: Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised
WS	: West sendromu
VPA	: Valproik asit

ÖZET

WEST SENDROMLU OLGULARDA PROGNOZ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

AMAÇ: Bu çalışmada West sendromlu olgularda klinik özelliklerin, olası risk faktörlerinin ve bu faktörlerin prognoza etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 1995- Aralık 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve West sendromu tanısı alan 203 olgu dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi cevapları ve mental-motor gelişimleri ile ilgili bilgiler dosya taraması yapılarak kaydedildi. Tanımlayıcı metodların yanı sıra Ki-kare test ile Fisher exact test kullanılarak veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 79'u kız, 124'ü erkek toplam 203 olgu dahil edildi. Spazmların başlangıç yaşı medyan 5 ay idi. Olguların %46.8'inde spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet öyküsü, %76.4'ünde ise spazmlar öncesinde psikomotor gerilik bulunmaktaydı. Anormal kraniyal görüntüleme bulguları %79.8'inde saptandı. Etiyolojik olarak değerlendirildiğinde %9.9'u kriptojenik, %19.7'si bilinmeyen semptomatik ve %70.4'ü bilinen semptomatik gruptaydı. Perinatal nedenler %44.7 ile ilk sırada yer alırken bunu sırasıyla prenatal ve postnatal nedenler izlemekteydi. Etiyolojide en sık olarak hipoksik iskemik ensefalopati (%36.9), gelişimsel serebral anomaliler (%19.7) ve metabolik hastalıklar (%7.9) yer almaktaydı. Olgularda en sık kullanılan ilk ilaç %41.3 ile valproik asit idi. Son muayenelerinde olguların %35'i bağımsız ambulator, %10.3'ü destekli ambulator ve %54.7'si non-ambulatoru. Sadece 17 olgunun (%8.3) mental-motor gelişiminin normal olduğu görüldü. Nöbet prognozu açısından değerlendirildiğinde antiepileptik ilaç tedavisi altında nöbetleri devam edenler çoğunlukta idi (%66.0). Tüm parametreleri etkileyen en önemli prognostik faktörün etiyoloji olduğu görüldü. Etiyolojiye ek olarak nörogelişimsel prognozda spazmların başlangıç yaşı, nöbet prognozunda ise spazmların başlangıç yaşı ile spazmlar öncesinde veya eşzamanlı spazm dışı nöbet varlığı prognostik faktörler arasında saptandı.

SONUÇ: West sendromu uzun dönemde nörogelişimsel ve psikiyatrik birçok bozukluğa neden olabilen, morbiditesi yüksek hastalıklar arasında yer almaktadır. Olguların sadece %8.3'ünde normal mental-motor gelişimin olması kötü prognozun ciddiyetini göstermesi yönünden önemlidir. Prognozda en önemli faktör etiyoloji olarak saptanmıştır. Prenatal, perinatal ve neonatal dönemdeki risk faktörlerinin önlenmesinin hastalığın sıklığında ve prognozunda önemli gelişmeler sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnfantil spazm, prognoz, West sendromu.

SUMMARY

PROGNOSIS AND ASSOCIATED FACTORS IN PATIENT WITH WEST SYNDROME

OBJECTIVE: In this study, it is purposed to evaluate the clinic features and related risk factors of west syndrome and prognosis of patients with these factors.

MATERIALS and METHODS : Two hundred and three cases who were diagnosed with West syndrome at Istanbul University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology Unit between January 1995 - December 2011 were included. The demographic characteristics of patients, clinical and laboratory findings, treatment response, and the information related neurodevelopmental screening were noted from patients clinic files record. Data using the Fisher exact test and chi-square tests as well as descriptive methods were evaluated statistically.

RESULTS: Two hundred and three cases (79 girls and 124 boys) were included in this study. The median value of spasm onset was 5 months. Presence of preceding or concurrent seizure types were noted in 46.8% of the cases and 76.4% of the cases had psychomotor retardation before onset the spasm . Abnormal cranial imaging findings were detected in 79.8%. The etiology of cases are evaluated that 9.9% were cryptogenic, 19.7% were unknown symptomatic and 70.4% were known symptomatic group. Perinatal causes are in the first place with 44.7%, respectively followed by prenatal and postnatal causes. The most common etiologies were hypoxic ischemic encephalopathy (36.9%), developmental cerebral anomalies (19.7%) and metabolic diseases (7.9%). The most commonly used first drug was valproate with 41.3%. During last examination , 35% of patients were ambulatory, 10.3% were supported ambulatory and 54.7% were non-ambulatory. Only 17 patients (8.3%) had normal mental-motor development. In terms of seizure prognosis of patients with West syndrome , seizure outcome was a majority in group whose seizure continue under drug treatment (66.0%). The underlying aetiology was found as the main predictive factor effecting all prognostic parameters. In addition to the aetiology, the age at onset of the spasms was found as an important prognostic factor about neurodevelopmental prognosis. Age at onset of spasms, aetiology and presence or absence of preceding or concurrent seizure types were prognostic factors related seizure prognosis.

CONCLUSION: West syndrome may cause long-term neurodevelopmental and many psychiatric disorders , it is among the highest morbidity diseases. Just be normal in 8.3% of patients with mental-motor development is important in terms of showing the seriousness of the poor prognosis. Etiology has been identified as the most important factor in the prognosis . We conclude that prevention of the risk factors in prenatal, perinatal and neonatal periods can provide significantly improvement about insidance and prognosis of the disease.

Keywords: Infantile spasm, prognosis, West syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

West sendromu infantil spazm, psikomotor gerilik ve elektroensefalogramda hipsaritmi tablosu ile karakterize, sütçocukluğu ve erken çocukluk döneminde görülen yaşa özgü bir epileptik ensefalopatidir (1). Infantil spazmın insidansı 10000 canlı doğumda 2-3.5 iken yaşam boyu prevalansı 10 yaşında 10000 çocukta 1.5-2 olarak bildirilmektedir (2,3). Spazmların başlangıcı %90 olguda hayatın ilk bir yılı içerisinde olup en sık başlangıç 3-7 ay arasında görülmektedir (2). Patofizyolojisi ile ilgili veriler kısıtlı olmakla beraber farklı etiyolojilerin benzer tabloya neden olması spazmların oluşumunda ortak bir mekanizmanın varlığını akla getirmektedir (4).

İnfantil spazmlı hastaların çoğu mental gerilik, kronik epilepsi gelişimi ve diğer nörogelişimsel bozukluklar açısından kötü prognoza sahiptir ve prognozla ilişkili en önemli faktör altta yatan etiyoloji olarak kabul edilmektedir. Etiyolojik nedenler hastaların etkilendiği döneme göre prenatal, perinatal ve postnatal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (2). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda prenatal nedenler ilk sırada yer alırken gelişmekte olan ülkelerde perinatal ve postnatal nedenler dikkat çekmektedir. Bilinen etiyolojik nedenler arasında en sık bildirilen hipoksik iskemik ensefalopatidir. Amerika'da olguların %13'ünde, İngiltere'de %12'sinde hipoksik iskemik ensefalopati saptanırken Pakistan'da bu oran %69.4 olarak bulunmuştur (5-7). Bu fark infantil spazmın önlenabilir nedenlerinin gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

West sendromunda uzun dönem prognozla ilişkili faktörler (8);

- 1) Başlangıç yaşı,
- 2) Altta yatan etiyoloji,
- 3) Spazmların fokal veya generalize olması,
- 4) Tipik veya atipik (modifiye) hipsaritmi,
- 5) Genetik faktörler,
- 6) Spazmların özellikleri,
- 7) Öncesinde veya eş zamanlı diğer nöbet tiplerinin olup olmaması,

- 8) Öncesinde nörolojik problem veya gelişim geriliğinin olup olmaması,
- 9) Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre,
- 10) Tedaviye cevap olarak bildirilmektedir.

Bu çalışmada Ocak 1995- Aralık 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve West sendromu tanısı alan 203 olgunun demografik bilgileri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yanıtları, nöbet ve nörogelişimsel açıdan prognozları ve prognoz ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAMA VE TARİHÇE

West sendromu (WS), süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde görülen yaşa özgü bir epileptik ensefalopatidir (1,9). Sendromun karakteristik bulguları psikomotor gerilik, infantil spazm ve elektroensefalogramda (EEG) hipsaritmi tablosudur. Bu sendrom literatürde selam nöbetleri, fleksiyon spazmları, masif miyoklonik jerkler, infantil miyoklonik nöbetler ve hipsaritmi olarak da adlandırılmıştır (1,10).

West sendromu, 2001 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE) tarafından yapılan epilepsi sınıflandırmasında epileptik ensefalopatilerin alt grubunda yer almaktadır (11).

İlk kez 1841 yılında Dr. W. J. West tarafından kendi oğlunda tanımlanmıştır. Dr. West dört aylık olana kadar gelişimi normal olan oğlunda dördüncü aydan sonra psikomotor gelişiminde duraklama, zaman zaman çılglık atmanın da eşlik ettiği başını öne eğme ve bacaklarını karnına çekme şeklinde nöbetler gözlemlediğini belirtmiştir. Lancet'te yayımlanan makalesinde tipik spazmları, başlangıç şeklini ve bunların psikomotor gerilikle ilişkisini tarif etmiştir (12).

1952 yılında Gibbs & Gibbs tüm kortikal bölgede görülen, yüksek amplitüdlü yavaş dalga ve dikenlerin oluşturduğu EEG bulgusunu tanımlamış ve 'hipsaritmi' olarak adlandırmışlardır (13).

1958 yılında Sorel ve Dusaucy-Bauloye tarafından adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi ile bu hastalarda spazmların gerilediği ve EEG'deki hipsaritmi tablosunun kısmen veya tamamen düzeldiği gösterilmiş ve bu gelişme infantil spazm tedavisinde önemli bir basamak olarak yerini almıştır (13).

1970'li yıllarda video-EEG monitörizasyonunun geliştirilmesi ile sendromun klinik özellikleri daha iyi anlaşılmıştır. 1980'li yıllarda nöroradyoloji alanındaki gelişmeler ise serebral patolojilerin daha iyi tanımlanmasını sağlamış ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması konusunda yardımcı olmuştur (14).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

İnfanıl spazmın insidansı 10000 canlı doğumda 2-3.5 arasında değişmektedir (2). Yaşam boyu prevelansı 10 yaşında 10000 çocukta 1.5-2 olarak bildirilmektedir (3).

Spazmların %90'ı hayatın ilk bir yılı içerisinde başlamakla birlikte en sık başlangıç yaşı 3-7 ay arasındadır. 18 aydan sonra başlangıç nadir olmasına rağmen literatürde 4 yaşından sonra başlayan vakalar da bildirilmiştir. Tüm etnik gruplarda görülmekle birlikte erkeklerde kızlardan biraz daha sık görülür. Erkek / kız oranı 60:40 olarak bildirilmektedir (2,15,16,17).

İnfanıl spazmlı hastaların ailelerinde herhangi bir epilepsi türü görülme oranı literatürde değişik rakamlarla ifade edilmektedir. Geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda bu oran %1-7 arasında saptanmıştır. Bunun yanında infanıl spazmlı hastaların aile bireylerinde infanıl spazm görülme oranı ise %0-7 arasında bulunmuştur (14).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

İnfanıl spazmın patofizyolojisi ile ilgili bilgiler son derece kısıtlıdır. İnfanıl spazmlı hastalarda farklı etiyolojiler benzer tabloya neden olmaktadır. Bu durum, spazmların oluşumunda ortak bir mekanizmanın var olabileceğini akla getirmektedir (4).

Sendromun özellikle 5-7 aylar civarında görülmesiyle ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bu yaş maksimum serebral dentritik dallanma, mitotik aktivite ve miyelinizasyon yönünden gelişimin kritik olduğu bir dönemdir. Dentritik dikenlerin 30. gestasyon haftasında başlayan gelişimi 1 yaşına kadar devam eder ve en hızlı gelişimi 6. ay civarındadır. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da kortikal olgunlaşmanın bu kritik döneminde nörotransmitter mekanizmaların gelişimlerinin aksadığı ve sinaptogenezisin büyük oranda bozulduğu gösterilmiştir (18,19).

İnfanıl spazm patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili hayvan çalışmaları devam etmektedir. Scantlebury ve arkadaşları ratlara postnatal üçüncü günlerinde intraserebral doksorubisin ve lipopolisakkarid; postnatal beşinci günlerinde ise intraperitoneal p-

klorofenilalanin uygulayarak spazmları oluşturmuş ve bu hayvanlarda iktal ve interiktal EEG değişikliklerini ve nörogelişimsel gerilemeyi göstermiştir. Öğrenme ve hafıza sorunları, otizm benzeri davranışsal değişiklikler gösteren ve ACTH tedavisine dirençli bir semptomatik infantil spazm modeli geliştirmiş, bu modelin semptomatik infantil spazmın nörobiyolojisi ve tedavisi ile ilgili çalışmalarda yararlı olabileceğini bildirmiştir (20).

West sendromunu açıklamak için ileri sürülen hipotezlerden biri spazmların ve EEG'deki hipsaritmi tablosunun oluşumunda beyin sapının etkin rol oynadığıdır (21). Beyin sapındaki uyku siklusunu düzenleyen kolinerjik ve monoaminerjik alanlardaki disfonksiyon bu tablodan sorumlu tutulmuştur (22,23). Bu hipoteze göre spinal refleksleri kontrol eden desendan beyin sapı yollarının fazik olarak karşılıklı etkileşimi spazmların oluşumundan sorumlu iken EEG'deki hipsaritmi tablosu ve bilişsel fonksiyon bozukluğunun beyin sapından kortekse giden asendan yollardaki aktiviteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tedavide kullanılan ACTH ve kortikosteroidlerin santral serotonerjik aktiviteyi baskılamasının da bu hipotezle uyumlu olduğu düşünülmüştür (24,25). Literatürde monoaminerjik nörotransmitter sistemdeki bozukluğun spazmların oluşmasında etkili olabileceğini savunan başka çalışmalar da mevcuttur (24,26). Ancak söz konusu beyin sapı bölgelerinin birçok farklı uyarandan ekilenmesi bu hipotezin eksik tarafıdır (22).

İlerleyen yıllarda pozitron emisyon tomografisinin (PET) kullanıma girmesi ile infantil spazmlı hastalarda kortikal ve subkortikal alanlar arasında bir etkileşim olabileceği ileri sürülmüştür (27,28). PET çalışmaları birçok infantil spazmlı hastada beyin korteksinde fokal veya bölgesel metabolik değişiklikler olduğunu göstermiştir. Özellikle lentiküler nükleus ve beyin sapı bölgelerinde azalmış metabolik aktivite saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda infantil spazmlı hastalardaki beyin sapı fonksiyon bozukluklarının raphe çekirdeği ile anormal fokal veya diffüz kortikal yapılar arasındaki anormal etkileşimden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (28,29). Bu hipoteze göre korteksteki anormallik beyin sapı fonksiyonlarını bozmakta ve ortaya çıkan anormal boşalımalar spazmlara ve hipsartimi tablosuna neden olmaktadır. Kortikal lezyonları olan infantil spazmlı hastaların EEG bulgularının ve spazmlarının cerrahi rezeksiyon sonrası düzelmesi bu hipotez ile açıklanabilir (27,30,31). Bu hipotezi

destekleyen başka bir kanıt da infantil spazm ile parsiyel nöbetlerin birlikteliğidir (32-37). Bununla birlikte infantil spazmla parsiyel nöbetlerin kesin ilişkisini açıklamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Çünkü spazmlar ile parsiyel nöbetlerin birlikteliği istatistiksel olarak nadirdir (38). Dulac ve arkadaşları da benzer bir hipotez öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre spazmlar bazal ganglionlar gibi subkortikal yapılardaki uyarının fonksiyonel olarak kesintiye uğraması sonucu meydana gelen anormal kortikal aktiviteden kaynaklanmakta, hipsaritmî bulgusu ise doğrudan kortikal disfonksiyonu yansıtmaktadır (39). Avanzini ve arkadaşları da kortikal-subkortikal bağlantıya dayanan bir mekanizmayı savunmaktadırlar (40). Lado ve Moshe ise spazmların oluşması için hem kortikal hem de beyin sapı bölgelerinin spazmlara neden olacak değişikliklere ihtiyacı olduğunu belirtmektedir (41).

Altta yatan patofizyolojik mekanizmalardan biri de corticotropin-releasing hormone (CRH)'nin infantil spazmda oynadığı mekanistik rol ile ilişkilidir (4,42,43). Bu hipoteze göre stres veya hasarlanma halinde CRH aşırı miktarda salgınır. Bu salgınım, CRH reseptörlerinin fazla olması durumunda spesifik gelişimsel bir basamakta beyin sapı yolağında spazmların oluşumu ile sonuçlanan epileptojenik bir değişim oluşturur. Bu hastalarda ACTH ve kortikosteroidlerin etkisinin CRH sentezinin baskılanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte kemirgenlerde CRH'nın konvülzan etkilerini gösteren çalışmalara rağmen bu hayvanlardaki iktal davranışlar ve iktal-interiktal EEG özelliklerinin infantil spazmlı hastalardaki kadar tipik olmadığı belirtilmiştir (44). Ayrıca infantil spazmlı hastaların beyin omurilik sıvılarında CRH artışı tespit edilememiş olup bu hastaların tedavisinde CRH'nın kompetitif antagonistinin kullanımı ile EEG bulgularında iyileşme veya spazm sıklığında düzelme konusunda başarı sağlanamamıştır (42,45).

İnfanıl spazm ile ilgili öne sürülen bir diğer hipotez de immün sistemdeki defekt ile ilişkilidir. Bu hipotezi destekleyen bulgular infantil spazmlı hastaların beyin dokusuna karşı gelişen antikorların varlığı (46,47), periferik kanda B ve T lenfosit sayısındaki artış (48) ve anormal lökosit antijenlerinin varlığıdır (49-51). Bu hastalarda HLA DRW 52 antijeni artan bir sıklıkta bulunmaktadır (50). Tüm bu bulgular infantil spazmlı hastalarda immün sistemin değişime uğradığını desteklese de bu değişikliklerin patofizyolojide doğrudan rol oynadığına dair kanıt bulunmamaktadır (14).

İnfanıl spazmlı hastalarda pridoksin, glutamat ve aspartat gibi aminoasitler, gamma amino bütirik asit (GABA) ve ACTH gibi nöropeptidlerle ilişkili birçok biyokimyasal ve metabolik bozukluk da tarif edilmiştir (14).

İnfanıl spazmda izole ve ailesel birçok genetik anormallik de bildirilmiştir (14). Bunların bir kısmı X kromozomunun kısa kolunun distal parçasındaki bir bölgeyi etkilemektedir (52-57). Mesela Aicardi sendromu X kromozomunda Xp22 lokusunun yanındaki anormallikle ilişkilidir (58). İnkontinentia tip 1 tanılı hastalarda da aynı bölgede etkilenme vardır (59). Piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliği de infanıl spazm ile ilişkili bir konjenital laktik asidemi tablosu olup X'e bağılı infanıl spazm ile ilişkili bölgeye benzeyen Xp22.1-Xp22.2 bölgesinde lokalizedir (60). Bu bulgular X kromozomunun etkilenen bölgesindeki defektlerin ve etkilenen gen ürünlerinin infanıl spazm patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (14).

Son yıllarda ortaya atılan bir diğerk görüş de infanıl spazmların iki veya daha fazla gelişim sürecinde ortaya çıkan senkronizasyon bozukluğu sonucu oluştuğudur. Bu senkronizasyon bozukluğu ontogeneizde yer alan primer genlerdeki veya transkripsiyon faktörlerini etkileyen genlerdeki mutasyon veya kalıtsal bir anormallikten ya da beyin dokularını, nörokimyasal sistemleri veya her ikisini birden etkileyen çevresel bir faktör sonucunda oluşabilir (61). Her bir mekanizma gelişimin farklı aşamalarında etkili olup birinin diğerklerinin gerisinde kalması beyin fonksiyonlarının birleşmesinde bozulmaya neden olur. Bu hipotez prenatal, natal ve postnatal dönemde oluşmuş birçok hasarın aynı fonksiyonel bozukluğa yol açabileceğine değinmektedir. Ayrıca farklı mekanizmalara ait ilaçların etkili olabilmesi de bu hipotez ile açıklanmaya çalışılmıştır. Spontan remisyonun da bu senkronizasyon bozukluğunun iç kontrol mekanizmaları tarafından algılanması ve diğerk gen düzenleyici sistemlerin aktive veya modüle edilmesi sonucu olduğu düşünölmektedir (22).

2.4. SINIFLAMA VE ETİYOLOJİ

İnfanıl spazmlı hastaların sınıflandırılması nörogelişimsel hikayeleri, tıbbi özgeçmişleri, nörolojik muayeneleri ve kraniyal görüntölemeleri (Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), manyetik rezonans görüntöleme (MRG), Pozitron emisyon tomografisi (PET)) değerkendirilerek yapılmaktadır. Bunlara göre hastalar kriptojenik ve semptomatik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

2.4.1. Kriptojenik West Sendromu

İnfanıl spazma yol açabilecek bir neden saptanamayan, spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişimi normal olan, nörolojik muayenesinde patoloji saptanmayan, kraniyal görüntülemeleri ve laboratuvar bulguları normal olan hastalar kriptojenik West Sendromu olarak değerlendirilmektedir (62-64).

Literatürde kriptojenik West sendromlu hastaların oranı %6-66 arasında bildirilmektedir (14,65). Çalışmalar arasındaki bu farklılığın iki önemli nedeni bulunmaktadır. Biri spazmlara neden olabilecek faktörlerin kriterlerindeki kararsızlık, diğeri ise yeni tanısal tekniklerin geliştirilmesidir (14). Frost ve Hrachovy kriptojenik gruptaki hastaların oranını %20 olarak bildirirken, Karvelas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %37.5 olarak bulunmuştur (14,66). Nöroradyolojik tekniklerin gelişmesi, SPECT (single-photon emission computerized tomography) ve PET görüntülemesinin kullanıma girmesi ile birlikte kriptojenik gruptaki hastaların oranı %6-13'e kadar azalmıştır. Tüm tetkikleri normal olan ancak SPECT veya PET incelemelerinde hipoperfüzyon veya hipometabolizma alanları saptanan hastalar bildirilmiş ve bu hastaların biyopsilerinde mikrodizplazi saptanmıştır (27,67-69).

2.4.2. Semptomatik West Sendromu

Etiyolojisi saptanan, spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişiminde gerilik olan, laboratuvar ve nöroradyolojik incelemelerinde patoloji saptanan hastalar semptomatik grup olarak tanımlanmaktadır (12).

Bu gruptaki hastaların yüzdesi etiyolojik faktörlerin belirlenmesindeki gelişmelerle birlikte giderek artmıştır. Frost ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %80'inin semptomatik West sendromu olduğu bildirilmiştir (14).

Literatürde infanıl spazmla ilgili 200 spesifik hastalık veya patolojik durum tanımlanmıştır (14). En sık gözlenen nedenin hipoksik iskemik olaylar olduğu bildirilmektedir (18,63).

Etiyolojik nedenler hastaların etkilendiği döneme göre prenatal, perinatal ve postnatal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (2).

1) Prenatal nedenler: Hastanın intrauterin dönemde etkilendiği nedenleri içermektedir. Vakaların yaklaşık %50'sinde prenatal neden saptanmaktadır (2).

a) Gelişimsel Serebral Anomaliler: West sendromu etiyolojisinden %18-21 oranında sorumlu olduğu bildirilmektedir. Yeni gelişen görüntüleme yöntemleri ve otopsi bulguları ile bu oranın %30-35'e kadar yükselebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (65,68,70-72).

- Nöronal migrasyon anomalileri: Lizensefali (Pakigri, agri), heterotopi, şizensefali, hemimegalensefali.

- Korpus kallozum agenezisi (Aicardi sendromu)
- Holoprozensefali
- Konjenital hidroze fali
- Kortikal displazi

b) Nörokütan Displaziler: Bunlar arasında en sık görüleni tuberoz sklerozistir. West sendromlu vakalarda deri ve göz muayenesi dikkatle yapılmalı, depigmente lekeler ve retinal fakomalar aranmalıdır (18,73,74).

- Tuberoz sklerozis
- Nörofibromatozis Tip1
- Sturge- Weber sendromu
- Hipomelanozis Ito
- Linear nevus sendromu
- Incontinentia pigmenti

c) İntrauterin Enfeksiyonlar: TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks) grubu enfeksiyonların, bunlar içinde de özellikle toksoplazma ve sitomegalovirusun West sendromuna neden olduğu bildirilmektedir. Sifiliz de neden olan enfeksiyon hastalıkları içerisinde yer almaktadır (75-77).

d) Kromozom Anomalileri: Bazı kromozom anomalileri de West sendromuna neden olabilmektedir (77-79).

- Trizomi 21
- Trizomi 18
- 7q duplikasyonu
- Parsiyel 2p trizomi
- 18q duplikasyonu
- 15p tetrazomi
- 18p monozomi
- 15q duplikasyon

e) Metabolik Hastalıklar: Birçok metabolik hastalıkta West sendromu tanımlanmıştır (9).

- Aleksander hastalığı
- Biyotinidaz eksikliği
- Konjenital glikozilasyon bozukluğu
- D-bifonksiyonel protein eksikliği
- D-gliserik asidüri
- Hurler sendromu
- Leigh sendromu
- Menkes hastalığı
- Metilmalonik asidüri
- Mitokondriyal hastalıklar
- Fenilketonüri
- Propiyonik asidemi
- Piruvat dehidrogenaz E1 alfa subunit eksikliği
- Kısa zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği

f) Konjenital Sendromlar (77):

- Sjogren – Larsson sendromu
- CHARGE sendromu
- PEHO sendromu
- COFS sendromu

- Smith – Lemni- Opitz sendromu
- Fahr hastalığı
- Freeman Sheldon sendromu

g) Diğer: İlk trimesterde kanama, ablasyo plasenta, dolaşım bozukluğu sonucu oluşan multikistik ensefalomalazi, porencefali, hidranensefali, maternal toksemi ve diyabet ile birlikte intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve prematürite de West sendromuna neden olabilir (1,80,81).

2) Perinatal nedenler: Doğum sırasında veya doğumdan sonraki ilk 7 günde gelişen nedenler bu grupta yer alır (80-82). Perinatal faktörler %14-25 oranı ile ikinci sıklıkta görülmektedir (77).

- a) Perinatal dönemdeki hipoksi veya iskemi
- b) Neonatal hipoglisemi
- c) İntrakranial kanama
- d) Enfeksiyonlar

3) Postnatal nedenler: Doğumun ilk haftasından sonra gelişen faktörler bu grupta yer alır. Bu nedenler (77):

- a)Enfeksiyonlar:
 - Pürülan menenjit
 - Tüberküloz menenjit
 - Beyin absesi
 - Ensefalit
- b) Hemoraji ve travma
 - Subaraknoid kanama
 - Subdural kanama
- c) Hipoksik-iskemik nedenler
 - Kardiyak arrest
 - Boğulayazma
 - Hipotermik kardiyak cerrahi
- d) Beyin tümörü

Etiyolojisi bilinen hastalar dışında nedeni bilinmeyen fakat spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişim geriliği olan, nörolojik bulguları ve/veya mikrosefalisi bulunan hastalar da semptomatik grup içerisinde yer almaktadır.

2015 yılında Wirrel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada etiyolojik sınıflama 8 altgruba ayrılmıştır (83). Buna göre etiyolojik kategoriler:

1.Genetik nedenler: Hastada epilepsiye neden olacak bir genetik bozukluk bulunmaktadır. Ancak bu bozukluk beyinde yapısal değişikliklere neden olmamaktadır (Örneğin Down sendromu).

2.Genetik-yapısal nedenler: Genetik bozukluklar beyinde yapısal değişikliklere, bu değişiklikler de epilepsiye neden olmaktadır (Örneğin Tuberoz sklerozis, DCX mutasyonu).

3.Konjenital-yapısal nedenler: Altta yatan genetik bir neden olmaksızın görülen yapısal değişiklikler bu grup içerisinde bulunmaktadır (Örneğin fokal kortikal displazi, şizensefali).

4.Edinsel-yapısal nedenler: Tümör ya da hasara bağlı yapısal değişiklikler bu grup içerisinde sınıflandırılmaktadır. Bu grupta hem perinatal (periventriküler lökomalazi, intraventriküler hemoraji ve neonatal hipoksik-iskemik hasar gibi) hem de postnatal (iskemi, travma, tümör gibi) etiyolojiler yer almaktadır.

5.Metabolik nedenler: Bu grupta neredeyse tüm doğumsal metabolik hastalıklar bulunmaktadır. Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı yapısal değişiklikler olsa da bu vakalar metabolik nedenler arasında kabul edilir (Örneğin POLG1 veya Walker-Warburg sendromu).

6.İmmun nedenler: Beyin fonksiyonlarında nöbetlerle birlikte düzensizliğe neden olan immunolojik bozukluklar bu grupta yer alır.

7.Enfeksiyöz nedenler: Epilepsiye neden olan beyin enfeksiyonları bu grup içerisinde sınıflandırılır. (Örneğin TORCH enfeksiyonu, Human immundeficiency virus (HIV))

8.Bilinmeyen: Bu grupta etiyolojisi bilinmeyen olgular yer almaktadır. Bunlar da kendi arasında normal gelişim gösterenler ve gelişim geriliği olanlar olmak üzere ikiye ayrılır.

2.5. KLİNİK BULGULAR

Spazmlar boyun, gövde ve ekstremitte kaslarının ani, yaygın, bilateral ve simetrik kasılmaları şeklindedir. 1979'da Kellaway ve arkadaşları eş zamanlı video ve poligrafik monitörizasyon sistemini kullanarak infantil spazmların karakterinin kantitatif analizini yapmıştır (84). Buna göre spazmlar tipik olarak iki fazdan oluşmaktadır. İki saniyeden daha kısa süren fazik kontraksiyon şeklindeki başlangıcı, yoğunluğu daha az ancak süresi on saniyeyi bulabilen tonik kontraksiyon izler. Bazı spazmlarda tonik faz görülmeyebilir. Spazmların karakterini fleksör veya ekstansör kas gruplarından hangilerini baskın olarak etkilediği ve dağılımı belirler. Vücut pozisyonu da sıklıkla spazmların tipini etkilemektedir.

Motor spazmlar üç farklı tipte tanımlanmaktadır: Fleksör, ekstansör ve her ikisini de kapsayan miks spazmlar.

Fleksör spazmlar; baş, gövde ve ekstremitelerin fleksörler kaslarının ani kasılmasından oluşur. Kollar abduksiyon veya addüksiyonda olabilir. Kasılmaların yoğunluğu, tutulan kas gruplarına göre hastadan hastaya farklılık gösterir. Eğer kasılma sadece boyun fleksör kaslarında olursa başın öne ani düşme hareketi veya sadece omuz silkme şeklinde görülebilir (85). Fleksör spazmlar % 34- 42 oranında görülürler (86).

Ekstansör spazmlar; ekstansör kasların kısa süreli ve hızlı kontraksiyonlarından oluşur. Boyun ve gövdenin ani bir ekstansiyonu ve kolların ve bacakların abduksiyonu şeklindedir. Genellikle tonik nöbetler veya tonik postür ile karıştırılabilir. Hastaların %9-23'ünde görülürler (84,86,87).

Miks spazmlar; en sık görülen spazm tipidir. Hastaların %42-50'sinde görülür (86). Boynun ve kolların fleksiyonu sırasında bacakların ekstansiyonu veya kolların ekstansiyonu ve bacakların fleksiyonu şeklindedir (84).

Motor spazmları izleyen “arrest fenomeni” olarak adlandırılan “tepkisizlik” dönemleri spazmlardan bağımsız olarak da görülebilir. İnfantil spazmlı hastaların çoğunda birden fazla spazm tipinin görüldüğü de bilinmektedir (88).

Motor spazmlara eşlik eden çeşitli klinik durumlar tanımlanmıştır. Bunlar otonomik değişiklikler (taşikardi, siyanoz, solukluk, terleme, kızarıklık), vokalizasyon (ağlama, gülme, hırıltı), solunum sayısında değişiklikler, hıçkırık, oküler bulgular (gözlerde kayma, nistagmus, göz açma ve kapama, pupiller dilatasyon, göz yaşarması),

gölümseme, yüz buruştırma, anormal dil ve ağız hareketleri ve parsiyel nöbetlerdir (14).

Spazmlar izole olarak görülebilse de genellikle küme halinde karşımıza çıkarlar. Kellaway ve arkadaşlarının yayınladıkları seride spazmların yaklaşık olarak %80'inin küme halinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (84). Bu çalışmada bir küme içindeki maksimum spazm sayısı 125 iken maksimum spazm sıklığı dakikada 13 olarak saptanmıştır. Buna ek olarak bir küme içindeki spazmların yoğunluğunun önce arttığı daha sonra ise giderek azaldığı gözlemlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarda da spazmların küme şeklinde görülme oranı %47-84 arasında saptanmıştır (88-91).

Hrachovy ve arkadaşlarının yaptığı monitörizasyon çalışmalarında aynı hastada yapılan 24 saatlik izlemde spazm sayısındaki değişkenlik çok az iken, iki haftalık yapılan izlemde belirgin değişiklikler saptanmıştır (92). Spazmların sıklığı gece ve gündüz birbirine benzerdir. Tam uyku halinde nadir iken daha çok uykudan uyanırken görülür (14,84,88,93). Spazmlar REM uykusunda hiç gözlenmezler. Ancak bu hastalarda REM uykusu azalmış ve genelde uyku alışkanlıkları değişmiştir. İşitsel uyarı, kucağa alma, beslenme veya yüksek sesler spazmları uyarmaz. Bu özellikler süt çocuğu ve küçük çocuklarda görülen miyoklonik fenomenlerden ayrılmasında yardımcıdır (1,91).

Spazmlar çoğunlukla simetrik olmakla birlikte özellikle fokal beyin lezyonu olan semptomatik hastalarda asimetrik spazmlar da görülebilmektedir (3).

Jeavons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spazmların %28 hastada 1 yaşında, %49'unda 2 yaşında, %65'inde 3 yaşında ve %74'ünde 4 yaşında sonlandığı gösterilmiştir (94). Ancak bu çalışmadaki hastaların bir kısmında tedavide steroid kullanılmıştır. Daha sonra Hrachovy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroid tedavisi almamış 44 infantil spazmlı hasta değerlendirilmiş ve spazmlar başladıktan sonra 1 ay içerisinde spazmlarda azalma ve EEG bulgularında düzelmenin başladığı görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların %25'inde 1 yıl içinde spontan remisyon olduğu belirtilmiştir (95). Gelişme geriliği spazmlardan önce de mevcut olabilir. Genellikle mental gelişmede duraklama saptanır. Bu oran Riikonen'in yaptığı çalışmada % 68 iken, Kelleway % 85 olarak bulmuştur (96,97).

Olgulara sıklıkla nörolojik bozukluklar da eşlik eder. Kriptojenik olguların bile %20'sinde hafif nörolojik bozukluklar saptanmıştır (1). Spazmlardan önce normal olan olgularda; davranışlarda gerileme, gülümsemede kaybolma, çevreye ilgisinde azalma, apati ve hipotonisite saptanır. Bu davranışsal değişiklikler spazmlardan önce görülebilirse de genellikle hipsaritmik bir EEG bozukluğu ile birlikte dir. İnfantil spazmların başlangıcından önce gelişimi normal olan hastalarda spazmların başlamasıyla mental ve motor durumda belirgin gerileme görülür. Spazmların durmasıyla hastaların psikomotor gelişiminde hafif bir ilerleme saptanabilir. Fakat mental fonksiyonların eski haline gelmesi spazmların kesilmesinden sonra bir kaç hafta kadar gecikebilir (94,98-100).

İnfantil spazmlara parsiyel nöbetlerin eşlik edebildiği bilinmektedir. Parsiyel nöbetler spazmlar başlamadan önce, spazmlarla birlikte veya spazmlar kesildikten sonra ortaya çıkabilir. İnfantil spazmlı hastalarda görülebilen fokal epileptik boşalımının, spazmların primer kortikal jeneratör ile subkortikal yapıların etkileşimi sonucu oluştuğunu savunan hipotezi desteklediği düşünülmektedir. Bu boşalımın ortaya çıkışının rastlantısal, birbirlerini tetikleyici veya uyanma mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (22).

Spazmlara tonik nöbetler de eşlik edebilmektedir. Klinik ve EEG özellikleri ile birbirine benzeyen bu iki nöbet tipini birbirinden ayırmak oldukça zor olabilir. Tonik nöbetlerin daha uzun sürmesi ve spazmların çoğunun başlangıç kısmında görülen yoğun fazık kısmın tonik nöbetlerde olmaması bu iki nöbet tipi arasındaki en önemli farktır. Tonik nöbetler ve spazmlar arasındaki benzerlikler bu iki nöbet tipinin benzer mekanizmalarla ve beynin aynı bölgesinden kaynaklandığını düşündürmektedir (22).

2.6. EEG BULGULARI

2.6.1. *İnteriktal Bulgular*

West sendromunun karakteristik EEG bulgusu olan hipsartimi 1952 yılında Gibbs & Gibbs tarafından adlandırılmış ve aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

'...rastgele yüksek voltajlı yavaş dalgalar ve dikenler. Bu dikenler anlık olarak hem süre hem de yer olarak değişkenlik gösterir. Başlangıçta fokal olarak görülürken birkaç saniye sonra multifokal olabilir. Bazen diken boşalımın generalize olur ancak asla petit mal

veya petit mal varyantı bir nöbet tipi ile karışacak şekilde ritmik, tekrarlayıcı ve organize bir örüntü izlenmez. Anormallik neredeyse devamlıdır ve çoğu olguda uykuda olduğu kadar uyanıklık kayıtlarında da net olarak saptanabilir.’ (14)

Yapılan çalışmalarda bu prototipik bulgunun infantil spazmlı hastaların % 7-75’inde görüldüğü bildirilmiştir (14). Diğer hastaların bir çoğunda bu bulgunun varyasyonları veya modifikasyonları görülmüştür. Hrachovy ve arkadaşlarının 64 infantil spazmlı hastaya yaptıkları 24 saatlik video EEG mönitörizasyonunda bu örüntünün 5 farklı varyasyon veya modifikasyonu tanımlanmıştır (35):

1. Artmış interhemisferik senkronizasyonlu hipsaritmi: Bu varyantta multifokal diken ve keskin dalga aktivitesi ve diffüz asenkron yavaş dalga aktivitesi ileri derecede interhemisferik senkroni veya simetri gösteren aktivite ile yer değiştirir veya iç içe girer. Bu örüntü sürekli olmak zorunda değildir ve kayıtlar bazen senkronize aktiviteyi gösterirken bazen de klasik hipsaritmi ile uyumlu olabilir. Hastalığın aylar veya yıllar boyunca sürmesi durumunda değişik derecelerde zemin aktivitesi senkronizasyonu görülebilir. Bu durum özellikle Lennox-Gastaut Sendromu’na ilerleyen hastalarda görülebilmektedir (14).

2. Asimetrik hipsaritmi: Bu örüntü hemihipsaritmi veya unilateral hipsaritmi olarak da adlandırılmıştır ve hemisferler arası asimetrik hipsaritmi görünümü ile karakterizedir. Asimetrik hipsaritmi daima beyin yapısal anomalileri ile ilişkilidir (14).

3. Hipsaritmi tablosu ile birlikte anormal boşalımın kaynaklandığı sabit bir fokus varlığı: Bu varyantta farklı bir fokustan kaynaklanan diken veya keskin dalgalar tipik hipsaritmi zemininde üst üste binmişlerdir. Bazı vakalarda fokal boşalım görülebilir. Hipsaritmi tablosunun spontan veya tedavi ile ortadan kaybolması sonrasında da görülmeye devam edebilir (14).

4. Voltaj düşüklüğü epizodları ile birlikte olan hipsaritmi: Bu varyant generalize, bölgesel ya da lokalize voltaj düşüklüğü epizodları ile giden hipsaritmi tablosu ile karakterizedir. Epizodlar tipik olarak 2-10 saniye sürer ve çoğunlukla nonrapid eye movement (NREM) uykusu boyunca görülürler. Bununla birlikte düşük voltajlı epizodlar uyanıklık ve yavaş dalga uykusu boyunca görülebilirler ve bu durumda

görünüm birst-supresyon olarak adlandırılır. Düşük voltaj epizodları infantil spazmla ilişkili iktal bulgulardan biri olarak da görülebilir (14).

5. Küçük diken veya keskin dalga aktiviteli hipsaritmi: Nadir görülen bir varyanttır. Yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi ile küçük diken veya keskin dalga aktivitesi görülür (14).

Alva-Moncayo ve arkadaşları 100 olgu ile yaptıkları bir çalışmada bu sınıflamayı doğrulamışlar ve sıklıkları hakkında bilgi vermişlerdir (14). Bu çalışmaya göre artmış interhemisferik senkronizasyonlu hipsaritmi en sık görülen tip olup görülme oranı %35'tir. Bunu %26 ile hipsaritmi tablosu ile birlikte anormal boşalımların kaynaklandığı sabit bir fokus varlığı izler. Asimetrik hipsaritmi %12, düşük voltaj epizodları ile birlikte olan hipsaritmi %11 ve küçük diken ve keskin dalga aktiviteli hipsaritmi %7 oranında görülmektedir.

Bu varyasyonlara ek olarak gün boyunca uyku durumu ile ilişkili olarak hipsaritmi örüntüsünde geçiş değişiklikleri görülebilir (14). NREM uykusu boyunca zemin aktivitesinin voltajı tipik olarak artar. Multifokal diken ve keskin dalga aktivitesinde gruplaşmaya eğilim vardır (23,35,101).

Voltaj düşüklüğü veya elektrodecremental epizodlar sıklıkla NREM uykusu boyunca görülür. Diğer yandan hipsaritmi tablosu genellikle rapid eye movement (REM) uykusunda azalır ve tamamen kaybolur (23). Hipsaritmi aktivitesinin geçici olarak kaybolması uykudan uyanma sırasında görülür ve bu normalizasyon süresi 1-2 saniyeden dakikalara kadar uzayabilir. Hipsaritmi tablosu spazm kümeleri süresince kaybolabilir (35).

Yaş arttıkça hipsaritmi tablosunun kaybolduğu görülmektedir. Livingston ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipsaritmi tablosunun 5 yaşında hastaların %94'ünde ve 7 yaşında %100'ünde kaybolduğunu bildirmişlerdir (14). Nadiren de olsa hipsaritmi daha büyük çocuklarda görülebilir, fakat bu hastaların gelişimsel düzeyleri genellikle 1-2 yaşın altındadır.

Hipsaritmi kaybolduğunda ortaya çıkan örüntüler; diffüz yavaşlama, fokal veya multifokal diken ve keskin dalgalar, monoritmik zemin aktivitesi, fokal yavaşlama, asimetrik zemin aktivitesi, yavaş diken dalga aktivitesi ve diffüz yüksek voltajlı hızlı

aktivitedir. Bu örüntüler kombinasyonlar şeklinde de görülebilir. Ve nadiren de olsa EEG normal olabilir (14).

İnfanıl spazmlı hastalarda hipsaritmi ve onun varyantları sık olarak görölse de başka interiktal örüntüler de karşımıza çıkabilir. Bunlar fokal veya multifokal diken ve keskin dalgalar, anormal yavaş veya hızlı ritim, diffüz yavaşlama, fokal yavaşlama, fokal baskılanma, paroksismal yavaş veya hızlı börtler, bir yavaş diken ve dalga örüntüsü veya sürekli uyku içcikleridir. Bu örüntüler tek başına veya kombinasyonlar halinde görülebilir. Nadiren EEG normal de olabilir (14).

2.6.2. İktal Bulgular

Kellaway ve arkadaşları 24 infanıl spazmlı hasta ile yaptıkları 24 saatlik video EEG monitörizasyonunda 11 farklı iktal bulgu tanımlamıştır (84):

1. Voltaj düşüklüğü periyodunu takiben yüksek voltajlı, frontal dominant, generalize yavaş dalga
2. Generalize keskin ve yavaş dalga kompleksi
3. Voltaj düşüklüğü periyodunu izleyen generalize keskin ve yavaş dalga kompleksi
4. Sadece voltaj düşüklüğü periyodu
5. Geçici generalize yavaşlama
6. Hızlı zemin aktivitesi ile üst üste binmiş voltaj düşüklüğü
7. Hızlı zemin aktivitesi ile üst üste binmiş voltaj düşüklüğü periyodunu izleyen geçici generalize yavaş dalga
8. Ritmik yavaş zemin aktivitesi ile birlikte voltaj düşüklüğü periyodu
9. Sadece hızlı zemin aktivitesi
10. Hızlı zemin aktivitesi ile üst üste binmiş voltaj düşüklüğü periyodunu izleyen diken ve yavaş dalga kompleksi
11. Ritmik yavaş aktiviteyi izleyen hızlı aktivite ile üst üste binmiş voltaj düşüklüğü periyodu.

Bunlar arasında en sık görülen örüntü voltaj düşüklüğü epizodudur (elektrodecremental epizod). İktal dönem 0.5-106 saniye arasında sürebilir. Daha uzun süreli epizodlar arrest fenomeni ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte spesifik iktal

EEG örüntüleri ile spazmların tipi arasında ilişki saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda bildirilen klinik spazmların yokluğunda da generalize voltaj düşüklüğü epizodlarının görülebilmesi daha sonraki araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (3,34,88,102-112)

Haga ve arkadaşları tarafından yapılan 42 hastalık video-EEG monitörizasyonu çalışmasında iktal EEG örüntüsü ile etiyoloji, sonraki nöbet kontrolü veya gelişimsel prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (89,106,107). Ancak sadece asimetrik iktal örüntünün fokal veya tek taraflı beyin lezyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (105,113). En sık olarak lezyon tarafında yüksek amplitüdlü hızlı aktivite ve/veya daha belirgin voltaj düşüklüğü görüldüğü not edilmiştir. Asimetrik iktal örüntüsü olan hastalarda sıklıkla asimetrik spazmlar meydana gelir.

2.7. KRANİYAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Nöroradyolojik incelemeler tedavi kararını etkileyebileceğinden dolayı infantil spazmlı tüm hastalara yapılmalıdır (2,65,68,114).

BBT ile serebral atrofi, ventriküler genişleme ve ensefalomalazi gösterilebilir. Ancak infantil spazmlı hastalarda MRG'nin sensitivitesinin daha yüksek olması dolayısıyla BBT'nin yeri sınırlıdır (2).

MRG infantil spazmlı tüm hastalara önerilmektedir (2). Bir yaşın altındaki çocuklarda immatür miyelinizasyon tablosundan dolayı özel MR sekansları gerekmektedir. Görüntüler yüksek çözünürlüklü koronal ve aksiyal T2 ağırlıklı sekanslar ve sagittal, aksiyal ve koronal T1 ağırlıklı sekansları içermelidir (115). İdeal olanı MRG'nin tedaviye başlamadan önce çekilmesidir. Çünkü ACTH tedavisi geçici anormalliklere neden olabilir ve bu değişiklikler yanlış olarak beyin atrofisi gibi değerlendirilebilir. Yine vigabatrin tedavisinin de T2 sekansında değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir (2). Başlangıçtaki MRG normal olsa bile eğer nöbetler devam ediyorsa kortikal displazi saptamak için altı ay sonra ve miyelinizasyon tamamlandığında, yani 24-30 aylıkken MRG'nin tekrarlanması önerilmektedir (83). MRG serebral malformasyonları, serebral atrofiyi, miyelinizasyonda gecikmeyi ve BBT'de görülemeyen diğer fokal lezyonları saptayabilir (68). Aynı zamanda motor fonksiyonlardaki prognozla ilgili bilgi sağlayabildiği belirtilmektedir. Normal MRG

bulguları olan hastalar lezyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında prognozla ilgili daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (116).

MRG ile gösterilemeyen displazi alanları PET görüntülerinde hipometabolizma alanları olarak saptanabilir. Bu alanlardaki anormallik ve yaygınlığı hipometabolik zonda elektrokortikografi ile yavaş dalga aktivitesinin gösterilmesiyle tespit edilmektedir (27,67).

West sendromu tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi de SPECT'tir. Fokal kan akımının değerlendirilmesi için kullanılan SPECT'te saptanan hipoperfüze alanların, spesifik nöropsikolojik defisitlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (117).

2.8. METABOLİK VE GENETİK İNCELEME

Klinik bulgular, EEG ve MRG ile hastaların yaklaşık %50-70'inde etyolojik tanının saptanabileceği bildirilmektedir. Bu aşamada etiyolojik neden bulunamamış olanlarda metabolik ve genetik testler yardımcı olabilir. Bu testler ile vakaların %10-15'inde de etiyoloji saptanabilir (2,83). Bunun için kullanılan testler idrar organik asitlerini, kan amonyak, laktat düzeyi ve kan amino asitlerini, biyotinidaz aktivitesini ve BOS'ta nöroransmitterler, laktik asit, amino asitler, folat metabolitleri, glukoz ve glisini, genetik inceleme olarak da kromozomal çalışmaları içermektedir. Ayrıca intravenöz 100 mg pridoksin verilmesiyle de pridoksine bağımlı nöbetler tespit edilebilir (2).

Genetik testlerdeki gelişmeler hem etiyoloji hem de bozukluğun mekanizmasını anlamaya katkıda bulunmuştur. Etiyolojisi tanımlanmamış 44 infantil spazmlı hastayı içeren bir çalışmada tüm ekson dizilemenin genetik varyasyonları saptamada daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda STXBP1, CASK, ALG13, PNPO ve ADSL mutasyonları saptanmıştır. Bu çalışma infantil spazmın genetik olarak heterojen olduğunu ve de novo mutasyonların da önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir (118).

Yeni tanı almış 251 infantil spazmlı hastayı içeren bir çalışmada en fazla katkı sağlayan genetik testin epilepsi gen paneli olduğu bildirilmiştir. Testin yapıldığı hastaların %31'inde etyolojik tanı sağlamıştır. Ancak bu test vakaların sadece <25'ine uygulanmıştır (83).

2.9. AYIRICI TANI

İnfanıl spazmın epileptik ve epileptik olmayan durumlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda infanıl kolik, sandifer sendromu, hiperekpleksia, nefes tutma nöbeti, erken süt çocuğu selim myoklonusu, selim neonatal uyku myoklonusu sayılabilir (87).

Benign infanıl miyoklonik epilepside tekrarlayan jerkler görülür. Buradaki nöbetler spazmlardan çok daha kısa sürelidir. Birinci veya ikinci yaşta başlar. Genellikle ailede epilepsi öyküsü vardır. EEG’de erken uyku döneminde generalize kısa diken dalga bulgusu görülür. Nöbetler tedaviye yanıtlıdır ve psikomotor gelişim normaldir. Ancak tedaviye geç başlanan hastalarda mental gelişim bozulabilir (1,12,18).

Ağır infanıl miyoklonik epilepsi süt çocukluğu döneminde ateşli veya ateşsiz generalize veya unilateral klonik konvülsiyonlarla başlar. Bir yaşından sonra dirençli miyokloniler, atipik absans, parsiyel nöbetler, gelişimsel gecikme ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ile seyreder. Genellikle 2-9.aylarda başlar. EEG’de kısa börtstler halinde diken dalgalar görülür. Nöbetler tedaviye dirençlidir. İki yaşından sonra psikomotor gelişimde duraklama, ataksi ve piramidal bulgular görülür (1,12,18).

Erken infanıl benign miyoklonusta ise kümeler şeklinde gövde ve ekstremitelerin tonik veya miyoklonik hareketleri gözlenir. Bu hastaların nörolojik muayeneleri ve psikomotor gelişimleri normaldir. EEG’de patoloji saptanmaz (1,18).

Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde bazı epileptik sendromları infanıl spazmdan ayırmak güç olabilir. Farklı yaşlarda farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan ancak ortak patofizyolojik temele dayanan bu sendromlar erken infanıl epileptik ensefalopati (EİEE), erken miyoklonik ensefalopati (EME) ve Lennox-Gastaut sendromudur.

Yaşamın ilk birkaç ayında gelişen epileptik spazmlar, EEG’de börtst-supresyon örüntüsü ve gelişim geriliği tablosu erken infanıl epileptik ensefalopati olarak tanımlanmıştır. Bu sendromun mortalitesi yüksektir. Hastalar genellikle süt çocukluğu döneminde kaybedilirler (119). Erken infanıl epileptik ensefalopati ile infanıl spazm arasındaki en önemli fark EİEE’de uyku ve uyanıklıkta sürekli börtst-supresyon örüntüsünün olması, infanıl spazmda ise hipsaritminin gözlenmesidir. Ancak hipsaritmi de börtst-supresyon örüntüsünün bir varyantıdır. Bu nedenle yaş ve klinik hikaye ayırıcı

tanıda çok önemlidir. EİEE’de spazmlar hem uyku hem de uyanıklıkta olurken infantil spazmda çoğunlukla uyanıkken olur (120,121).

Etiyolojisinde en sık ağır hipoksi ve serebral disgeneneziler saptanır. Vakaların çoğu 4-5. aylarda West sendromuna dönüşür.

Erken miyoklonik ensefalopati (EME) erken sütçocukluğu döneminde başlayan fokal ve/veya multifokal miyokloniler ile karakterizedir. Genellikle ilk 3 ayda başlamakla birlikte doğumdan birkaç saat sonra da başlayabilmektedir. EME’nin ileri dönemlerinde epileptik spazmlar da görülebilir. EEG’de görülen bōrst-supresyon örüntüsü EİEE hastalarındakine göre daha kısa sürelidir. Etiyolojisinde sıklıkla metabolik hastalıklar yer alır. Şiddetli nörolojik bozulma, mental retardasyon ve yüksek mortalite ile seyreden bir ensefalopatidir (119).

LGS çocukluk çağının ciddi epileptik sendromlarından. Tipik olarak nöbetler tonik, atonik ve atipik absans şeklinde görülür. Bunun yanında miyoklonik, generalize tonik-klonik ve fokal nöbetler de görülebilir. EEG’de uyku ve uyanıklıkta <2.5 Hz generalize yavaş diken dalga boşalmaları görülmektedir. Ayrıca uyku sırasında görülen 10-20 Hz. ritmik hızlı dikenler karakteristiktir. Hastalarda mental retardasyon veya öğrenme güçlükleri bulunmaktadır. Nöbet kontrolü ve kognitif fonksiyonlar açısından prognoz kötüdür (122). İnfantil spazmlı hastaların bir kısmı LGS’ye dönüşür. Bunlar LGS’li hastaların %20’sini oluşturur (123).

2.10.TEDAVİ

İnfantil spazm tedavisi 2004 ve 2012 yıllarında Amerikan Nöroloji Akademisi, 2010’da Birleşik Milletler konsensus raporu ve 2013’te cochrane’de sistemik derleme olarak değerlendirilmiştir (2,124-126). Çalışmalardaki en büyük problem vakaların tanımlanmasında ve sonuçların ölçümünde bir standardizasyonun olmamasıydı. Ayrıca bazı klinisyenler kontrol grubunu tedavisiz bırakmak istemiyorlardı. Çünkü tedavide gecikmenin kötü prognoza neden olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak mekanizma, en ideal ilaç, doz ve tedavi süresi ile ilgili sorular devam etmektedir.

West sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır:

2.10.1. ACTH

1958 yılında Sorel ve Dusaucy-Bauloye tarafından adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi ile bu hastalarda spazmların gerilediği ve EEG'deki hipsaritmi tablosunun kısmen veya tamamen düzeldiği gösterilmiş ve bu gelişme infantil spazm tedavisinde önemli bir basamak olarak yerini almıştır (127).

Kan-beyin bariyerinin göreceli geçirgen olduğu ACTH'nın etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Stafstrom ve arkadaşlarına göre traktus solitariustaki nukleus ve hipotalamustaki arcuat nukleusta bulunan pro-opiomelanocortin pozitif nöronlar yardımıyla beyne geçerek etkisini oluşturmaktadır (128). Aynı zamanda ACTH, periferde nörosteroid üretimini arttırarak da antikonvülzan etki gösterebilmektedir. Bir diğer hipotez de ACTH'nın deoksikortikosteroid sentezini arttırması ile ilgilidir. Deoksikortikosteroidler bir nörosteroid olan allotetrahidrodeoksikortikosterona dönüşür. Bu dönüşüm de güçlü bir antikonvülzan olan GABA oluşumunda modülatördür (13).

Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nöroloji Topluluğu infantil spazm için ACTH kullanımını önermektedir. Birleşik Devletler haricinde sentetik ACTH sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak sentetik ve doğal ACTH'yı karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır (2). Randomize kontrollü çalışmalarda doğal veya sentetik ACTH'nın klinik spazmlar ve EEG'deki hipsaritmi bulgusu üzerindeki yanıtı %42-87 arasında değişmektedir. Bu farklılık MC2R ve MC4R genlerindeki polimorfizm ve ACTH duyarlılığındaki değişkenlik arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır (129,130).

Baram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek doz (150 IU/m²/gün, iki dozda) doğal ACTH kısa süreli (2 hafta) uygulanmış, bunu takiben sabahları 3 gün 30 IU/m², 3 gün 15 IU/m² ve sonra 6 gün boyunca her sabah 10 IU/m² verilmiştir. Vakaların %87'sinde hem klinik spazmlarda hem de EEG bulgularında düzelme bildirilmiştir (131). Bu rejimde doğal ACTH, 2 mg/kg/gün prednizona karşı üstün bulunmuştur. Lux ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı bir çalışmada EEG'deki hipsaritmi bulgusunun düzelmesine bakılmaksızın klinik olarak spazmların kesilmesi değerlendirilmiş ve günlük 20 IU sentetik ACTH verilen hastaların %76'sının spazmlarının kesildiği bildirilmiştir. Yüksek doz prednizolon (40-60 mg/gün) ile de benzer oranda yanıt gözlenmiştir (132). Tuberoz sklerozisli hastaların çıkarıldığı kohort

çalışmalarında kriptojenik hastalarda klinik spazmların kesilmesinde ve diğer sonuçlarda hormonal tedavinin (sentetik ACTH veya prednizolon) vigabatrine üstün olduğu gösterilmiştir (2). Baram ve Lux'un yaptığı iki çalışmada iki hafta sonunda majör bir yan etki gözlenmeden hastaların %76-87'sinde klinik yanıt bildirilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler iritabilite ve iştah artışı idi (131,132).

Hrachovy ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada yüksek doz ve düşük doz doğal ACTH tedavisini karşılaştırmışlardır. Yüksek doz protokolünde 3 hafta boyunca 150 IU/m²/gün, 2 hafta 80 IU/m²/gün, 3 hafta 80 IU/m² gün aşırı ve sonraki 1 hafta 50 IU/m² gün aşırı ACTH; düşük doz protokolünde ise 2 hafta 20IU/gün, eğer cevap yoksa sonraki 4 hafta 30 IU/gün ACTH uygulanmış. Bu iki grupta spazmların kesilmesi ve EEG yanıtları değerlendirilmiş. Etkinlik açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde yüksek doz ACTH alan grupta artmış hipertansiyon oranı dışında her iki grubun benzer olduğu görülmüştür (133). 2002 yılında Ito ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da düşük doz tedavinin yüksek doz kadar etkili olduğu gösterilmiştir (134).

Sentetik formda yan etkiler daha sık görülmektedir. Bunlar ağırlık ve kan basıncı değişiklikleri, infeksiyonlar, hiperglisemi, elektrolit anormallikleri, cushingoid görünüm, yeni gelişen nöbet tipleri, uyku ve davranış problemleri, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı kemik kırıkları, damariçi koagülasyona bağlı ciltte raş ve ölümdür (9).

İnfantil Spazm Çalışma Grubu (Infantile Spasms Working Group) ACTH'nın infantil spazm tedavisinde ilk seçenek olması konusunda görüş birliği oluşturdu. En uygun doz ve tedavi süresi ile ilgili yeterince kanıt bulunmamakla birlikte kısa sürenin daha uygun olacağı düşünülmektedir (2).

2.10.2. Kortikosteroidler

İnfantil spazmlı hastalarda kortikosteroid tedavisi ile ilgili 1958-2002 yılları arasında toplam 24 çalışma ve vaka bildirimi yapılmıştır. En sık kullanılan steroid prednizondur (14). Prednizonun dozu 1-8 mg/kg/gün ve tedavi süresi 2-32 hafta arasında değişmektedir. İki kontrollü randomize çalışmada 2 mg/kg/gün prednizon 2-6 hafta süreyle kullanılmış. Baram ve arkadaşlarının çalışmasında 2 hafta tedavi alan

hastaların %29'unda spazmlar kesilirken, Hrachovy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 hafta tedavi alanların %33'ünde spazmların kesildiği görülmüştür (2).

2004 yılında Lux ve arkadaşlarının çalışmasında ise yüksek doz prednizolon tedavisinin spazmların kesilmesinde klinik olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalara 2 hafta 40 mg/gün oral prednizolon verilmiş ve %70'inde klinik cevap görülmüştür. Tuberoz sklerozisli hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. En sık gözlenen yan etkiler irritabilite ve iştah artışı olarak bildirilmiştir. İki hastada artmış kan basıncı nedeni ile diüretik kullanılmıştır (132).

Bir çalışmada yüksek doz oral prednizolon (40-60 mg/gün) verilen 15 hasta ile ACTH almış olan 15 hasta karşılaştırılmış ve spazmların tedavisinde benzer etkinlik gösterilmiştir (135). Ancak yüksek doz ACTH (150 IU/m² günde 2 kez) ve prednizonu (1mg/kg günde iki kez) karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada ACTH alan hastalarda daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada ACTH alan 15 hastanın 13'ünde EEG'lerinde ve klinik olarak cevap alınırken, prednizon verilen 14 hastanın 4 tanesinde yanıt alınmıştır (131).

İnfanıl spazmlı hastalarda kortikosteroide bağlı yan etkiler ACTH'ya bağlı yan etkiler ile benzerlik göstermektedir (2).

İnfanıl Spazm Çalışma Grubu (Infantile Spasms Working Group)'nda oral steroidlerin infanıl spazmın tedavisinde ilk seçenek olup olmaması veya çeşidi, dozu ve tedavi süresiyle ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır (2).

2.10.3. Vigabatrin

Gamma-aminobutirikasit (GABA) analogu olan vigabatrin, GABA transaminaz enzimini inhibe ederek GABA seviyesini artırır ve bu şekilde antiepileptik etki gösterir. Vigabatrin alımından 2 saat sonra GABA konsantrasyonu artmaya başlar ve 6-8 saat kadar artmaya devam eder (136).

İnfanıl spazm tedavisinde vigabatrin Avrupa'da 1990'lardan beri kullanılırken Amerika'da Ağustos 2009'da onay almıştır (137). Avrupa'da tuberoz sklerozise veya diğer nedenlere sekonder semptomatik grupta ve kriptojenik grupta ilk seçenek olarak görülmektedir (138). Amerika'da ise tuberoz sklerozise bağlı infanıl spazmda ilk

seçenek, diğerk nedenlere bağlı semptomatik grupta veya kriptojenik grupta ise ikinci veya unc seçenek olarak tercih edilmektedir (139).

Aicardi ve arkadaşları infantil spazmlı 190 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve ortalama günde 99 mg vigabatrin tedavisiyle hastaların %68'inde 4 günde spazmların kaybolduğunu bildirmiştir (140). Elterman ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir çalışmada düşük doz (18-36 mg/kg/gün) ile yüksek doz (100-148 mg/kg/gün) vigabatrinin etkileri karşılaştırılmış. Çalışmaya alınan 142 hastadan düşük doz vigabatrin verilen 75 hastanın 8'inde, yüksek doz verilen 67 hastanın ise 24'ünde spazmların tam kontrolü sağlanmıştır. Tedavi başlangıcından 2 hafta sonra klinik yanıt belirgin olarak artmış ve 3 aylık takipte %65'e ulaşmıştır. Anlamlı seviyedeki erken klinik yanıt özellikle yüksek doz vigabatrin uygulanan ve tuberoz sklerozise sekonder infantil spazm geliştiren hastalarda saptanmıştır (141).

Başlangıç dozu 50 mg/kg/gün'dür ve iyi tolere edildiğinde 150 mg/kg/gün'e kadar arttırılabilir (2). Vigabatrin ocuklarda genellikle iyi tolere edilir. GABA seviyesinde artışa bağlı olarak hipotoni, somnolans ve insomnia gibi yan etkiler görülebilir (142). İlacın kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi görme alanı daralmasıdır. Birçok araştırmacı görme alanının dikkatli ve sıkı kontrolü altında kısa süreli kullanımını önermektedir. Ancak süt çocuklarında bu muayene hiç de kolay olmamaktadır. Eş merkezli periferik görme alanı defektleri ve her iki gözde periferik vizyon kaybı ile birlikte retinopati vigabatrin kullanımına bağlı başlıca kalıcı yan etki olarak sayılabilir. Literatürde vigabatrin kullanımına bağlı eş merkezli görme alanı defektleri %10-40 oranında bildirilmektedir. Bu nedenle tam bir oftalmik değerlendirme vigabatrin kullanırken üç ayda bir, tedavi kesildikten sonra da 3-6 ayda bir yapılmalıdır (125,143).

Vigabatrin aynı zamanda MRG'de değişikliklere neden olabilmektedir. 2009 yılında yayınlanmış bir çalışmada vigabatrin ile tedavi edilen 22 hastanın 7'sinde MRG anormallikleri tanımlanmıştır. Bu anormallikler geri dönüşümlü T2 ağırlıklı hiperintensite ve talamus, globus pallidus, dentat nukleus, beyin sapı ve korpus kallozumda difüzyon kısıtlamasıdır (144).

2.10.4. Valproik Asit (VPA)

Kimyasal adı di-N-propylacetate,2-propylpentonoate olan VPA'nın tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte, süksinat semialdehit dehidrogenaz, GABA transaminaz ve alfa ketoglutarat dehidrogenazı inhibe ettiği ve böylelikle GABA düzeyini arttırdığı bildirilmektedir (145,146).

İnfantil spazm tedavisinde VPA 20-300 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır (13). Chandra ve arkadaşlarının çalışmasında tek başına 30 mg/kg/gün VPA ile 91 infantil spazmlı çocuktan 36'sında spazmlarda kesilme veya %80'den fazla azalma bildirilmiştir (147). Pavone ve arkadaşları 20 mg/kg/gün VPA verdikleri 18 hastanın 4'ünde çok iyi sonuçlar elde ederken 8 tanesinde de %50'den fazla azalma tespit etmişlerdir. Buna karşılık 6 hastada cevap alınamamıştır (13). 1991'de Prats ve arkadaşları 100-300 mg/kg/gün gibi çok yüksek dozlarda VPA kullanmış ve 3 hafta sonunda spazmların kesilme oranını %79 olarak bildirmişlerdir (148). Ancak yüksek doz VPA kullanımında trombositopeni, uyuklama ve kusma gibi yan etkiler görülmüştür. Literatürde ciddi hepatotoksisite ve pankreatit gibi yan etkiler de bildirilmektedir (149,150).

2.10.5. Piridoksin Fosfat (B6 vitamini)

Piridoksin fosfat bazı aminoasitlerin dekarboksilasyonunda görev almaktadır. İnhibitör mediatör olan GABA, santral sinir sistemindeki nöronlarda glutamik asidin dekarboksilasyonu sonucu oluşmaktadır. Piridoksin fosfat eksikliğinde GABA oluşumunda sorun olacağından konvülziyonlar görülebilmektedir (151).

İnfantil spazmlı hastalarda öykü, muayene ve kraniyal görüntüleme sonucunda etiyolojik tanı belirlenemezse 100 mg intravenöz piridoksin uygulanmalıdır (152). Uygulama sonrasında EEG'de düzelme meydana gelmesi durumunda piridoksin bağımlılığı akla gelmelidir. Pietz ve arkadaşları piridoksin bağımlılığı olmayan bazı hastalarda da uzun dönem yüksek doz oral piridoksin kullanımının tedavide etkili olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada 100-300 mg/kg/gün piridoksin fosfat tedavisi ile %29.4 oranında spazmlarda kesilme bildirilmiştir (153). Ohtsuka ve arkadaşları 30-400 mg/gün dozunda kullanarak bu oranı %12 olarak bildirmişlerdir (154). Ito ve arkadaşları ise 30-60 mg/kg/gün VPA ile 20-50 mg/kg/gün piridoksin fosfatı birlikte kullanmış ve %75 oranında tam cevap bildirmişlerdir (151). Piridoksin ile yanıt

alınamayan vakalarda piridoksal fosfatın kullanılabileceği de belirtilmektedir. (155,156).

Literatürde yüksek doz B6 vitamini tedavisi ile gastrointestinal semptomlar ve karaciğer disfonksiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir. Ancak bunlar doz azaltılması veya ilacın kesilmesi durumunda geri dönüşümlüdür (153).

2.10.6. Benzodiazepinler

İnfanıl spazmın tedavisinde kullanılmış olan bir diğer ilaç grubu da benzodiazepinlerdir. Kombine tedavide benzodiazepinlerin kullanıldığı 24 vakalık bir çalışmada spazmlarda azalma/kesilme %45.8, relaps oranı ise %18.2 olarak bulunmuştur. Tedavi tamamlandığında hastaların %83.4'ünde psikomotor gerilik olduğu saptanmıştır. Bu tedavinin ACTH veya vigabatrine intoleransı olan veya yan etkilerinden dolayı kullanılamayan hastalarda denenebileceği bildirilmiştir (9).

2.10.7. Zonisamid

İnfanıl spazm tedavisinde kullanılabileceği bildirilen bir diğer ilaç da zonisamiddir. Doz aralığı 4-22 mg/kg/gün'dür. Daha çok Japonya'da kullanılmıştır. Anoreksi, gastrointestinal semptomlar ve lökopeni gibi yan etkiler bildirilmiştir. Tedavi sırasında beyaz küre sayısı izlenmelidir (9). Literatürde cevap oranı %20-38 olarak bildirilmiştir (157).

2.10.8. Lamotrijin

Lamotrijin için önerilen doz 6-10 mg/kg/gün'dür. İlacın nadir olmayan yan etkilerinden kaçınmak için doz yavaş yavaş arttırılmalı ve minimum tedavi edici doza iki ayda ulaşılmalıdır. Ancak bu süre infanıl spazm hastaları için oldukça uzundur (132).

2.10.9. Topiramet

Geniş spektrumlu bir antiepileptik olan topiramet da West sendromunun tedavisinde denenmiş olan ilaçlardandır. Ancak ACTH ile karşılaştırılan çalışmalarda

ACTH'ya göre etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir (13). Peltzer ve arkadaşlarının çalışmasında 14 hastadan 4 tanesinde (%21) cevap alınmıştır (158). Topiramet tedavisi Hosain ve arkadaşları tarafından da denenmiştir. Başlangıç dozu olarak 3 mg/kg/gün verilmiş ve 27 mg/kg/gün'e kadar arttırılmıştır. 15 hastanın 3'ünde spazmlar kesilmiş, 5'inde %50'den fazla azalma, 3'ünde %25 azalma görülürken 4 hastada tedaviye yanıt alınamamış (159). Yan etkileri arasında somnolans, sedasyon, iştah kaybı ve terlemede azalma sayılabilir (9).

2.10.10. Rapamisin

Raffo ve arkadaşları bir mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü olan rapamisini ACTH tedavisine dirençli sıçanlarda denemiş ve nöbet kontrolünde iyi sonuçlar bildirmiştir (160).

2.10.11. İntravenöz İmmunglobulin (IVIG)

İntravenöz immunglobulin medikal tedaviye dirençli vakalarda bir diğeri tedavi seçeneğidir. Otoimmün patogenezi düşünülerek denenmiş ve literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Echenne ve arkadaşları 400 mg/kg dozunda IVIG'i 6 hafta boyunca haftada 5 gün uygulamış ve 23 West sendromlu hastanın 3 tanesinde nöbetlerde kısmi azalma saptamıştır (161). Ariizumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 6 kriptojenik West sendromlu hastanın tümünde, 5 semptomatik West sendromlu hastanın ise 1 tanesinde yanıt alınmıştır (162).

2.10.12. Tiroksin Salgılatıcı Hormon (TRH)

Hipotalamusta nörotransmitter fonksiyonunu arttırdığı düşünülen TRH, Matsumoto ve arkadaşları tarafından denenmiş ancak diğeri tedavilere üstünlük sağlamaması ve maliyeti nedeni ile kullanıma girmemiştir (163).

2.10.13. Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet yüksek oranda yağ ve sınırlı karbonhidrat esasına dayanır. Yağ/karbonhidrat oranı 3:1 ve yağ/protein oranı 4:1'dir. Bu diyetin bir versiyonunda yağ kaynağı olarak orta zincirli trigliseridler kullanılmaktadır. Bu diyetin beyinde GABA sentezini ve enerji kullanımını arttırarak etki ettiğii düşünülmektedir (2). İlaç

tedavisine dirençli epilepsilerde farmakolojik tedaviye yardımcı olarak denenebilir. Ancak piruvat karboksilaz eksikliği ve yağ asidi oksidasyon bozukluğunda kontrendikedir. Organik asidemilerde ve karnitin eksikliğinde de önerilmemektedir. Ayrıca mitokondriyal hastalıklarda da dikkatli bir şekilde kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (164).

Bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler, böbrek taşları ve karaciğer yağlanması ketojenik diyetin komplikasyonları arasında sayılabilir (2).

İnfanıl spazm tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılması ile ilgili güvenlik ve etkinliği açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak ACTH ve vigabatrin gibi ilk seçenek ilaçlarla başarısız olduğunda veya bu ilaçların uygun olmadığı düşünülen hastalarda alternatif olarak düşünülebilir. İnfantil Spazm Çalışma Grubu da ketojenik diyeti ikinci basamak tedaviler arasında kabul etmektedir (2).

2.10.14. Cerrahi Tedavi

İnfanıl spazmlı hastalarda fokal beyin rezeksiyonundan sonra spazmları kesilen bir alt grup gittikçe büyümektedir. Bu rezeksiyonlar tümör ve kist gibi anatomik olmayan lezyonlara uygulanmıştır. Ayrıca EEG, BBT, MRG veya PET görüntülerinde fokal kortikal anormallikler olan hastalara da fokal kortikal rezeksiyon ve hemisferektomi uygulanmıştır (14). Chugai ve arkadaşları PET görüntülerinde fokal ya da lateralize hipometabolizma alanları (18 hasta) ve fokal hipermetabolizma alanları (5 hasta) olan, ilaç tedavisine dirençli 23 hastayı değerlendirmişler. Bunların 9'unda BBT/MRG'de de anormallik saptanmış. Tüm hastalardaki fokal EEG bulgularının PET görüntülerinde tanımlanan fokal alanlara karşılık geldiği gösterilmiş. Olguların 15'ine fokal kortikal rezeksiyon ve 8'ine de hemisferektomi uygulanmış. Ortalama 28 aylık izlemde hastaların %64'ünün nöbetsiz olduğu bildirilmiş. Toplam 23 hastanın 22'sinde çıkarılan doku parçasının patolojik incelemesinde anormallik saptanmış ve en sık olan patolojinin de kortikal displazi olduğu gösterilmiştir (14). Literatürde daha küçük hasta grupları ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (165,166).

İnfanıl spazmlı hastalarda fokal rezeksiyon için kriterler; medikal tedaviye direnç, gelişimsel duraklama veya gerileme, görüntülemelerde yaygın beyin hasarına dair bir kanıtın olmaması, MRG/PET'te fokal anormalliklerin olması ve geri kalan

beyin bölümünün normal olması, metabolik veya dejeneratif hastalığa ait kanıtın olmaması ve rezeksiyon sonrası kabul edilemez bir eksikliğin oluşmayacak olması sayılabilir (2).

2.11.PROGNOZ

İnfanıl spazmlı hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktör altta yatan etiyolojidir. Genel olarak infanıl spazmlı hastaların çoğu mental retardasyon, kronik epilepsi gelişimi ve diğer nörogelişimsel bozukluklar açısından kötü prognoza sahiptir (2). Kivity ve arkadaşları erken etkin tedavi başlanan kriptojenik infanıl spazmlı 22 hastayı 6-21 yıl boyunca izlemiş ve hastaların tümünde normal kognitif gelişim olduğunu bildirmiştir. Yalnızca bir hastada daha sonra epilepsi geliştiği görülmüş (167). Altmış yedi çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede ortalama 31 ay izlenen infanıl spazmlı hastaların sadece %16'sında normal gelişim bildirilmiş, mortalite oranı ise %12 olarak saptanmıştır (14).

İnfanıl spazmlı hastaların izleminde %70-90'ında orta veya ciddi öğrenme güçlüğü geliştiği bildirilmiştir (2). Saemundsen ve arkadaşlarının çalışmasında infanıl spazmlı hastaların yaklaşık üçte biri otistik spektrum bozukluğu tanısı almıştır (168). Tuberoz sklerozisli hastalarda infanıl spazm gelişimi otistik spektrum bozukluğu için bir risk faktörü olarak görülmektedir (169,170).

İnfanıl spazm beşinci yıldan sonra durma eğilimindedir (2). Buna karşılık vakaların %50-70'inde diğer nöbet tipleri gelişebilir. İlaç dirençli vakaların %20-50'si Lennox-Gestaut Sendromu'na dönüşmektedir (13).

Kranial MR görüntülemesinin, tanısal değeriyle ilişkili olarak güçlü prognostik değeri vardır. MR görüntülemelerinde patoloji saptanmayan hastaların prognozu daha iyi bulunmuştur (116,171).

Japonya'da uzun süreli bir çalışmada (>20 yıl) infanıl spazmlı 259 hastadan 2'sinin öldüğü, yaşayan 257 hastanın %40'ının günlük veya haftalık nöbetlerinin olduğu, %25.2'sinin ise en az üç yıldır nöbetsiz izlendiği bildirilmiştir (13). Riikonen, Finlandiya'da yaptığı çalışmada 20-35 yıllık izlemde ölüm oranını %31 olarak saptamıştır (172,173). Trevathan ve arkadaşları ise Atlanta'da ölüm oranını 11 yaşına kadar %15, 25 yaşına kadar %35 olarak bulmuştur (17).

West sendromunda uzun dönem prognozla ilişkili faktörler (8):

- 1) Başlangıç yaşı
- 2) Altta yatan etyoloji
- 3) Fokal veya generalize olması
- 4) Tipik veya atipik (modifiye) hipsaritmi
- 5) Genetik faktörler
- 6) Spazmların özellikleri
- 7) Öncesinde veya eş zamanlı diğer nöbet tiplerinin olup olmaması
- 8) Öncesinde nörolojik problem veya gelişim geriliği olup olmaması
- 9) Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre
- 10) Tedaviye cevap

Arce-Portillo'ya göre istatistiksel anlamlı kötü prognostik faktörler; spazmların başlangıç yaşı (<4 ay) ve spazmlar başlamadan önce epileptik nöbetlerin ve psikomotor gelişim geriliğinin olmasıdır (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 1995- Aralık 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve West sendromu tanısı alan 203 olgu dahil edildi. Tanı; hastaların yaşları, ailelerin nöbeti tanımlaması ve/veya muayene sırasında nöbetin gözlenmesi ve EEG'de hipsaritmi bulgusunun varlığı ile konuldu. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada veriler dosya incelemesi yapılarak elde edildi.

Olguların cinsiyeti, doğum tarihi, doğum şekli (normal spontan doğum veya sezaryen), doğum ağırlığı, gestasyon haftası (term veya preterm), prenatal, perinatal ve postnatal öyküleri, ek tıbbi hastalık öyküsü, polikliniğe başvurma yaşı ve şikayeti, spazmların başlama yaşı ve şekli, spazmlara eşlik eden bulgu varlığı, spazmlar başlamadan önce nöbet geçirme öyküsü, psikomotor gelişim basamakları, soygeçmiş bilgileri, fizik ve nörolojik muayeneleri, laboratuvar bulguları, kraniyal görüntülemeleri ve izlem süreleri hasta değerlendirme formuna kaydedildi.

Prematüre bebeklerde 2 yaşına kadar düzeltilmiş yaş hesaplandı. Düzeltilmiş yaşı hesaplanmasında: “düzeltilmiş yaş=postnatal yaş-(40-gestasyon yaşı)” formülü kullanıldı.

Spazmların başlangıç yaşı açısından olgular 0-3 ay, 4-6 ay, 7-12 ay ve 12 ay sonrası olmak üzere 4 grupta toplandı. Spazm tipleri ise fleksör, ekstansör ve miks spazmlar olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre her hasta için hesaplanarak 0-15 gün, 16-30 gün, 31-60 gün, 61-90 gün ve 91 gün sonrası olmak üzere 5 alt gruba ayrıldı.

EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda bulunan Micromed 18 kanallı dijital video EEG aleti, uluslararası 18-20 elektrot sistemi ile çekildi. EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'ndaki öğretim üyeleri tarafından değerlendirildi. EEG bulguları hipsaritmi ve modifiye hipsaritmi olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların tanı anında, ilk

tedavi cevabının değerlendirilmesinde ve son poliklinik kontrolünden önce çekilen EEG sonuçları kaydedildi.

Laboratuvar incelemelerinden biyokimyasal incelemeler (serum amonyak ve laktat düzeyleri, tiroid hormonları, B12 vitamini, vs), doğumsal metabolik hastalık selektif tarama testleri (tandem MS ile karnitin ve açıl karnitin profili, ince tabaka kromatografi ile idrar organik asitleri, biyotinidaz tarama testi, idrarda demir-3-klorür, nitrozanaftol, siyanid nitroprussid, gümüş nitroprussid, dinitrofenilhidrazin, fast blue B testleri) ve gerekli vakalarda ileri metabolik testler (serum ve idrar kantitatif amino asitleri, karbonhidratı eksik transferrin testi, vs) ile karyogram yapıldı. Olguların etiyolojik değerlendirmeleri sırasında çeşitli merkezlerde yapılan kraniyal görüntüleme (BBT/MRG) sonuçları kaydedildi.

Olgular etiyolojik açıdan kriptojenik ve semptomatik olmak üzere iki ana grupta toplandılar. Spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişimi normal olan, baş çevresi persantilleri normal sınırlar içerisinde kalan, nörolojik muayeneleri, laboratuvar incelemeleri ve kraniyal görüntülemeleri normal olan hastalar kriptojenik grupta değerlendirildi. Bunların dışındaki hastalar ise semptomatik West sendromu olarak kabul edildi.

Tedavide kullanılan ilaçlar ve hastaların ilk tedaviye verdikleri yanıtlar kaydedildi. Tedavi yanıtı klinik ve EEG yanıtı olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi başlangıcından yaklaşık 1 ay sonraki muayenede spazmların tamamen kaybolması tam yanıt, spazmların azalması ancak tam kaybolmaması kısmi yanıt ve spazmlarda azalma olmaması yanıtsız olarak değerlendirildi. Yine tedavi başlangıcından yaklaşık 1 ay sonra çekilen EEG’de hipsaritminin kaybolması yanıtı, devam etmesi ise yanıtsız olarak kabul edildi.

Psikomotor gelişimleri 6 yaştan küçüklerde Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT)-II testi yapılarak değerlendirildi. Buna göre hastalar normal, hafif geri, orta geri ve ciddi geri olarak sınıflandırıldı. DGTT- II testi yapılmış olan hastalarda fonksiyonel yaş ve kronolojik yaş hesaplandı. Fonksiyonel yaştan kronolojik yaştan $\leq$ %33 geri olması hafif gerilik, %34-66 geri olması orta gerilik ve $>$ %66 geri olması ciddi gerilik olarak kabul edildi (174). Altı yaşından büyük olanlara Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised (WISC-R) testi uygulandı ve testin puanlarına göre 50-69 puan arasındakiler hafif geri, 35-49 puan arasındakiler orta geri ve $<$ 35 puan

alanlar ağır geri olarak sınıflandırmaya alındı. Veriler dosyalardan retrospektif olarak elde edildiğinden altı yaş civarındaki 31 olgu son bir yıl içerisindeki DGTT-II testi sonuçları ile değerlendirmeye alındı.

Olguların eğitim durumları değerlendirildiğinde okula gidemeyecek kadar ağır geri olanlar için evde bakım, otistik çocuklar eğitim okulu, eğitilebilir zeka düzeyinde olanlar için ilkokuldan sonra iş okulu ve normal okul olarak gruplandırıldı. Ayrıca altı yaş üzerinde olup sadece bireysel eğitim alan olgularımız da mevcuttu.

Hastaların son muayenedeki motor fonksiyonları bağımsız ambulatuvar, destekli ambulatuvar ve non-ambulatuvar olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Eğitim durumu ve gelişen sekeller dosya bilgilerinden ve gerekli olgularda aileler aranarak kaydedildi.

Son muayenelerindeki nöbet durumu açısından nöbetsiz-ilaçsız, en az son 6 aydır nöbetsiz ve nöbetleri devam eden hastalar olarak üç gruba ayrıldılar. Almakta oldukları antiepileptik ilaç sayısı hasta formlarına kaydedildi.

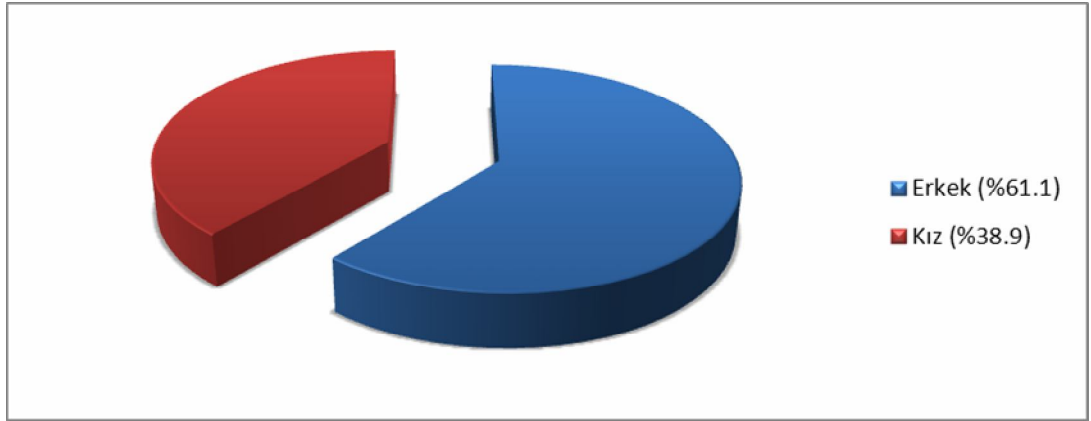
Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 15.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum gibi) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde Ki-kare test ile Fisher exact test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi (* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$).

Etik kurul onayı: İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurul onayı (proje no:2012/1040-1126) alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 79'u (%38.9) kız ve 124'ü (%61.1) erkek olmak üzere toplam 203 olgu dahil edildi (Şekil 1). Olguların 116'sı (%57.1) NSD ve 87'si (%42.9) sezaryen ile doğmuştu. 175'i (%86.2) term ve 28'i (%13.8) pretermdi. Doğum tartısı 860 ile 5000 g arasında değişmekte olup ortalaması 3009.19 ± 707.84 g (medyan: 3100 g) idi.



Şekil 1: Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı

İzlem süresi 2 ay ile 205 ay arasında değişmekte olup ortalaması 79.81 ± 53.00 ay (medyan: 69 ay) idi.

Olguların 108'inin (%53.2) öyküsünde perinatal risk faktörü bulunmaktaydı ve 73 olgunun (%40) öyküsünde perinatal asfiksi risk faktörü mevcuttu (Tablo 1). Elli iki olguda (%25.6) öyküde prenatal risk faktörü varken 59'unun (%29) öyküsünde ise postnatal risk faktörü bulunmaktaydı (Tablo 2 ve 3).

Tablo 1: Perinatal risk faktörleri *

	Hasta sayısı (n)	%
Yok	95	46.8
Neonatal hiperbilirubinemi	59	29.1
Kan değişimi öyküsü	3	
Fototerapi öyküsü	10	
Zor doğum	19	9.4
Siyanoze doğum öyküsü	16	7.9
Postnatal resüsitasyon	12	5.9
Neonatal hipoglisemi	10	4.9
Mekonyum aspirasyonu	9	4.4
Solunum sıkıntısı	7	3.4
Kordon dolanması	4	2.0
Fetal distres	5	2.5
Plasenta dekolmanı	1	0.5

*Bir hastada birden fazla risk faktörü bulunabilmektedir.

Tablo 2: Postnatal risk faktörleri *

	Hasta sayısı (n)	%
Yok	144	71
Yenidoğan konvülziyonu	50	24.6
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	9	4.5
İntraventriküler/İntrakraniyal kanama	8	4
Kardiyak arrest	1	0.5

*Bir hastada birden fazla risk faktörü bulunabilmektedir.

Tablo 3: Prenatal risk faktörleri *

	Hasta sayısı (n)	%
Yok	151	74.4
İleri anne yaşı	26	12.8
Maternal hastalıklar	7	3.5
Diyabetes mellitus	2	
Epilepsi	2	
Hipertansiyon	2	
Tiroidit	1	
İntrauterin gelişme geriliği	7	3.5
İlk trimesterde ateşli enfeksiyon	5	2.5
Çoğul gebelik	6	3.0
Düşük tehdidi	4	2.0
İlk trimesterde radyasyon maruziyeti	3	1.5
IVF(in vitro fertilizasyon) gebelik	3	1.5
Oligohidroamniyos	1	0.5

*Bir hastada birden fazla risk faktörü bulunabilmektedir.

Olguların 50'sinde (%24.6) ek tıbbi hastalık öyküsü mevcuttu (Tablo 4).

Doğumda anne yaşı 18 ile 47 arasında değişmekte olup ortalaması 27.62 ± 5.87 (medyan: 26) idi. Doğumda 35 yaş ve üzerinde olan anne sayısı 26 idi. Olguların 62'sinde (%30.5) anne-baba akrabalığı öyküsü, 16'sında (%7.9) 1.derece akrabada nöbet geçirme ve global gelişim geriliği öyküsü, 12'sinde (%5.9) 2.derece akrabada nöbet geçirme ve global gelişim geriliği öyküsü ve 19'unda (%9.4) nöbet ve global gelişim geriliği şikayetleriyle kaybedilen kardeş öyküsü vardı (Tablo 5).

Tablo 4: Olgularda bulunan ek tıbbi hastalıklar *

	Hasta sayısı (n)	%
Yok	153	75.4
Anemi	13	6.4
Konjenital kalp hastalığı	9	4.4
Hipotiroidi	6	3.0
İnguinal/umbilikal herni	6	3.0
Renal agenezi	2	1.0
Erken puberte	2	1.0
Kriptorşidi	2	1.0
Hidronefroz	2	1.0
Optik atrofi	2	1.0
İşitme kaybı	2	1.0
Vezikoureteral reflü	2	1.0
Laringomalazi	1	0.5
Santral diyabetes insipidus	1	0.5
Pulmoner hipertansiyon	1	0.5
Astım	1	0.5
Nefrolitiazis	1	0.5
Çölyak hastalığı	1	0.5
İris kolobomu	1	0.5

*Bir hastada birden fazla ek tıbbi hastalık bulunabilmektedir.

Tablo 5: Aile öyküsü

	Hasta sayısı(n)	%
Anne-baba arasında akrabalık öyküsü		
Yok	141	69.5
1.derece kuzen evliliği	45	22.2
2.derece kuzen evliliği	7	3.4
Uzak akraba evliliği	10	4.9
1.derece akrabada nöbet geçirme ve global gelişim geriliği öyküsü		
Yok	187	92.1
Kardeşte West sendromu	8	3.9
Annede epilepsi	3	1.5
Babada epilepsi	3	1.5
Global gelişme geriliği olan kardeş	2	1.0
2.derece akrabada nöbet geçirme ve global gelişim geriliği öyküsü		
Yok	191	94.1
Nöbet geçirme	6	3.0
Global gelişme geriliği	6	3.0
Benzer şikayetlerle kaybedilen kardeş öyküsü	19	9.4

4.2. POLİKLİNİĞE BAŞVURU YAŞI VE ŞİKAYETİ

Polikliniğe başvuru yaşı 2 ile 720 gün arasında değişmekte olup ortalaması 213.92 ± 124.96 gün (medyan: 210 gün) idi.

Olguların polikliniğe başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde en sık şikayetin (%40.9) sıçrama, ikinci sıklıkta (%22.2) havale geçirme ve üçüncü sıklıkta (%17.2) kasılma olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Polikliniğe başvuru şikayeti

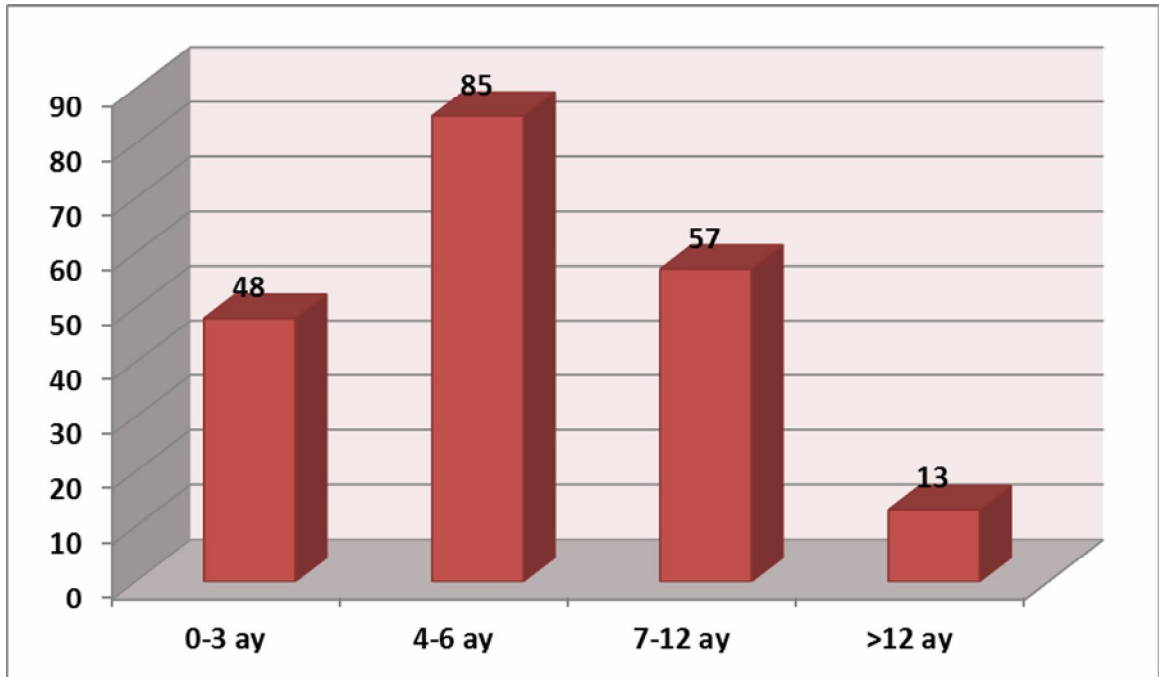
	Hasta sayısı(n)	%
Sıçrama	83	40.9
Havale geçirme	45	22.2
Kasılma	35	17.2
Gelişme geriliği	18	8.9
Gelişme geriliği + sıçrama	13	6.4
Gelişme geriliği + havale geçirme	9	4.4

4.3. SPAZMLARIN BAŞLANGIÇ YAŞI VE ÖZELLİKLERİ

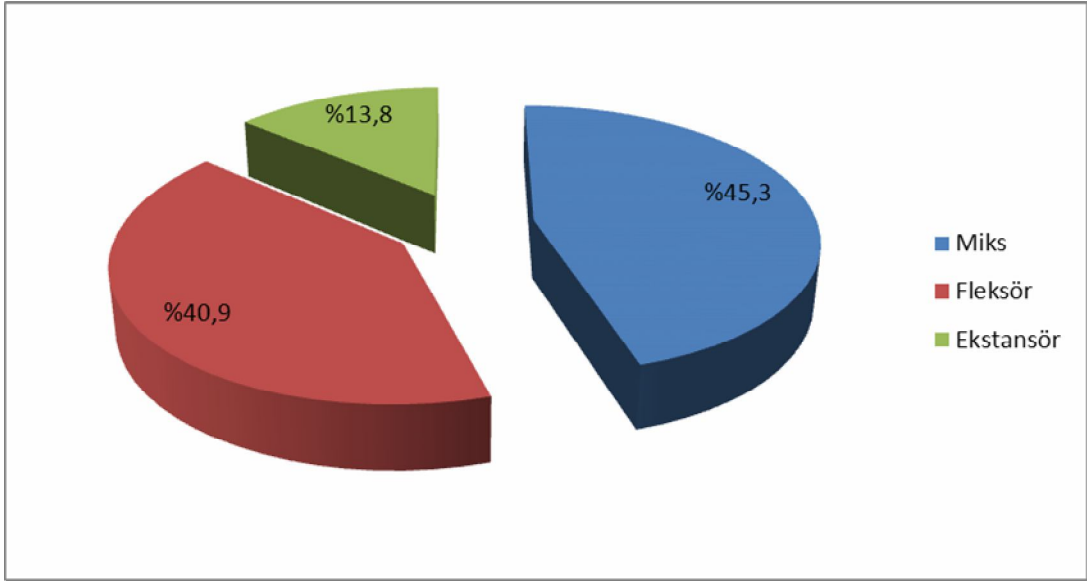
İnfantil spazm başlangıç yaşı 1 ile 18 ay arasında değişmekte olup ortalaması 6.06 ± 3.7 ay (medyan: 5 ay) idi. Başlangıç yaş aralığı en sık 4-6 ay arasında (%41.9) ve en az 12 ay üzerinde (%6.4) idi (Şekil 2).

Spazmlar en sık miks (%45.3), 2.sıklıkta fleksör (%40.9) ve en az ekstansör (%13.8) spazm şeklindeydi (Şekil 3).

Spazmlar öncesinde veya eş zamanlı spazm dışında nöbet varlığı 95 olguda (%46.8) saptandı. Spazmlar başlamadan önce antiepileptik kullanımı olguların 70'inde (%34.5) mevcuttu. Olguların 116'sında (%57.1) spazmlara eşlik eden bulgu yokken, spazmlara en sık eşlik eden bulgu %15.8 oranı ile ağlama, daha sonra sırasıyla bağırma (%13.8), gülme (%11.3) ve göz yaşarması (%2.0) idi (Tablo 7).



Şekil 2: Spazmların başlangıç yaşına göre olguların dağılımı (n)



Şekil 3: Spazmların türü

Tablo 7: Spazmların özellikleri

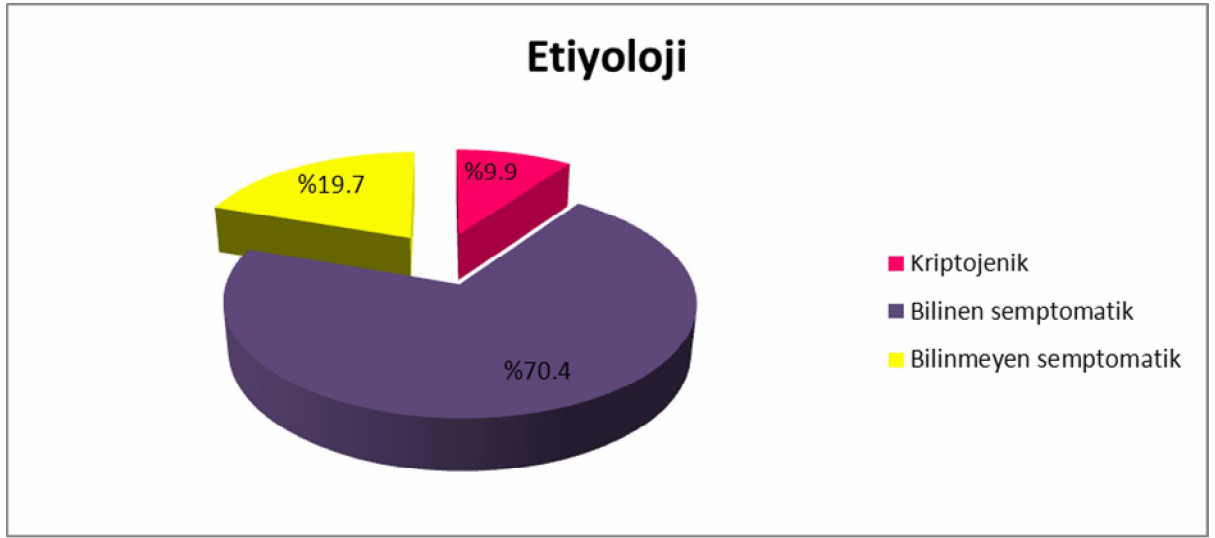
	Hasta sayısı (n)	%
Spazmların başlangıç yaşı		
0-3 ay	48	23.6
4-6 ay	85	41.9
7-12 ay	57	28.1
>12 ay	13	6.4
Spazmların şekli		
Fleksör	83	40.9
Ekstansör	28	13.8
Miks	92	45.3
Spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet varlığı	95	46.8
Spazmlara eşlik eden bulgu		
Yok	116	57.1
Bağırma	28	13.8
Ağlama	32	15.8
Göz yaşarması	4	2.0
Gülme	23	11.3

4.4. ETİYOLOJİ

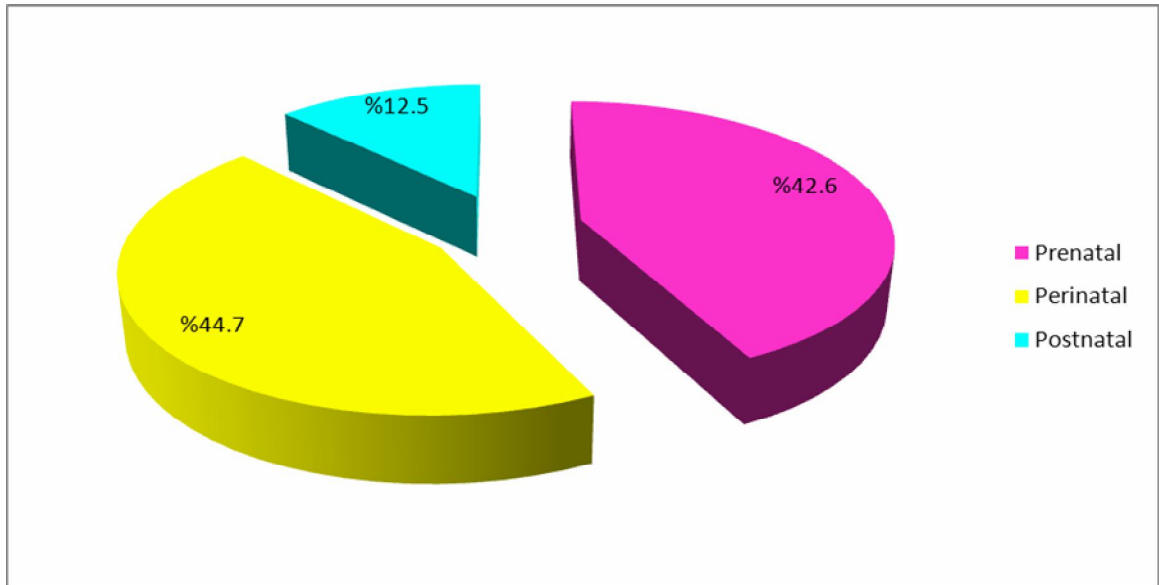
Olgular etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde etiyolojisi kriptojenik olan olgu sayısı 20 (%9.9), bilinmeyen semptomatik olan olgu sayısı 40 (%19.7) ve bilinen

semptomatik olgu sayısı 143 (%70.4) olarak saptandı (Şekil 4). Bilinen semptomatik gruptaki olgular ayrıntılı laboratuvar incelemeleri ve kraniyal görüntüleme bulguları sonucunda 10 ana grupta toplandı. Tablo 8’de etiyolojik nedenler sıralanmaktadır.

Bilinen semptomatik gruptaki olgular altta yatan nedenin oluşum zamanına göre sınıflandırıldığında 64 olgu (%44.7) ile en sık perinatal nedenler, 61 olgu (%42.6) ile ikinci sıklıkta prenatal nedenler ve en az sıklıkta 18 olgu (%12.5) ile postnatal nedenler saptandı (Şekil 5).



Şekil 4: Olguların etiyolojik dağılımı



Şekil 5: Bilinen semptomatik gruptaki olguların altta yatan nedenin oluşum zamanına göre dağılımı

Tablo 8: Etiyoloji*

	n	%
Bilinen semptomatik	143	70.4
Hipoksik iskemik ensefalopati	75	36.9
Gelişimsel serebral anomaliler	40	19.7
Metabolik hastalıklar	16	7.9
Nörokutan hastalıklar	13	6.4
Tuberoz sklerozis	11	
Nörofibromatozis Tip 1	2	
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	12	5.9
İntraventricüler/İntrakraniyal kanama	8	3.9
Hipoglisemi	6	3.0
Kernikterus	3	1.5
Down Sendromu	2	1.0
Williams Sendromu	1	0.5
Bilinmeyen semptomatik	40	19.7
Kriptojenik	20	9.9

*Bir hastada birden fazla etiyolojik neden bulunabilmektedir.

Wirrel ve arkadaşlarının yaptığı etiyolojik sınıflamaya göre ise oranlar edinsel-yapısal (%40.4), bilinmeyen (%29.1), konjenital-yapısal (%18.7), metabolik (%7.9), genetik- yapısal (%6.4), enfeksiyöz (%5.9) ve genetik nedenler (%1.5) olarak sıralandı (Tablo 9).

Tablo 9: Etiyolojik sınıflama*

	Hasta sayısı (n)	%
Edinsel-yapısal	82	40.4
Konjenital-yapısal	38	18.7
Metabolik	16	7.9
Genetik-yapısal	13	6.4
Enfeksiyöz	12	5.9
Genetik	3	1.5
Bilinmeyen	59	29.1

*Bir hastada birden fazla etiyolojik neden bulunabilmektedir.

4.5. OLGULARIN BAŞVURUDA BAŞ ÇEVRESİ ÖLÇÜMLERİ VE PSİKOMOTOR GELİŞİMLERİ

İlk başvuruda baş çevresi değerlendirildiğinde 43 olguda (%21.2) mikrosefali ve 7 olguda (%3.4) makrosefali saptandı. 153 olgunun baş çevresi normaldi. Spazmlar öncesinde psikomotor gerilik ise 155 olguda (%76.4) vardı.

4.6. EEG BULGULARI

Olguların başvurusu sırasındaki EEG'leri değerlendirildiğinde 165 olguda (%81.3) hipsaritmi saptanırken 38 olguda (%18.7) modifiye hipsaritmi/börs-supresyon örüntüsü saptandı.

4.7. KRANİYAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Kraniyal görüntüleme 41 olguda (%20.2) normaldi. Anormal bulgu olarak en sık serebral atrofi (%23.6), ikinci sıklıkta gelişimsel serebral anomaliler (%19.7) ve üçüncü sıklıkta da hipoksik iskemik değişiklikler (%19.2) saptandı. Olgularımızın kraniyal görüntüleme bulguları Tablo 10'da belirtilmektedir.

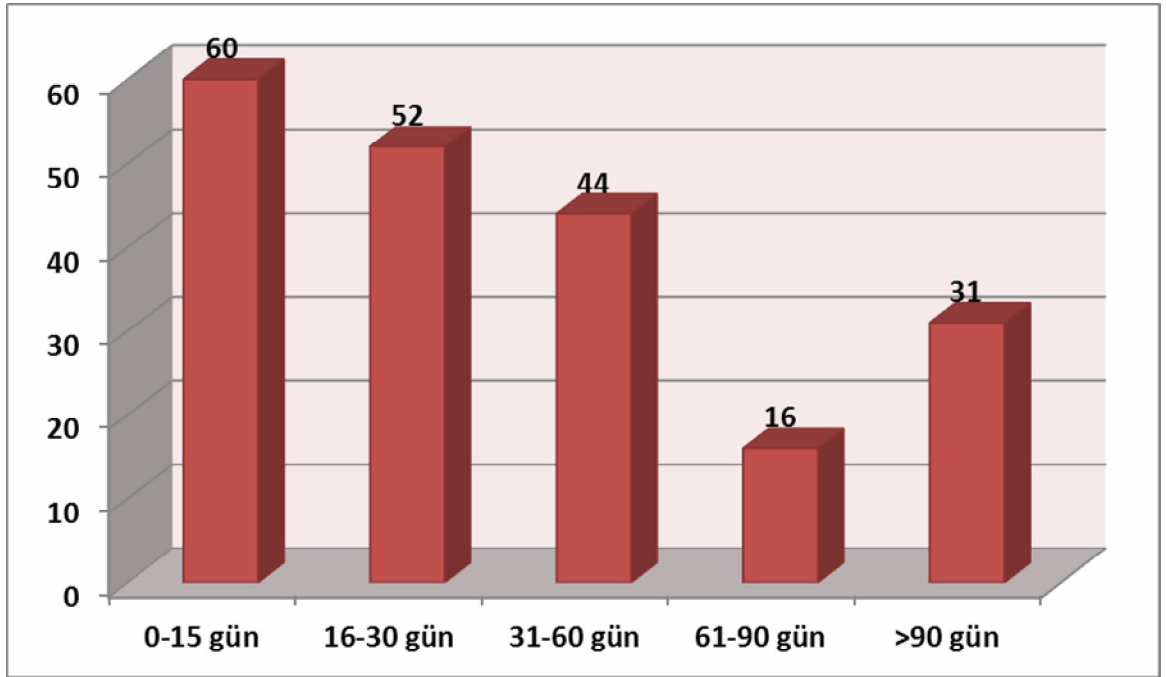
Tablo 10: Kranial görüntüleme bulguları*

	n	%
Normal	41	20.2
Serebral kortikal atrofi	48	23.6
Gelişimsel serebral anomaliler	40	19.7
Hipoksik iskemik değişiklikler	39	19.2
Periventriküler lökomalazi	19	9.4
Myelinizasyonda gecikme	17	8.4
Hidrosefali	14	6.9
Arka çukur anomalileri	12	5.9
Subependimal nodül/tuberler	11	5.4
Subaraknoid mesafede artış	8	3.9
İntraventriküler/İntrakraniyal kanama	5	2.5
Nonspesifik sinyal değişiklikleri	5	2.5
Enfarkt	3	1.5
Araknoid / nöroepitelyal kist	3	1.5
Optik gliom	2	1.0
Mezial temporal skleroz	1	0.5
Beyaz cevher dejenerasyonu	1	0.5
Subdural efüzyon	1	0.5

*Bir hastada birden fazla bulgu bulunabilmektedir.

4.8. SPAZMLARIN BAŞLAMASI İLE TEDAVİYE BAŞLAMA ARASINDAKİ SÜRE

Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre 1 ile 420 gün arasında değişmekte olup ortalaması 49.75 ± 56.96 gün (medyan: 30 gün) idi. Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre aralık olarak en sık (%29.6) 0-15 gün arasındaydı (Şekil 6).



Şekil 6: Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süreye göre olguların dağılımı (n)

4.9. TEDAVİ

Olguların tedavi protokolleri incelendiğinde ilk seçenek ilacın en sık valproik asit (%41.3), 2.sıklıkta vigabatrin (%29.1) ve 3.sıklıkta B6 vitamini (%14.3) olduğu görüldü. Olgulara verilen ilk seçenek ilaçlar Tablo 11’de belirtilmektedir. Olguların 98’inde (%48.3) ikinci veya üçüncü sırada ACTH kullanıldığı görüldü.

Tablo 11: İlk seçenек ilaç tedavisi

	Hasta sayısı (n)	%
Valproik asit	84	41.3
Vigabatrin	59	29.1
B6 vitamini	29	14.3
Valproik asit + B6 vitamini	14	6.9
ACTH	12	5.9
Vigabatrin + B6 vitamini	5	2.5

4.10. TEDAVİYE YANIT

Olguların dosya kayıtlarından ilk tedaviye cevapları değerlendirildi. Buna göre 68 olguda (%33.5) spazmların kaybolduğu görülürken 63 olgu (%31) klinik açıdan yanıtı olarak değerlendirildi.

Tedavinin yaklaşık 1. ayında çekilen EEG'lerine bakıldığında hipsaritminin 136 olguda (%67) kaybolduğu, buna karşılık 67 olguda (%33) devam ettiği görüldü (Tablo 12)

Tablo 12: İlk tedaviye yanıt

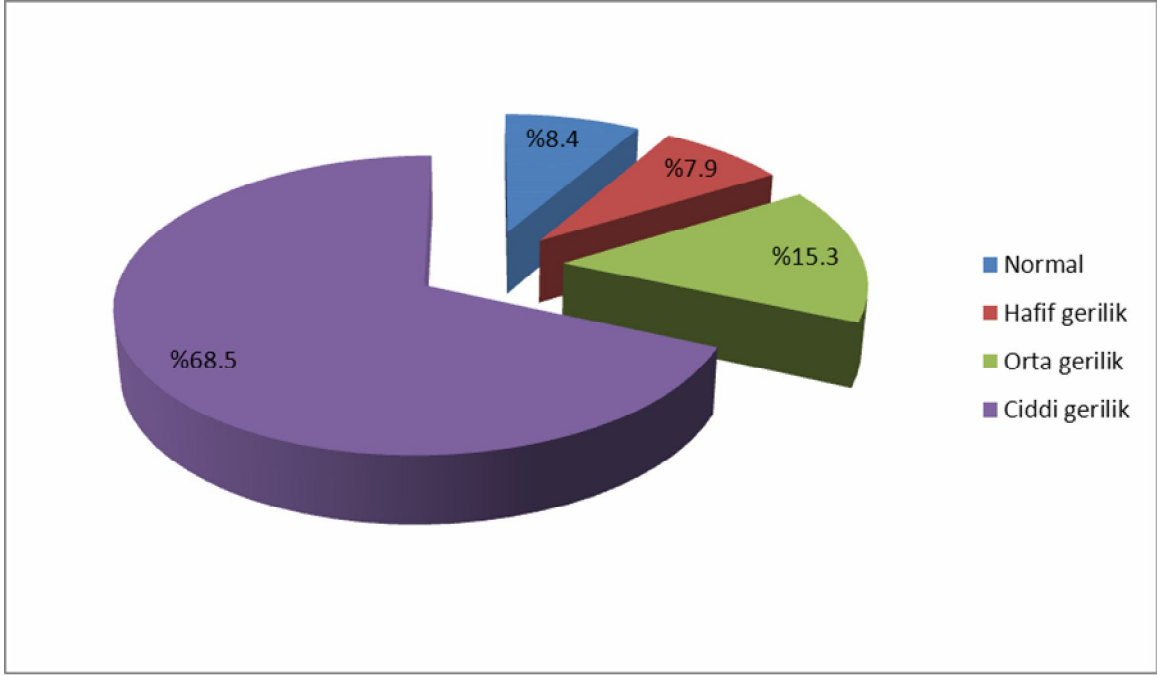
	Hasta sayısı (n)	%
Tedaviye klinik yanıt		
Yok	63	31.0
Kısmi	72	35.5
Tam	68	33.5
Tedaviye EEG yanıtı		
Yok	67	33.0
Var	136	67.0

4.11. İZLEM VE PROGNOZ

Olguların izlem süresi 2 ay ile 205 ay arasında değişmekte olup ortalaması 79.81±53.00 ay (medyan: 69 ay) idi.

Son muayenelerinde motor gelişim olarak %35'i (n:71) bağımsız ambulatuar, %10.3'ü (n:21) destekli ambulatuar ve %54.7'si (n:111) non-ambulatuardı. 45 olgu (%22.2) fizik tedavi almazken, 57 olgu (%28.1) düzensiz ve 101 olgu (%49.8) düzenli fizik tedavi görüyordu.

Altı yaş üstü toplam 110 olgunun 79'unun WISC-R testi mevcuttu. Altı yaş civarındaki 31 olgu ise son bir yıl içindeki DGTT-II ile değerlendirmeye alındı. Tüm olgular DGTT-II ve WISC-R testi sonuçları ile değerlendirildiğinde %8.4'ü (n:17) normal, %7.9'u (n:16) hafif geri, %15.3'ü (n:31) orta geri ve %68.5'i (n:139) ciddi geriydi (Şekil 7).



Şekil 7: DGTT-II ve WISC-R testi sonuçlarına göre olguların son muayenede değerlendirilmesi

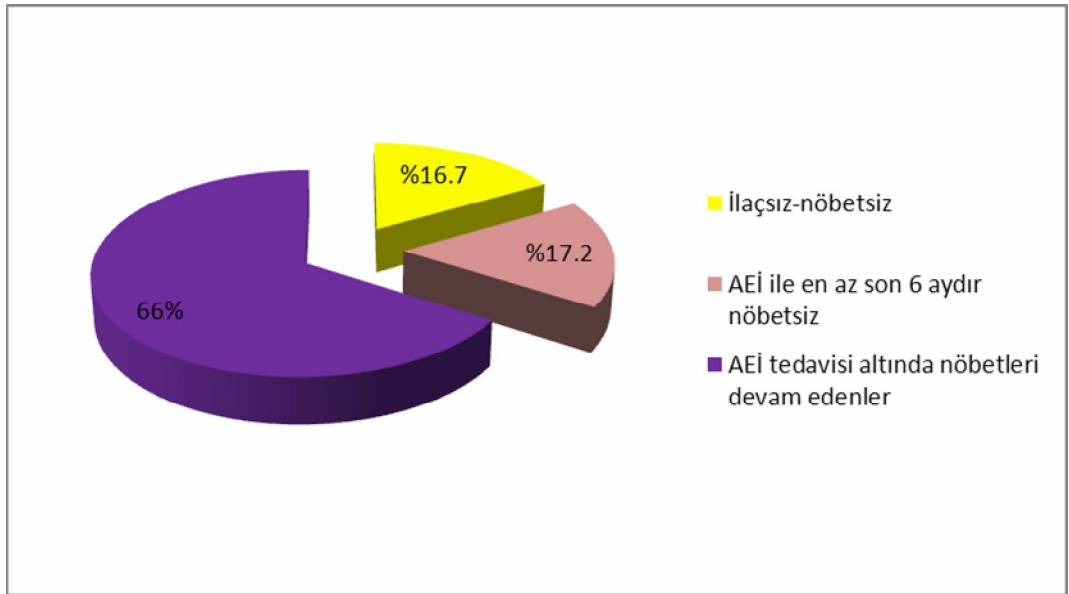
Altı yaş üzerindeki 110 hastanın 30'u eğitim alamayacak kadar geri düzeyde iken 49'u sadece bireysel eğitim almaktaydı. Normal okula devam edenlerin sayısı 24 olup bunların 9'u normal okula ek olarak bireysel eğitim almaktaydı. Olguların 5'i iş okuluna devam ederken 2'si otistik çocuklar eğitim okuluna gidiyordu (Tablo 13).

Tablo 13: Altı yaş üzerindeki olguların son muayenedeki eğitim durumları

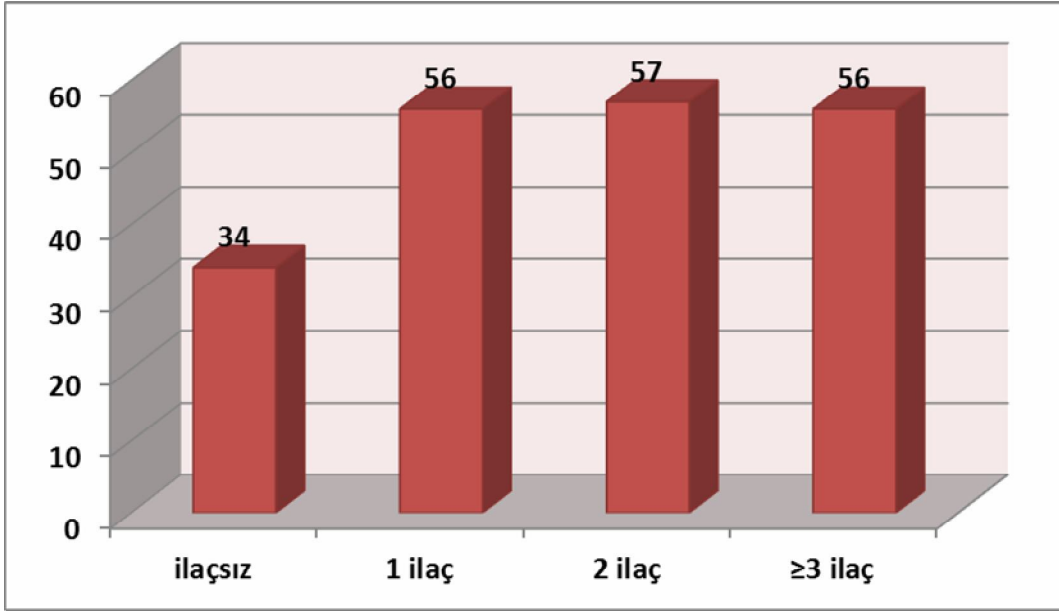
	Hasta sayısı (n)	%
Sadece bireysel eğitim	49	44.5
Evde bakım	30	27.3
Normal okul	24	21.8
İş okulu	5	4.5
Otistik çocuklar vakfında eğitim	2	1.8

Sadece 17 olgunun (%8.4) mental-motor gelişimi normal iken, olgularda en sık global gelişim geriliği (%76.8), ikinci sıklıkta dirençli epilepsi (%50.7) ve sonra sırasıyla otizm (%9.9) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%3.4) görüldü.

Olgular son nöbet durumları açısından değerlendirildiğinde nöbetsiz ve antiepileptik ilaçsız olanların oranı %16.7, antiepileptik ilaç altında en az son 6 aydır nöbetsiz olanların oranı %17.2 ve antiepileptik ilaç tedavisi altında nöbetleri devam edenlerin oranı çoğunlukta (%66.0) idi (Şekil 8). Son değerlendirmede kullanılan antiepileptik ilaç (AEİ) sayısına bakıldığında 1 ilaç alanların oranı %27.6, 2 ilaç alanların oranı %28.1, ≥ 3 ilaç alanların oranı %27.6 ve ilaçsız devam edenlerin oranı %16.7 idi (Şekil 9).



Şekil 8: Olguların son muayenede nöbet açısından değerlendirilmesi



Şekil 9: Son antiepileptik ilaç sayısına göre olguların dağılımı (n)

Olguların son EEG bulguları değerlendirildiğinde 61 olguda (%30) normal bulgular, 60 olguda (%29.5) generalize epileptiform aktivite, 40 olguda (%19.7) zemin aktivite bozukluğu, 35 olguda (%17.2) fokal epileptiform aktivite ve 7 olguda (%3.5) hipsaritmi tablosu görüldü.

Epilepsi cerrahisi 3 olguya (%1.5) uygulanmıştı. Dosyalardan ve telefonla ulaşılabilen ailelerden alınan bilgiye göre 24 olgu (%11.8) kaybedilmişti. 10 olguya (%4.9) ulaşılamazken 169 olgunun (%83.3) yaşadığı öğrenildi. Öldüğü bilinen 24 olgunun ölüm yaşı ortalaması 46.37 ± 38.21 ay (medyan: 38.50 ay, aralık: 6-201 ay) idi.

4.12. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN CİNSİYET VE AİLE HİKAYESİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Kriptojenik grupta bulunan 20 olgu (%9.9) ve semptomatik grupta bulunan 183 olgu (%90.1) karşılaştırıldığında kriptojenik grup ve semptomatik grup arasında cinsiyet, anne-baba arasında akrabalık öyküsü, 1. ve 2. derece akrabada nöbet ve global gelişim geriliği öyküsü ve benzer şikayetlerle kaybedilen kardeş öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14)

Tablo 14: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların cinsiyet ve aile hikayesi açısından karşılaştırılması

	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	10	50.0	69	37.7	0.284
Erkek	10	50.0	114	62.3	
Anne-baba arasında akrabalık öyküsü					
Yok	15	75.0	126	68.9	0.670
1.derece kuzen evliliği	3	15.0	42	23.0	
2.derece kuzen evliliği	1	5.0	6	3.3	
Uzak akrabalık	1	5.0	9	4.9	
1.derece akrabada nöbet geçirme ve global gelişim geriliği öyküsü					
Yok	19	95.0	168	91.8	0.587
Kardeşte West sendromu	0	0.0	8	4.4	
Annede epilepsi	0	0.0	3	1.6	
Babada epilepsi	1	5.0	2	1.1	
Global gelişim geriliği olan kardeş	0	0.0	2	1.1	
2.derece akrabada nöbet geçirme ve global gelişim geriliği öyküsü					
Yok	19	95.0	172	94.0	0.722
Nöbet geçirme	1	5.0	5	2.7	
Global gelişim geriliği	0	0.0	6	3.3	
Benzer şikayetlerle kaybedilen kardeş öyküsü	1	5.0	18	9.8	0.700

4.13.KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN SPAZM ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olgular spazmların başlama zamanı, spazmların şekli ve spazmlara eşlik eden bulgu bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların spazm özellikleri açısından karşılaştırılması

	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
İnfanıl spazm başlangıç yaşı					0.077
0-3 ay	2	10.0	46	25.1	
4-6 ay	14	70.0	71	38.8	
7-12 ay	4	20.0	53	29.0	
>12 ay	0	0.0	13	7.1	
Spazmların şekli					0.842
Fleksör	8	40.0	75	41.0	
Ekstansör	2	10.0	26	14.2	
Miks	10	50.0	82	44.8	
Spazmlara eşlik eden bulgu					0.914
Yok	11	55.0	105	57.4	
Bağırma	4	20.0	24	13.1	
Ağlama	3	15.0	29	15.8	
Göz yaşarması	0	0.0	4	2.2	
Gülme	2	10.0	21	11.5	

4.14. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN EEG BULGULARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Her iki gruptaki olgularda ilk tanı anındaki EEG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların ilk EEG bulguları açısından karşılaştırılması

	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
Hipsaritmi	17	85.0	148	80.9	0.999
Modifiye hipsaritmi/börst-supresyon	3	15.0	35	19.1	

Son EEG’de normal bulgular, semptomatik grupta kriptojenik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı (Tablo 17).

Tablo 17: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların son EEG bulguları açısından karşılaştırılması

	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
Normal	16	80.0	45	24.6	0.0001***
Zemin aktivite bozukluğu	2	10.0	38	20.8	
Fokal epileptiform aktivite	1	5.0	34	18.6	
Generalize epileptiform aktivite	1	5.0	59	32.2	
Hipsaritmi/börsst-supresyon	0	0.0	7	3.8	

4.15. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN TEDAVİ VE YANITI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre, ilk seçenek ilaç ve ACTH kullanımı açısından kriptojenik ve semptomatik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$), tedaviye klinik ve EEG yanıtı semptomatik grupta kriptojenik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı (Tablo 18 ve 19).

Tablo 18: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların tedavi açısından karşılaştırılması

	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre					0.643
0-15 gün	7	35.0	53	29.0	
16-30 gün	7	35.0	45	24.6	
31-60 gün	4	20.0	40	21.9	
61-90 gün	1	5.0	15	8.2	
>90 gün	1	5.0	30	16.4	
İlk seçenek ilaç					0.196
VPA	7	35.0	77	42.0	
B6 vitamini	6	30.0	23	12.6	
VPA+B6 vitamini	1	5.0	13	7.1	
Vigabatrin	3	15.0	56	30.6	
ACTH	2	10.0	10	5.5	
Vigabatrin + B6 vitamini	1	5.0	4	2.2	
ACTH kullanımı					0.757
Var	9	45.0	89	48.6	
Yok	11	55.0	94	51.4	

Tablo 19: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların ilk tedaviye yanıtı açısından karşılaştırılması

	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
Tedaviye klinik yanıt					
Yok	3	15.0	60	32.8	0.0001***
Kısmi	2	10.0	70	38.3	
Tam	15	75.0	53	29.0	
Tedaviye EEG yanıtı					
Yok	2	10.0	65	35.5	0.021*
Var	18	90.0	118	64.5	

İlk seçenek ACTH alanlarda AEİ alanlara göre tedaviye tam klinik yanıt istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanırken ($p<0.05$), tedaviye EEG yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20: İlk seçenek ACTH alanlarda/AEİ alanlarda/ACTH+AEİ alanlarda tedavi yanıtı (klinik ve EEG bulguları)

	ACTH		AEİ		ACTH+AEİ		p
	n	%	n	%	n	%	
Tedaviye klinik yanıt							
Yok	1	8.3	62	32.6	0	0.0	0.043*
Kısmi	3	25.0	68	35.8	1	100.0	
Tam	8	66.7	60	31.6	0	0.0	
Tedaviye EEG yanıtı							
Yok	1	8.3	66	34.7	0	0.0	0.080
Var	11	91.7	124	65.3	1	100.0	

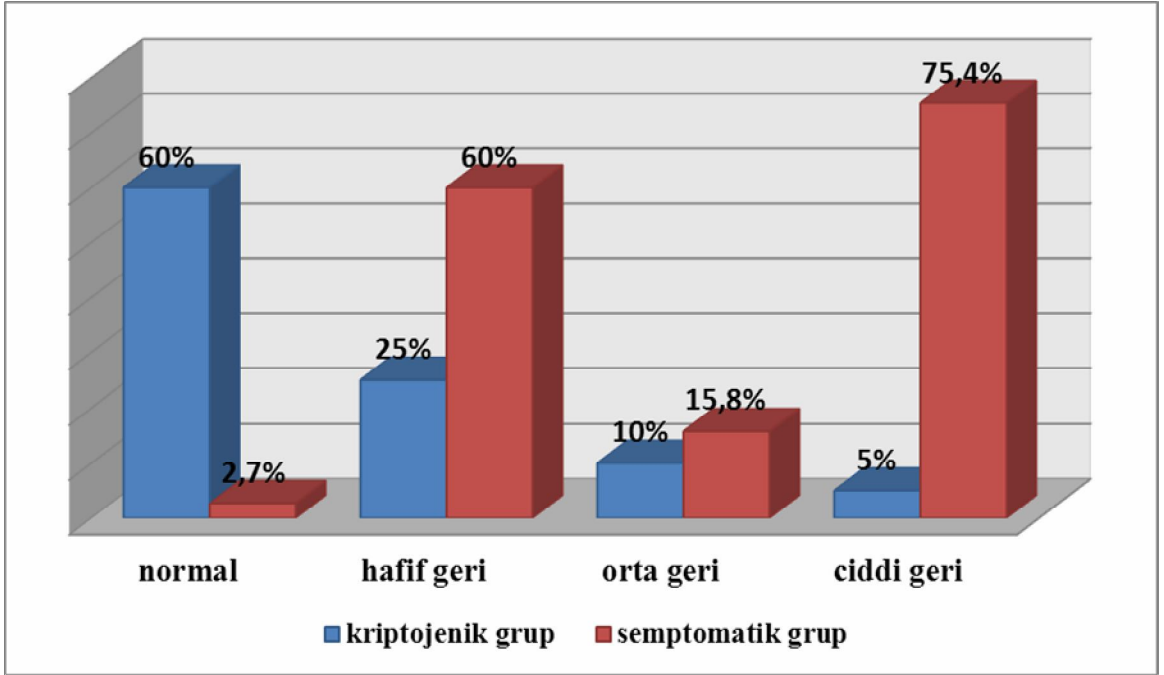
4.16. KRİPTOJENİK VE SEMPTOMATİK GRUPTAKİ OLGULARIN İZLEM VE PROGNOZ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Semptomatik grupta kriptojenik gruba göre dirençli epilepsi ve global gelişim geriliği bakımından anlamlı farklılık bulunurken otizm, mental gerilik ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 21). Son DGTT-II veya WISC-R testinde normal bulgular, motor gelişim olarak bağımsız ambulatuar olma, eğitim olarak normal okula gitme, tamamen ilaçsız-nöbetsiz devam etme ve son kontrolde antiepileptik ilaç kullanmama semptomatik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı (Tablo 21). Altı yaş üstü olguların 99'u semptomatik, 11'i ise kriptojenik gruptandı. Kriptojenik olguların tümü normal okula giderken, semptomatik gruptaki olgulardan sadece 13'ü (%13.1)

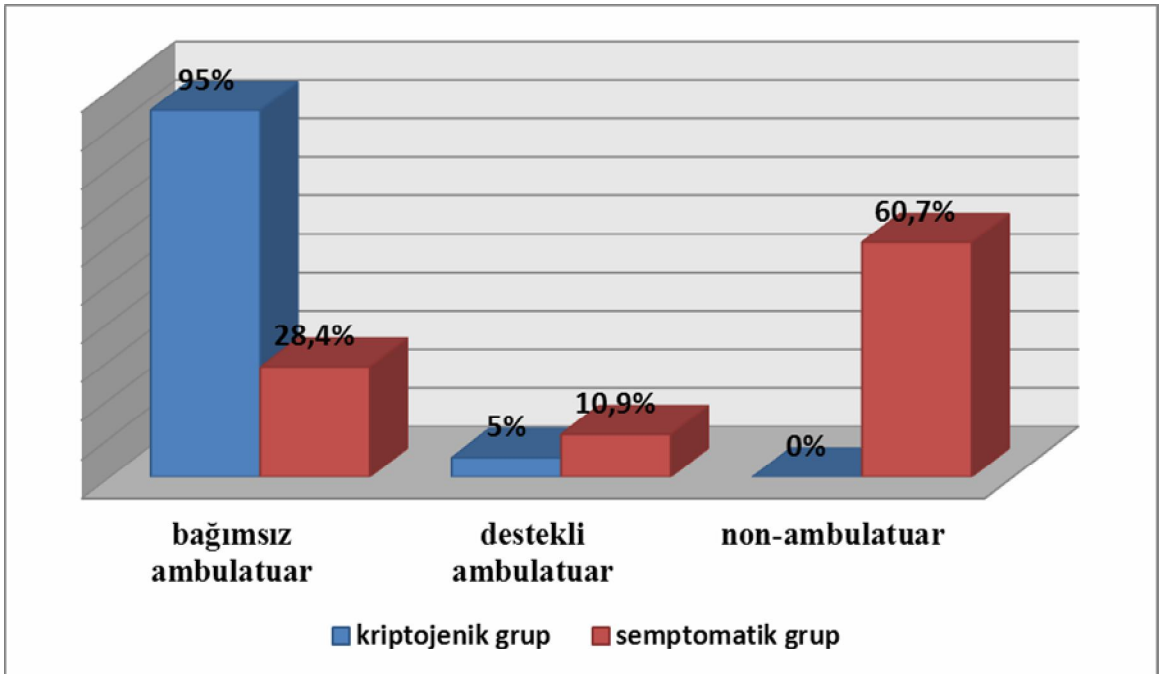
normal okula devam etmekteydi. Semptomatik olguların 49'u (%49.5) sadece bireysel eğitim alırken 30'u (%30.3) evde bakım hastasıydı , 5'i (%5.1) iş okulu ve 2'si (%2) otistik çocuklar eğitim okuluna devam ediyordu. Grupların DGTT-II veya WISC-R testine göre karşılaştırılması Şekil 10'da, motor gelişim ve eğitim durumları açısından karşılaştırmaları ise Şekil 11 ve 12'de gösterilmiştir.

Tablo 21:Kriptojenik ve semptomatik grubun prognoz açısından karşılaştırılması

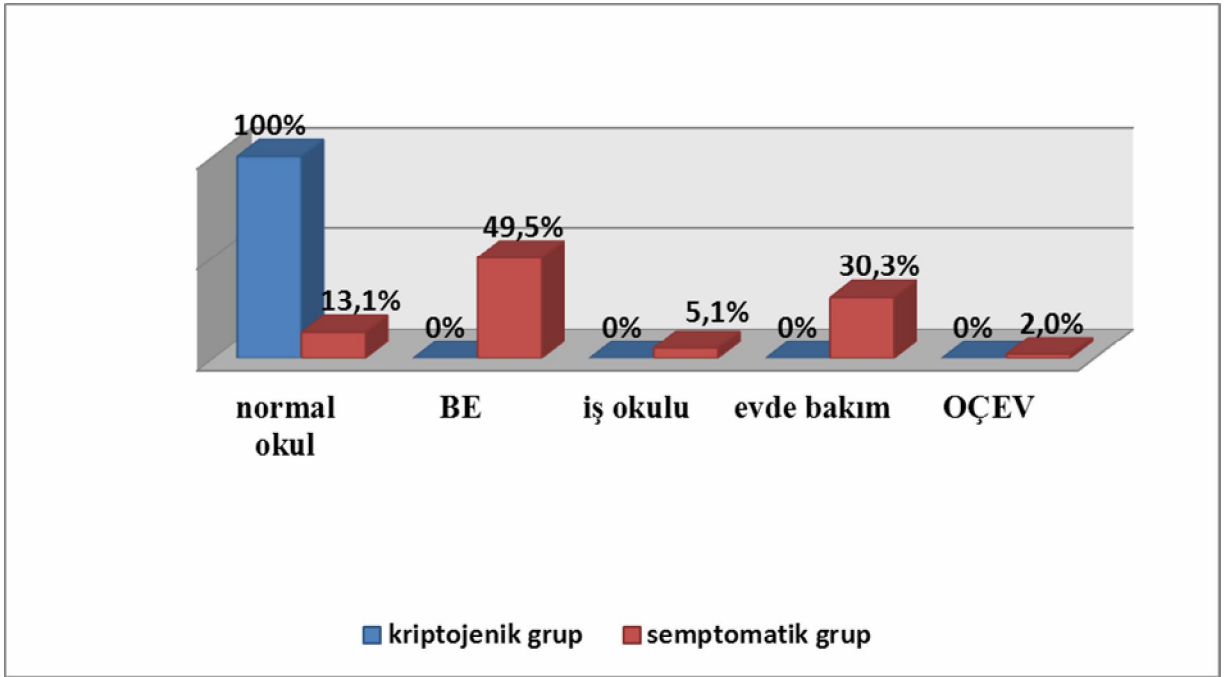
	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
DGTT-II / WISC-R testi sonuçları					
Normal	12	60.0	5	2.7	0.0001***
Hafif geri	5	25.0	11	6.0	
Orta geri	2	10.0	29	15.8	
Ciddi geri	1	5.0	138	75.4	
Motor gelişim					
Bağımsız ambulatuvar	19	95.0	52	28.4	0.0001***
Destekli ambulatuvar	1	5.0	20	10.9	
Non-ambulatuvar	0	0.0	111	60.7	
Eğitim durumu (>6 yaş)					
Normal okul	11	100	13	13.1	0.0001***
Sadece bireysel eğitim	0	0	49	49.5	
İş okulu	0	0	5	5.1	
Evde bakım	0	0	30	30.3	
Otistik çocuklar eğitim okulu	0	0	2	2	
Son nöbet durumu					
Tamamen nöbetsiz ve ilaçsız	12	60.0	22	12.0	0.0001***
AEİ altında en az son 6 aydır nöbetsiz	4	20.0	31	16.9	
AEİ tedavisi altında nöbetleri devam edenler	4	20.0	130	71.0	
Son AEİ ilaç sayısı					
İlaçsız	12	60.0	22	12.0	0.0001***
1 ilaç	4	20.0	52	28.4	
2 ilaç	2	10.0	55	30.1	
≥3 ilaç	2	10.0	54	29.5	
Dirençli epilepsi	3	15.0	100	54.6	0.001**
Global gelişim geriliği	4	20.0	152	83.1	0.0001***
Otizm	2	10.0	18	9.8	0.999
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	2	10.0	5	2.7	0.143
Mental gerilik	3	27.3	23	23.2	0.719



Şekil 10: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların DGTT-II/WISC-R testi sonucuna göre son durumları (%)



Şekil 11: Kriptojenik ve semptomatik grupta motor gelişim (%)



Şekil 12: Kriptojenik ve semptomatik grupta eğitim durumu (>6 yaşı) (%)

Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olgular mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22: Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların mortalite açısından karşılaştırılması

	Kriptojenik		Semptomatik		p
	n	%	n	%	
Ölüm					
Yok	20	100.0	149	81.4	0.165
Var	0	0.0	24	13.1	
Bilinmiyor	0	0.0	10	5.5	

4.17. SPAZMLARIN BAŞLANGIÇ YAŞI İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Spazmların başlangıç yaşı ile son nöbet durumu ve DGTT-II/WISC-R testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Spazmları 0-3 ay arasında başlayanlar ile 12 ay üzerinde başlayanlarda diğer 2 gruba göre nöbetlerin devam etme oranı ve ciddi gelişim geriliği olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek saptandı. Spazmların başlangıç yaşı ile motor gelişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23: Spazmların başlangıç yaşı ile prognoz arasındaki ilişki

	0-3 ay		4-6 ay		7-12 ay		>12 ay		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Son nöbet durumu									
İlaçsız ve nöbetsiz	3	6.3	19	22.4	11	19.3	1	7.7	0.026*
AEİ altında en az son 6 aydır nöbetsiz	5	10.4	20	23.5	9	15.8	1	7.7	
AEİ tedavisi altında nöbetleri devam edenler	40	83.3	46	54.1	37	64.9	11	84.6	
DGTT-II / WISC-R testi sonuçları									
Normal	1	2.1	14	16.5	2	3.5	0	0.0	0.016*
Hafif gerilik	2	4.2	11	12.9	3	5.3	0	0.0	
Orta gerilik	7	14.6	9	10.6	13	22.8	2	15.4	
Ciddi gerilik	38	79.2	51	60.0	39	68.4	11	84.6	
Motor gelişim									
Bağımsız ambulator	10	20.8	37	43.5	21	36.8	3	23.1	0.068
Destekli ambulator	6	12.5	5	5.9	9	15.8	1	7.7	
Non-ambulator	32	66.7	43	50.6	27	47.4	9	69.2	

4.18. SPAZMLARIN BAŞLANGICI İLE TEDAVİYE BAŞLAMA ARASINDA GEÇEN SÜRE VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre ile dirençli epilepsi gelişimi, DGTT-II / WISC-R testi sonuçları, motor gelişim ve tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24: Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süreyle dirençli epilepsi gelişimi, son DGTT-II/WISC-R testi sonuçları, motor gelişim ve tedaviye yanıt arasındaki ilişki

	0-15 gün		16-30 gün		31-60 gün		61-90 gün		>90 gün		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Dirençli epilepsi gelişimi											
Yok	28	46.7	28	53.8	24	54.5	3	18.8	17	54.8	0.115
Var	32	53.3	24	46.2	20	45.5	13	81.3	14	45.2	
DGTT-II / WISC-R testi sonuçları											0.927
Normal	7	11.7	5	9.6	4	9.1	1	6.3	0	0.0	
Hafif gerilik	5	8.3	4	7.7	3	6.8	2	12.5	2	6.5	
Orta gerilik	9	15.0	9	17.3	7	15.9	2	12.5	4	12.9	
Ciddi gerilik	39	65.0	34	65.4	30	68.2	11	68.8	25	80.6	
Motor gelişim											0.935
Bağımsız ambulator	22	36.7	19	36.5	14	31.8	5	31.3	11	35.5	
Destekli ambulator	4	6.7	6	11.5	5	11.4	1	6.3	5	16.1	
Non-ambulator	34	56.7	27	51.9	25	56.8	10	62.5	15	48.4	
Tedaviye klinik yanıt											0.115
Yok	20	33.3	13	25.0	16	36.4	4	25.0	10	32.3	
Kısmi	17	28.3	22	42.3	12	27.3	11	68.8	10	32.3	
Tam	23	38.3	17	32.7	16	36.4	1	6.3	11	35.5	
Tedaviye EEG yanıtı											0.484
Yok	20	33.3	13	25.0	14	31.8	7	43.8	13	41.9	
Var	40	66.7	39	75.0	30	68.2	9	56.3	18	58.1	

4.19.SPAZMLARDAN ÖNCE VEYA EŞ ZAMANLI SPAZM DIŞI NÖBET VARLIĞI VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet öyküsü olmayanlarda olanlara göre son değerlendirmede ilaçsız ve nöbetsiz olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.01$). Ancak bu iki grup arasında son DGTT-II/WISC-R testi sonuçları ve motor gelişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25: Spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet varlığı ve prognoz arasındaki ilişki

	Spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet öyküsü				p
	yok		var		
	n	%	n	%	
Son nöbet durumu					0.001**
İlaçsız ve nöbetsiz	28	25.9	6	6.3	
AEİ altında en az son 6 aydır nöbetsiz	16	14.8	19	20.0	
AEİ tedavisi altında nöbetleri devam edenler	64	59.3	70	73.7	
DGTT-II / WISC-R testi sonuçları					0.628
Normal	11	10.2	6	6.3	
Hafif gerilik	10	9.3	6	6.3	
Orta gerilik	16	14.8	15	15.8	
Ciddi gerilik	71	65.7	68	71.6	
Motor gelişim					0.075
Bağımsız ambulator	44	40.7	27	28.4	
Destekli ambulator	13	12.0	8	8.4	
Non-ambulator	51	47.2	60	63.2	

4.20. ETİYOLOJİSİNDE HIPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ OLAN TERM VE PRETERM OLGULARIN PROGNOZ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

HİE olan 18 olgu (%24) preterm ve 57 olgu (%76) term idi. Preterm + HİE olanlar ile term + HİE olan olgular arasında son nöbet durumu, motor gelişim ve son DGTT-II / WISC-R testi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26: Etiyolojisinde HİE olan term ve preterm olguların prognoz açısından karşılaştırılması

	Preterm + HİE		Term + HİE		p
	n	%	n	%	
Son nöbet durumu					0.519
İlaçsız ve nöbetsiz	2	11.1	3	5.3	
AEİ altında en az son 6 aydır nöbetsiz	4	22.2	10	17.5	
AEİ tedavisi altında nöbetleri devam edenler	12	66.7	44	77.2	
DGTT-II / WISC-R testi sonuçları					0.789
Normal	0	0.0	0	0.0	
Hafif gerilik	0	0.0	1	1.8	
Orta gerilik	4	22.2	9	15.8	
Ciddi gerilik	14	77.8	47	82.5	
Motor gelişim					0.999
Bağımsız ambulator	4	22.2	13	22.8	
Destekli ambulator	1	5.6	5	8.8	
Non-ambulator	13	72.2	39	68.4	

5. TARTIŞMA

West sendromu sütçocukluğu ve erken çocukluk döneminde görülen, psikomotor gerilik, infantil spazm ve EEG’de hipsaritmi tablosu ile karakterize yaşa özgü bir epileptik ensefalopatidir (1). İlk kez 1841 yılında tanımlanmış olan bu sendromun karakteristik EEG bulguları 1952 yılında Gibbs & Gibbs tarafından hipsaritmi olarak adlandırılmıştır (13). İlk tanımlanmasının üzerinden yıllar geçmesine rağmen infantil spazmın patofizyolojisi ile ilgili bilgiler son derece kısıtlıdır. Infantil spazmlı hastalarda farklı etiyolojilerin benzer tabloya neden olması, spazmların oluşumunda ortak bir mekanizmanın var olabileceğini akla getirmektedir (4).

İnfantil spazmın insidansı 10000 canlı doğumda 2-3.5 arasında değişmektedir (2). Yaşam boyu prevelansı 10 yaşında 10000 çocukta 1.5-2 olarak bildirilmektedir (3). Literatürde, ülkemizde yapılmış herhangi bir insidans çalışmasına rastlayamadık.

Literatürde birçok çalışmada erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Sıklıkla erkek / kız oranı 60:40 civarındadır (15-17). Ancak Wong 2001 yılındaki çalışmasında bu oranı 55:50, 2014 yılında Sehgal ve arkadaşları ise 70:25 olarak bildirmiştir (99,175). Bizim çalışmamızda erkek / kız oranı literatüre benzer şekilde 1.56 olarak bulunmuştur. Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olguların cinsiyetleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İnfantil spazmlı hastalarda prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ohtahara ve arkadaşlarının Japonya’da 180 hasta ile yaptıkları bir çalışmada %42.8 ile en sık prenatal risk faktörleri tespit edilirken, 2.sıklıkta %26.7 ile postnatal risk faktörleri ve 3.sıklıkta %13.9 ile perinatal risk faktörleri yer almaktaydı (63). Hindistan’da Singhi ve arkadaşları ise hastaların yarısından fazlasında perinatal risk faktörlerini tespit ederken prenatal risk faktörlerinin oranını %26 olarak bildirmiştir (176). Bizim çalışmamızda %53.2 (n:108) ile perinatal risk faktörleri ilk sırada yer alırken bunu %29 (n:59) ile postnatal risk faktörleri ve %25.6 (n:52) ile prenatal risk faktörleri izlemekteydi.

Akraba evlilikleri ülkemizde sık görülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2006 yılında yayımladığı 'Aile yapısı araştırması 2006' adlı belgedeki verilere göre Türkiye'de 18 yaş ve üzerinde evli bireyler içinde akraba evliliği yapanların oranı %20.9'dur. Bölgeler ayrı ayrı değerlendirildiğinde Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bu oran %40.4'e kadar çıkmaktadır (177). Çalışmamızda olguların %30.5'inin anne babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Tüm olguların %22.2'sinin anne-babası birinci derece kuzen evliliği yapmıştı. Akraba evliliklerinde otozomal resesif geçişli hastalıkların ortaya çıkma ihtimali artmıştır. İnfantil spazmın etiolojisindeki nedenlerin bir kısmı da otozomal resesif geçişli hastalıklardır.

İnfantil spazmlı hastaların ailelerinde herhangi bir epilepsi türü görülme oranı literatürde değişik çalışmalarda %1-7 arasında bildirilmektedir. Bunun yanında infantil spazmlı hastaların aile bireylerinde infantil spazm görülme oranı ise %0-7 arasında bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda olguların %3'ünün anne veya babasında epilepsi öyküsü, %3.9'unda ise West sendromlu kardeş öyküsü vardı. Ayrıca olguların %3'ünün ikinci derece akrabasında nöbet geçirme öyküsü, %3'ünde ise global gelişme geriliği öyküsü tespit edildi. Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olgular karşılaştırıldığında ise akraba evliliği ve aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı.

Spazmların %90'ı hayatın ilk bir yılı içerisinde başlamakla birlikte en sık başlangıç yaşı 3-7 ay arasındadır. 18 aydan sonra başlangıç nadir olmasına rağmen literatürde 4 yaşından sonra başlayan vakalar da bildirilmiştir (2,15-17).

Kaushik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada spazmların başlangıç yaşı 1 ile 30 ay arasında olup ortalama 5.3 ± 4.6 ay olarak bulunmuştur (178). Matsuo ve arkadaşları spazmların, doğumdaki gestasyonel yaş ne olursa olsun düzeltilmiş 6 ay civarında başladığını göstermiş ve bu durumun, spazmların beynin hasarlanma zamanından değil, maturasyonundan etkilenen bir inkübasyon periyodu içerisinde gelişmesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (179). Bizim çalışmamızda infantil spazm başlangıç yaşı 1 ile 18 ay arasında değişmekte idi. Spazmların başlangıç yaş aralığının literatürle uyumlu olarak en sık 4-6 ay arasında olduğu görüldü.

Spazmların başlama yaşı açısından kriptojenik ve semptomatik gruptaki olgular değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Partikian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ve bu durum, infantil spazmın altta

yatan etiyojiden bağımsız olarak özel bir gelişimsel pencerede meydana gelmesine bağlanmıştır (5).

Olgularımızın polikliniğe başvuru yaşı 2 ile 720 gün arasında değişmekte olup ortalaması 7.1 ± 4.16 ay (medyan: 7 ay) idi. Spazmların başlangıç yaşının ortalama 6.06 ± 3.7 ay olduğu düşünülürse spazmların başlaması ile polikliniğe başvuru arasında yaklaşık 1 aylık gecikme olduğu görülmektedir. Bu gecikmenin, ailelerin spazmları tanıyamaması, sağlık merkezlerine ulaşımında yaşanan zorluklar veya hastaneye başvuran hastalarda tanıda diğer selim nedenlerin ön planda tutulmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Spazmların başlangıç yaşı prognostik faktörler arasında kabul edilmektedir. Arce-Portillo'ya göre spazmların 4 aydan önce başlaması kötü prognostik faktörlerdendir (13). Bizim çalışmamızda da spazmların başlangıç yaşı ile son nöbet durumu ve DGT-II/WISC-R testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Spazmları 4 aydan önce ve 12 ay üzerinde başlayanlarda nöbetlerin devamı ve ciddi bilişsel/mental gelişim geriliği daha yüksek saptandı. Ancak başlangıç yaşı ile motor gelişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Literatürde spazm tipi olarak %42-50 oranı ile en sık miks spazmların görüldüğü bildirilmiştir (86). Ancak farklı oranlar veren çalışmalar da mevcuttur. Wong, 1970-2000 yılları arasında Hong Kong'da West sendromu tanısı alan 105 hastanın %66.6'sında fleksör spazmlar olduğunu saptamıştır (99). Yine 2013 yılında Kuzey Hindistan'da Kaushik ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %76.3'ünde fleksör, %17.6'sında miks ve %6.2'sinde ekstansör tipte spazmların görüldüğü bildirilmiştir (178). Bizim çalışmamızda spazmlar en sık miks, ikinci sıklıkta fleksör ve en az ekstansör spazm şeklindeydi. Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olgular arasında spazm şekli açısından anlamlı fark yoktu.

Motor spazmlara eşlik edebilen otonomik değişiklikler (taşikardi, siyanoz, solukluk, terleme, kızarıklık), vokalizasyon (ağlama, gülme, hırıltı), solunum sayısında değişiklikler, hıçkırık, oküler bulgular (gözlerde kayma, nistagmus, göz açma ve kapama, pupiller dilatasyon, göz yaşarması), gülümseme, yüz buruşturma, anormal dil ve ağız hareketleri ve parsiyel nöbetler bildirilmiştir (14). Bir çalışmada olguların %30.9'unda ağlama, anormal ses çıkarma ve huzursuzluk gibi bulgular saptanmıştır (176). Çalışmamızda 116 olguda (%57.1) motor spazmlara eşlik eden bulgu yokken,

spazmlara en sık eşlik eden bulgu %15.8 oranı ile ağlama, daha sonra sırasıyla bağıрма (%13.8), gülme (%11.3) ve göz yaşarması (%2.0) idi.

İnfanıl spazmlı hastalarda spazmlar başlamadan önce veya eş zamanlı olarak spazm dışı nöbetler görülebilmektedir. Bir çalışmada bu oran %18.7 olarak bildirilmiştir (176). Lee ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da olguların %17.4'ünde spazmlardan önce nöbet, %14.5'inde ise antiepileptik kullanım öyküsü olduğu saptanmıştır (180). Montenegro ve arkadaşlarının çalışmasında 59 infanıl spazmlı hastanın 37'sinde (%62) spazmlar öncesinde spazm dışı nöbet varlığı bildirilmiştir (181). Çalışmamızda ise spazmlar öncesinde veya eş zamanlı spazm dışında nöbet varlığını %46.8 (n:95) olguda saptandı. Spazmlar başlamadan önce antiepileptik kullanımı olguların 70'inde (%34.5) mevcuttu.

Literatürde spazmlardan önce veya eş zamanlı epileptik nöbetlerin olması kötü prognostik faktörler arasında sayılmaktadır (13). Çalışmamızda spazmlar öncesinde veya eş zamanlı nöbet öyküsü olanlarda nöbet prognozu daha kötü saptanırken, DGTT-II/WISC-R testi sonuçları ve motor gelişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Gelişme geriliği spazmlardan önce de mevcut olabilir. Genellikle mental gelişmede duraklama saptanır. Bu oran %68-85 arasında değişmektedir (96,97). Singhi ve arkadaşları da olguların %69.7'sinde spazmlar başlamadan önce gelişme geriliği olduğunu bildirmiştir (176). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 155 olguda (%76.4) spazmlar öncesinde psikomotor gerilik saptandı.

West sendromunun karakteristik EEG bulgusu olan hipsartiminin görülme oranı literatürde çok farklı rakamlarla ifade edilmektedir. Bu oran %7-75 arasında değişmektedir (14). Diğer hastaların bir çoğunda bu örüntünün varyasyonları veya modifikasyonları görülmüştür. 1984'te Hrachovy ve arkadaşlarının 64 infanıl spazmlı hastaya yaptıkları 24 saatlik video EEG monitörizasyonunda bu örüntünün 5 farklı varyasyon veya modifikasyonu tanımlanmıştır (35). Bizim olgularımızın başvuru sırasındaki EEG'leri değerlendirildiğinde %81.3'ünde hipsaritmi saptanırken %18.7'sinde modifiye hipsaritmi/börst-supresyon örüntüsü izlendi. Karvelas ve arkadaşları semptomatik olguların %64'ünde kriptojenik olguların da %76.6'sında klasik hipsaritmi tablosunu saptamıştır (66) . Bizim çalışmamızda kriptojenik ve

semptomatik gruptaki olgular arasında başvuru EEG bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı.

İnfanıl spazmın etiyolojik tanı ve tedavisinde kraniyal görüntülemelerin yeri çok önemlidir. Nöroradyolojik incelemeler tedavi kararını etkileyebileceğinden dolayı infanıl spazmlı tüm hastalara yapılmalıdır (2,65,68,114). Hatta başlangıçtaki MRG bulguları normal olsa bile nöbetlerin devamı halinde olası kortikal displaziye saptamak için altı ay sonra ve miyelinizasyon tamamlandığında, yani 24-30 aylıkken MRG'nin tekrarlanması önerilmektedir (83). Aydın ve arkadaşlarının 143 West sendromlu hasta ile yaptıkları bir çalışmada olguların %17'sinde normal BBT ve %18'inde normal MRG bulguları rapor edilmiştir. Patolojik BBT bulguları arasında en sık serebral atrofi, ventriküler genişleme ve ensefalomalazi yer alırken MRG'de serebral malformasyonlar, serebral atrofi ve miyelinizasyonda gecikme görülmüştür (65). Singhi ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık karşılaşılan nöroradyolojik anormallikler serebral atrofi, gelişimsel malformasyonlar ve tuberler idi (176). MRG bulguları, olguların motor fonksiyonlarındaki prognozu belirleme açısından da önem taşımaktadır. Saltık ve arkadaşlarının çalışmasında MRG bulguları normal olan hastalarda motor gelişim iyi iken, en kötü prognoz ciddi görüntüleme bulguları olan hastalarda tespit edilmiştir (116). Bizim çalışmamızda olguların %20.2'sinde normal nöroradyolojik bulgular mevcuttu. En sık görülen radyolojik bulgu ise literatürle uyumlu olarak serebral atrofi (%23.6) idi. İkinci sıklıkta Singhi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak gelişimsel serebral anomaliler (%19.7) tespit edildi.

İnfanıl spazmlı hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktör altta yatan etiyolojidir (2). Kriptojenik gruptaki olguların oranları değişik çalışmalarda çok farklı rakamlarla ifade edilmektedir. Bu oranın %6 ile %66 arasında değişmesi spazmlara neden olabilecek faktörlerin kriterlerindeki kararsızlık ve zamanla yeni tanısal tekniklerin geliştirilmesine bağlanmaktadır (14). Frost ve Hrachovy kriptojenik gruptaki hastaların oranını %20 olarak bildirirken, Karvelas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %37.5 olarak bulunmuştur (14,66). Nöroradyolojik tekniklerin gelişmesi, SPECT ve PET görüntülemesinin kullanıma girmesi ile birlikte kriptojenik gruptaki hastaların oranı %6-13'e kadar azalmıştır (27,67-69).

Bizim çalışmamızda ise olguların %9.9'u kriptojenik, %90.1'i ise semptomatik gruptandı. Olguların %19.7'si semptomatik grupta olup yapılmış olan tetkikler sonucu altta yatan etiyolojik neden tespit edilememiştir.

Semptomatik gruptaki nedenler hastaların etkilendiği döneme göre prenatal, perinatal ve postnatal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Vakaların yaklaşık %50'sinde prenatal neden saptanmaktadır (2). Osborne ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %49.6'sında prenatal nedenler ilk sırada yer alırken bunu %30 ile perinatal nedenler izlemekteydi (182). Ancak gelişmekte olan ülkelerde perinatal ve postnatal nedenler de önemli bir yere sahiptir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada olguların yarısından fazlasında perinatal nedenler saptanmıştır (176). Yine Hindistan'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada olguların %78.5'inde perinatal nedenler tespit edilmiştir (178). Gelişmiş ülkelerle aradaki bu farkın antenatal izlemdeki aksaklıklar, evde doğum oranlarındaki yükseklik ve eğitimli eleman eksikliği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da gelişmekte olan ülkelerin verilerine benzer olarak %44.7 ile en sık perinatal nedenler tespit edildi. Bunu sırasıyla prenatal ve postnatal nedenler takip ediyordu.

Etiyolojisi bilinen semptomatik grup içerisinde en sık hipoksik iskemik nedenler yer almaktadır. Osborne ve arkadaşlarının çalışmasında 207 infantil spazmlı hastanın %10'unda etiyolojik neden olarak hipoksik iskemik ensefalopati ilk sırada yer almaktadır. Bunu kromozomal anomaliler (%8), yapısal malformasyonlar (%8), inme (%8), tuberoz sklerozis (%7) ve periventriküler lökomalazi veya hemoraji (%5) izlemektedir (182). Hwang'ın çalışmasında ise 220 semptomatik olgunun %50.8'inde hipoksik iskemik ensefalopati rapor edilmiştir (183). Bu oran, Amerika'da Partikian ve arkadaşlarının çalışmasında %13, Pakistan'da %69.4 ve İngiltere'de %12 olarak saptanmıştır (5-7). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki bu oran farkı hipoksik doğum öyküsü sıklığındaki farkı açıkça ortaya koymakta ve infantil spazmin önlenabilir nedenlerinin gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hipoksik iskemik nedenler tüm olgular arasında %36.9, bilinen semptomatik olgular arasında ise %52.4 ile ilk sırada yer almakta idi.

Gelişimsel serebral anomalilerin West sendromu etiyolojisindeki sıklığının yeni gelişen görüntüleme yöntemleri ve otopsi bulguları ile giderek artacağı düşünülmektedir (65,70,72). Osborne ve arkadaşları olguların %8'inde, Mohamed ve arkadaşları

%13.3'ünde, Partikian ve arkadaşları ise %20'sinde gelişimsel serebral anomalilere rastlamışlardır (5,7,182). Biz de literatüre benzer şekilde olgularımızın %19.7'sinde etiyolojik neden olarak gelişimsel serebral anomalileri tespit ettik.

Fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, Aleksander hastalığı, D-gliserik asidüri, Leigh sendromu ve konjenital glikozilasyon bozukluğu gibi birçok metabolik hastalık infantil spazm etiyolojisinde tanımlanmıştır (9). Literatürde etiyolojideki oranını Partikian ve arkadaşları %6, Kaushik ve arkadaşları ise %1.6 olarak bildirmiştir (5,178). Bizim çalışmamızda bu oran %7.9 olarak bulunmuştur. Ülkemizde akraba evlilikleri hala sık olarak görülmektedir. Buna bağlı olarak doğumsal metabolik hastalıkların ortaya çıkma olasılığı da artmaktadır. Bu nedenle infantil spazmlı hastalarda doğumsal metabolik hastalık tetkiklerinin etiyolojik incelemede önemli bir yere sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Tuberoz sklerozis infantil spazmın önemli nedenlerinden biridir ve belirli mutasyonlar tuberoz skleroziste infantil spazm gelişme riskini gösterir (2). Prenatal olguların %10-30'undan sorumlu tutulmaktadır (77). Etiyolojide tuberoz sklerozisin saptanması tedavi seçimi ve prognoz açısından önemlidir. Infantil spazmlı olgulardaki tuberoz sklerozis oranını Partikian ve arkadaşları %9, Poulat ve arkadaşları %8.7 ve Mohamed ve arkadaşları %8 olarak bildirmişlerdir (5,7,184). Ayrıca infantil spazm gelişen tuberoz sklerozisli hastalarda ilerleyen yıllarda otizm gelişme riskinin arttığı da gösterilmiştir (2). Bizim çalışmamızda olgularımızın %5.4'ünde etiyolojik neden olarak tuberoz sklerozis saptanmıştır. Bir diğer nörokutan hastalık olan Nörofibromatozis Tip 1 de sadece 2 olguda görülmüştür.

İnfantil spazm etiyolojisinde yer alan ve önlenabilir olma özelliği nedeniyle önemli olan bir diğer grup da santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır. Kaushik ve arkadaşları tüm olguların %9.4'ünde, Karvelas ve arkadaşları ise %5'inde enfeksiyöz nedenleri göstermişlerdir (66,178). Çalışmamızda etiyolojik neden olarak Karvelas ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak 12 olguda (%5.9) santral sinir sistemi enfeksiyonu saptanmıştır.

Kromozomal anomaliler prenatal nedenlerin %13'ünü oluşturmaktadır ve bunlar içerisinde en sık görüleni Down sendromudur. Down sendromlu olguların %3'ünde

West sendromu geliştiği gösterilmiştir (77). Bizim olgularımızın 2'sinde (%1) Down sendromu ve 1'inde (%0.5) Williams sendromu saptandı.

Çalışmamızda ayrıca önlenebilir nedenlerden %3.9 oranında intraventriküler/intrakraniyal kanama, %3 hipoglisemi ve %1.5 kernikterus saptandı.

2015 yılında Wirrel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada etiyolojik sınıflama 8 altgruba ayrılmıştır (83). Buna göre olguların %14.4'ünde genetik, %10'unda genetik-yapısal, %10.8'inde konjenital-yapısal, %22.4'ünde edinsel-yapısal, %4.8'inde metabolik, %2'sinde enfeksiyöz nedenler saptanmış ve %35.6'sında bir neden bulunamamıştır. Biz de olgularımızı bu sınıflamaya göre incelediğimizde en sık edinsel-yapısal nedenler olduğunu gördük. Olgularımızın %29.1'inde ise etiyolojik neden bulunamadı.

Literatürdeki çalışmalar infantil spazmlı olgularda prognozu belirleyen en önemli faktörün altta yatan etiyoloji olduğunu göstermiştir. Kriptojenik olgularda prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir (2). Riikonen'in Finlandiya'da yaptığı bir çalışmada 214 olgu 20-35 yıl boyunca izlenmiş ve kriptojenik grupta olmanın iyi prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (173). Karvelas ve arkadaşları kriptojenik olguların %50'sinin, Dulac ve arkadaşları da %66.7'sinin gelişimlerinin normal olduğunu göstermiştir (64,66). Çalışmamızda kriptojenik grupta yer alan 20 olgu değerlendirilmiş ve bunların %60'ının (n:12) gelişiminin normal olduğu tespit edilmiştir. Beş olguda hafif düzeyde gerilik, 2 olguda orta düzeyde gerilik saptanırken sadece birinde ciddi düzeyde gerilik gözlenmiştir. Semptomatik grupta ise olguların sadece %2.7'sinde normal gelişim saptanırken %75.4'ünde ciddi düzeyde gerilik olduğu görülmüştür. Normal gelişim düzeyi semptomatik grupta kriptojenik gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Tüm olgular DGTT-II ve WISC-R testi sonuçları ile değerlendirildiğinde %8.4'ünün normal, %7.9'unun hafif geri, %15.3'ünün orta geri ve %68.5'inin ise ciddi geri olduğu tespit edilmiştir.

İnfantil spazmlı olgularda motor fonksiyonların da etkilenebileceği ve bunda etiyolojinin etkili olduğu bilinmektedir. Partikian ve arkadaşlarının çalışmasında olgular motor fonksiyonları açısından normal, desteğe ihtiyacı olanlar ve desteksiz hayatını idame ettiremeyenler olmak üzere üç gruba ayrılır. Kriptojenik gruptaki olguların %32'si normal motor fonksiyonlara sahipken bu oran semptomatik grupta %11 olarak bulunmuştur. Desteksiz hayatını idame ettiremeyenlerin oranı ise kriptojenik grupta

%43 iken semptomatik grupta %67 saptanmıştır. Yani motor fonksiyonlar kriptojenik grupta anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda tüm olguların motor gelişim olarak %35'i bağımsız ambulatuar, %10.3'ü destekli ambulatuar ve %54.7'si non-ambulatuardı. Kriptojenik olguların %95'i, semptomatik olanların ise %28.4'ü normal motor fonksiyonlara sahipti. Kriptojenik olgular arasında yaşamını desteksiz idame ettiremeyecek hasta bulunmazken, semptomatik olguların %60.7'si bu grup içerisindeydi. İki grup karşılaştırıldığında semptomatik grupta normal motor fonksiyonlara sahip olma diğer gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Altı yaş üzerindeki olgularımızın son değerlendirilmelerinde eğitim durumlarını sorguladığımızda normal okula devam edenlerin oranının %21.8 olduğunu gördük. Olguların %44.5'i sadece bireysel eğitim alırken %27.3'ü evde bakılıyordu. Kriptojenik ve semptomatik grup karşılaştırıldığında kriptojenik olguların %100'ü, semptomatik olguların ise sadece %13.1'i normal okula devam etmekte idi. Bu oran kriptojenik grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Riikonen'in 20-35 yıl izlenen olgular ile yaptığı çalışmasında hayatta kalan 147 hastanın 25'i (%17) eğitimlerini normal ilkokulda tamamlamıştı. Bununla birlikte bu olguların 7'sinde hafif öğrenme güçlüğü vardı. 25 olgunun 9'u ortaokulu bitirip bitirme sınavını başarıyla geçmişti. 11 olgu (%7.5) zihinsel engelliler okuluna, 36 olgu (%24.5) özel eğitim veren okullara devam ederken 75 olgu (%51) eğitilemez durumdaydı (173).

Gerek ailenin doktora geç başvurusu, gerek sağlık merkezlerine ulaşımında yaşanan zorluklar, gerekse de tanıda yanılgılardan dolayı spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre uzayabilmektedir. Napuri ve arkadaşlarının çalışmasında bu sürenin medyan değeri 2 hafta (dağılım aralığı: 0-24 hafta) olarak bulunmuştur (185). Partikian ve arkadaşları da spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süreyi ortalama 2.3 ± 3.5 ay (medyan: 1.1 ay) olarak bildirmişlerdir (5). Çalışmamızda spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre 1 ile 420 gün arasında değişmekte olup ortalaması 1.65 ± 1.89 ay (medyan: 1 ay) idi. Bu medyan değerinin literatürle uyumlu olduğu görüldü. Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre aralık olarak da en sık (%29.6) 0-15 gün arasındaydı.

Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen sürenin prognoza etkileri ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Yalnız çalışmaların bir çoğu heterojen gruplarda yapılmış ve farklı farklı tedaviler kullanılmıştır. Ayrıca değişik çalışmalarda

tedavide gecikme süresi de 5 gün, 30 gün ve 2 ay gibi farklı periyotlarda değerlendirilmiştir. Riikonen, Lombroso, Koo ve arkadaşları, Sher ve Sheikh, Sharma ve arkadaşları ile Heiskala tedavide gecikmenin prognozda etkili olduğunu belirtirken, Bellman, Kellaway, Glaze ve arkadaşları, Strafstrom ve Konkal, Holden ve arkadaşları ile Aicardi ve arkadaşları prognozda önemli olmadığını savunmuşlardır (8). 2010'da Partikian ve arkadaşları, 2011'de Mohamed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da bu sürenin prognoz ile ilişkisiz olduğu bulunmuştur (5,7). Bizim çalışmamızda da spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre ile dirençli epilepsi gelişimi, DGTT-II / WISC-R testi sonuçları, motor gelişim ve tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca kriptojenik ve semptomatik grup karşılaştırıldığında bu iki grup arasında da tedavide gecikme ile ilgili anlamlı fark tespit edilmedi.

İnfanıl spazm tedavisinde amaç spazmları durdurmak, hipsaritmik EEG tablosunu düzeltmek ve en iyi nörogelişimsel sonuçları sağlamaktır (128). Tedavide ACTH ve kortikosteroidlerin yanında antikonvülzan ilaçlar da kullanılmaktadır. Tsuji ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı bir çalışmada Japon çocuk nörologlarının ACTH tedavisinden önce B6 vitamini ve valproik asit gibi hormonal olmayan tedavileri tercih ettiği belirtilmiştir (186). İngiltere ve Amerika'da ise ilk tercih olarak ACTH kullanılmaktadır. Çalışmalar Amerika'da çocuk nörologlarının %88'inin ilk basamakta ACTH kullandığını, İngiltere'de ise %80'den fazlasının ACTH veya vigabatrini tercih ettiğini göstermektedir (186). Bizim olgularımızın tedavi protokolleri incelendiğinde ilk seçenek ilacın Japonya'dakine benzer olarak en sık valproik asit (%40.8) olduğu görüldü. Bunu ikinci sıklıkta vigabatrin (%29.1) ve üçüncü sıklıkta B6 vitamini (%14.3) izlemekteydi. Olgularımızın sadece %5.9'unda ilk seçenek olarak ACTH tercih edilmişti. Kriptojenik ve semptomatik grup arasında ilk seçenek tedavi açısından fark bulunmamaktaydı. Tüm olguların %48.3'ünde tedavilerinin herhangi bir döneminde ACTH kullanıldığı görüldü. Bu oran kriptojenik grupta %45 iken semptomatik grupta %48.6 idi.

Literatürde hormonal terapi ile antiepileptik ilaçları karşılaştıran çok sayıda yayın bulunmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda doğal veya sentetik ACTH'nın klinik spazmlar ve EEG'deki hipsaritmik bulgusu üzerindeki yanıtı %42-87 arasında değişmektedir (2). Ayrıca bazı kohort çalışmalarında kriptojenik hastalarda klinik

spazmların kesilmesinde ve diğer sonuçlarda hormonal tedavinin (sentetik ACTH veya prednizolon) vigabatrine üstün olduğu gösterilmiştir (2). İngiltere’de 109 olguluk bir çalışmada ACTH ve vigabatrin tedavileri karşılaştırılmış ve 14. günde vigabatrin %54, ACTH ise %70 oranında etkili bulunmuştur (187). Chandra ve arkadaşlarının çalışmasında VPA ile olguların %40’ında spazmlarda kesilme veya %80’den fazla azalma saptanırken, Prats ve arkadaşları yüksek doz VPA ile spazmlarda kesilme oranını %79 olarak bildirmişlerdir (147,148).

Bizim çalışmamızda ilk seçenek olarak ACTH alan olgularımızın %66.7’sinde tam klinik yanıt elde edilirken antiepileptik ilaç tercih edilenlerde bu oran %31.6 idi. ACTH alanların %91.7’sinde, diğer gruptakilerin ise %65.3’ünde hipsaritminin kaybolduğu görüldü. ACTH kullananlarda tam klinik yanıt oranı anlamlı derecede yüksek iken EEG yanıtları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda ilk tedaviye yanıt değerlendirildiğinde olguların %33.5’inde spazmların tamamen kaybolduğu, %67’sinde ise EEG’deki hipsaritmi tablosunun düzeldiği görüldü. Literatürde ilk tedaviye cevabın kriptojenik olgularda semptomatik olanlara göre çok daha iyi olduğunu belirten ya da iki grup arasında fark saptamayan çalışmalar mevcuttur (3,188). Bizim çalışmamızda semptomatik ve kriptojenik gruptaki olgular karşılaştırıldığında klinik ve EEG yanıtının semptomatik grupta anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi.

Montenegro ve arkadaşlarının çalışmasında 68 semptomatik infantil spazmlı olgunun 23’ünde (%34) generalize epileptiform aktivite, 18’inde (%26.4) unifokal veya bifokal epileptiform aktivite, 9’unda (%13.2) multifokal epileptiform aktivite saptanmış, 13 olguda (%19.1) ise klinik ve EEG bulguları ile infantil spazm rapor edilmiştir. Bu 13 olgunun birinde aynı zamanda fokal, 2’sinde ise generalize epilepsi mevcuttu. Yedi olguda (%10.3) zemin aktivitesinde yavaşlama görülürken sadece bir olguda (%1.5) normal EEG bulguları kaydedilmiştir (181). Çalışmamızda olguların son EEG bulguları değerlendirildiğinde 61 olguda (%30) normal bulgular, 60 olguda (%29.5) generalize epileptiform aktivite, 40 olguda (%19.7) zemin aktivite bozukluğu, 35 olguda (%17.2) fokal epileptiform aktivite ve 7 olguda (%3.5) hipsaritmi tablosu görüldü. Semptomatik olgularımızın %24.6’sının, kriptojenik olgularımızın ise %80’inin EEG’si normal olarak değerlendirildi. Semptomatik olgularımızdaki normal EEG bulgusu olanların oranı Montenegro ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgulara göre daha yüksekti.

Aynı çalışmada izlemde 23 olguda (%34) semptomatik generalize epilepsi ve 21 olguda (%31) lokalizasyonla ilişkili epilepsi geliştiği bildirilmiştir. 14 olgu (%20.6) nöbetsiz olarak izlenirken 10 olguda (%14.5) 2 yaşından sonra da infantil spazmlar devam etmiştir (181). Bizim çalışmamızda olguların %16.7'si nöbetsiz ve antiepileptik ilaçsız olarak izleme devam etmekteydi. %83.3'ünde ise antiepileptik kullanım ihtiyacı mevcuttu. Semptomatik olguların %12'si, kriptojenik olguların ise %60'ı nöbetsiz ve antiepileptik ilaçsız olarak izleniyordu ve bu oran semptomatik grupta anlamlı derecede daha düşüktü. Son değerlendirmede olguların %27.6'sı ≥ 3 ilaca ihtiyaç duyuyordu.

İnfanıl spazm dirençli nöbetlerin yanında mental, motor ve fiziksel sekellere neden olabilmesi açısından önemlidir. Bir çalışmada izlemde olguların %76.5'inde dirençli epilepsi geliştiği tespit edilmiştir (181). Wong'un yaptığı bir çalışmada olguların %89.5'inde mental retardasyon, %21'inde serebral palsi, %15.2'sinde birden fazla sakatlık, %29.5'inde görsel problemler, %1.9'unda işitsel problemler ve %12.4'ünde Lennox-Gastaut sendromu geliştiğini bildirmiştir (99). Riikonen'in serisinde de olguların dörtte birinde infantil otizm ve hiperkinetik sendrom gibi psikiyatrik bozukluklar görülmüştür (189). Güney Kore'de Hwang ve arkadaşlarının çalışmasında ise olguların %75.4'ünde gelişimsel gerilik ve/veya mental retardasyon saptanmıştır (183). Bizim çalışmamızda da benzer olarak tüm olguların %76.8'inde global gelişim geriliği saptandı. Semptomatik grupta kriptojenik gruba göre dirençli epilepsi ve global gelişim geriliği oranının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

İnfanıl spazmda mortalite oranı farklı çalışmalarda %5-31 arasında bildirilmektedir (3). Literatürde %31 gibi yüksek bir mortalite oranı Riikonen'in 20-35 yıllık izlem yaptığı çalışmasında bildirilmiştir. Bu çalışmada kaybedilen olguların üçte biri 3 yaşından önce, %61'i 10 yaşından önce kaybedilmiştir (173). Bizim çalışmamızda 24 olgu (%11.8) kaybedilmişti. 10 olguya (%4.9) ulaşılamazken 169 olgunun (%83.3) yaşadığı öğrenildi. Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olgular mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda etiolojisinde hipoksik iskemik olaylar bulunan 18 olgu (%24) preterm ve 57 olgu (%76) term idi. Preterm + HİE olanlar ile term + HİE olan olgular arasında son nöbet durumu, motor gelişim ve son DGTT-II / WISC-R testi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bu iki grubu prognoz açısından karşılaştıran çalışmaya rastlayamadık.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 1995-Aralık 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve West sendromu tanısı alan 203 olgunun demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri, tedavi yanıtları ve son gelişimsel durumları poliklinik dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

Ortalama izlem süresi 79.81 ± 53.00 ay (medyan: 69 ay) idi.

Çalışmamızda erkek/kız oranı 1.56 olarak bulundu.

Risk faktörleri incelendiğinde en sık perinatal risk faktörlerine rastlandı (%53.2). Bunu %29 ile postnatal risk faktörleri ve %25.6 ile prenatal risk faktörleri izlemekteydi. 72 olgunun (%35.5) öyküsünde risk faktörü olarak perinatal asfiksi mevcuttu.

Olguların %86.2'si term, %13.8'i preterm idi.

Doğum tartıları 860 ile 5000 g arasında değişmekte olup ortalaması 3009.19 ± 707.84 g (medyan: 3100 g) idi.

Doğumda anne yaşı 18 ile 47 arasında değişmekte olup ortalaması 27.62 ± 5.87 (medyan: 26) idi. Doğumda 35 yaş ve üzerinde olan 26 (%12.8) anne vardı.

Soygeçmişleri incelendiğinde 62 olguda (%30.5) anne-baba arasında akraba evliliği, 45 olgunun (%22.2) anne babası arasında ise 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Olguların %1.5'inin annesinde ve %1.5'inin babasında epilepsi öyküsü bulunurken 8 olguda (%3.9) West sendromu tanılı kardeş öyküsü vardı. Olguların %5.9'unun (n:12) ise 2.derece akrabasında nöbet geçirme ve global gelişim geriliği öyküsü saptandı. 19 olgunun (%9.4) global gelişme geriliği ve nöbet şikayetleriyle kaybedilen kardeşi bulunmaktaydı.

Polikliniğe başvuru yaşı 2 ile 720 gün arasında değişmekte olup ortalaması 213.92 ± 124.96 gün (medyan: 210 gün) idi.

Polikliniğe en sık başvuru nedeninin sıçrama olduğu görüldü. Bunu sırasıyla havale geçirme ve kasılma şikayetleri izlemekteydi.

İnfantil spazm başlangıç yaşı 1 ile 18 ay arasında değişmekte olup ortalaması 6.06 ± 3.7 ay (medyan: 5 ay) idi. Başlangıç yaş aralığının en sık 4-6 ay arasında (%41.9) ve en az 12 ay üzerinde (%6.4) olduğu görüldü.

Spazmların başlangıç yaşı ile son nöbet durumu ve DGTT-II/WISC-R testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Spazmları 0-3 ay arasında başlayanlar ile 12 ay üzerinde başlayanlarda diğer 2 gruba göre nöbetlerin devam etme oranı ve ciddi gelişim geriliği olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Ancak spazmların başlangıç yaşı ile motor gelişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Olgularda en sık miks spazmlar (%45.3) görülmekteydi.

Spazmlar öncesinde veya eş zamanlı spazm dışında nöbet varlığı 95 olguda (%46.8) saptandı. Olguların 70'inde (%34.5) ise spazmlar başlamadan önce antiepileptik kullanım öyküsü mevcuttu.

Spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet öyküsü olmayanlarda olanlara göre son değerlendirmede ilaçsız ve nöbetsiz olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Ancak bu iki grup arasında son DGTT-II/WISC-R testi sonuçları ve motor gelişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Spazmlara eşlik eden en sık bulgu %15.8 oranı ile ağlama idi.

Olguların %9.9'u (n:20) kriptojenik, %90.1'i (n:183) ise semptomatik gruptandı. 40 olgu (%19.7) semptomatik grup içerisinde değerlendirilmiş olup mevcut tetkiklerle etiyolojik nedeni saptanamamıştı.

Semptomatik gruptaki olgular altta yatan nedenin oluşum zamanına göre sınıflandırıldığında 64 olgu (%44.7) ile en sık perinatal nedenler, 61 olgu (%42.6) ile ikinci sıklıkta prenatal nedenler ve en az sıklıkta 18 olgu (%12.5) ile postnatal nedenler saptandı.

Semptomatik grupta yer alan olgularda görülen en sık etiyolojik nedenler; hipoksik iskemik ensefalopati (%36.9), gelişimsel serebral anomaliler (%19.7) ve metabolik hastalıklar (%7.9) idi.

Preterm + HİE olanlar ile term + HİE olan olgular arasında son nöbet durumu, motor gelişim ve son DGTT-II / WISC-R testi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Bir diğer sınıflamaya göre olguların %40.4'ü edinsel-yapısal, %29.1'i bilinmeyen, %19.7'si konjenital-yapısal, %7.9'u metabolik, %6.4'ü genetik- yapısal, %5.9'u enfeksiyöz ve %1.5'i genetik etiyolojik nedenlere sahipti.

Kriptojenik grup ve semptomatik grup arasında cinsiyet, anne-baba arasında akrabalık öyküsü, 1. ve 2. derece akrabada nöbet ve global gelişim geriliği öyküsü, benzer şikayetlerle kaybedilen kardeş öyküsü, spazmların başlama zamanı, spazmların şekli, spazmlara eşlik eden bulgu, ilk tanı anındaki EEG bulguları, spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre, ilk seçenek ilaç ve ACTH kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

İlk başvuru sırasında 43 olguda (%21.2) mikrosefali ve 7 olguda (%3.4) makrosefali saptandı.

Olguların ilk başvurusu sırasındaki EEG'leri değerlendirildiğinde 165 olguda (%81.3) hipsaritmi saptanırken 38 olguda (%18.7) modifiye hipsaritmi/börs-supresyon örüntüsü görüldü.

Kraniyal görüntüleme 41 olguda (%20.2) normaldi. Anormal bulgu olarak en sık serebral atrofi (%23.6), 2.sıklıkta gelişimsel serebral anomaliler (%19.7) ve 3.sıklıkta hipoksik iskemik değişiklikler (%19.2) saptandı.

Spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasındaki süre 1 ile 420 gün arasında değişmekte olup ortalaması 49.75 ± 56.96 gün (medyan: 30 gün) idi. Olguların %29.6'sında bu süre 0-15 gün arasındaydı.

Spazmların başlangıcı ile tedaviye başlama arasında geçen süre ile dirençli epilepsi gelişimi, DGTT-II / WISC-R testi sonuçları, motor gelişim ve tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Olguların tedavi protokolleri incelendiğinde ilk seçenek ilacın en sık valproik asit (%40.8), 2.sıklıkta vigabatrin (%29.1) ve 3.sıklıkta B6 vitamini (%14.3) olduğu görüldü. İzlemleri sırasında toplam 98 olguda (%48.3) ACTH kullanılmıştı.

Olguların %33.5'inde ilk tedaviye tam klinik yanıt alınırken, %31'i yanıtızsız olarak değerlendirildi.

İlk tedaviye EEG yanıtına bakıldığında olguların %67'sinde hipsaritminin kaybolduğu görüldü.

Tedaviye klinik ve EEG yanıtı semptomatik grupta kriptojenik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı.

İlk seçenek olarak ACTH alanlarda, AEİ alanlara göre tedaviye klinik yanıt istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekken, tedaviye EEG yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Son muayenelerinde motor gelişim olarak %35'i bağımsız ambulator, %10.3'ü destekli ambulator ve %54.7'si non-ambulatordu. 45 olgu (%22.2) fizik tedavi almazken, 101 olgu (%49.8) düzenli fizik tedavi görüyordu.

Motor gelişim olarak bağımsız ambulator olma semptomatik grupta anlamlı derecede daha düşüktü.

Olgular DGTT-II ve WISC-R testi sonuçları ile değerlendirildiğinde %8.4'ünde normal sonuçlar, %7.9'unda hafif derecede gerilik, %15.3'ünde orta derecede gerilik ve %68.5'inde ciddi derecede gerilik saptandı.

Son DGTT-II veya WISC-R testinde normal bulgular semptomatik grupta kriptojenik gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü.

Altı yaş üzerindeki 110 hastanın 30'u eğitim alamayacak kadar geri düzeyde iken 49'u sadece bireysel eğitim almaktaydı. Normal okula devam edenlerin sayısı 24 olup bunların 9'u normal okula ek olarak bireysel eğitim almaktaydı. Olguların 5'i iş okuluna devam ederken 2'si otistik çocuklar eğitim okuluna gidiyordu.

Altı yaş üstü olguların 99'u semptomatik, 11'i ise kriptojenik gruptandı. Kriptojenik olguların tümü normal okula giderken, semptomatik gruptaki olgulardan sadece 13'ü (%13.1) normal okula devam etmekteydi. Semptomatik olguların 49'u

(%49.5) sadece bireysel eğitim alırken 30'u (%30.3) evde bakım hastasıydı , 5'i (%5.1) iş okulu ve 2'si (%2) otistik çocuklar eğitim okuluna devam ediyordu.

Normal okula gitme oranı semptomatik grupta kriptojenik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı.

Olguların 17'sinin mental-motor gelişimi normaldi. Olgularda en sık global gelişim geriliği (%76.8), ikinci sıklıkta dirençli epilepsi (%50.7) ve sonra sırasıyla otizm (%9.9) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%3.4) görüldü.

Dirençli epilepsi ve global gelişim geriliği semptomatik grupta kriptojenik gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Olguların %66'sında son muayenede antiepileptik kullanmasına rağmen nöbetlerin devam ettiği öğrenildi.

İlaçsız ve nöbetsiz izlenen olguların oranı %16.7 idi.

Tamamen ilaçsız-nöbetsiz devam etme ve son kontrolde antiepileptik ilaç kullanmama semptomatik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı.

Son değerlendirmede olguların %30'unda (n:61) normal EEG bulguları tespit edildi. Anormal EEG bulguları arasında en sık %29.5 (n:60) ile generalize epileptiform aktivite tespit edildi. Olguların %19.7'sinde (n:40) zemin aktivite bozukluğu, %17.2'sinde (n:35) fokal epileptiform aktivite ve %3.5'inde (n:7) hipsaritmi tablosu görüldü.

Son EEG'de normal bulgular, semptomatik grupta kriptojenik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda saptandı.

Epilepsi cerrahisi 3 olguya (%1.5) uygulanmıştı.

Mortalite oranı %11.8 (n:24) olarak tespit edildi. Ölüm yaşı ortalaması 46.37 ± 38.21 ay (medyan: 38.50 ay, aralık: 6-201 ay) idi.

Kriptojenik ve semptomatik gruptaki olgular mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak etiyoloji ve spazmların başlangıç yaşının nörogelişimsel prognozda etkili faktörler olduğu tespit edildi. Motor fonksiyonlar açısından ise sadece etiyoloji

prognostik faktör olarak saptanırken, nöbet prognozu ile ilişkili prognostik faktörler etiyoloji, spazmların başlangıç yaşı ve spazmlardan önce veya eş zamanlı spazm dışı nöbet varlığı idi.

West sendromu sadece dirençli epilepsi gelişimi değil mental, motor ve psikiyatrik birçok sekele neden olabilmesi açısından önem taşımaktadır. Morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Literatürde prognozda en önemli faktör etiyoloji olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hem nörogelişimsel hem de nöbet prognozunu etkileyen faktör etiyoloji olarak saptanmıştır. West sendromunun etiyolojisinde çok farklı nedenler rol oynamaktadır. Gelişmiş ülkelerde ön planda prenatal faktörler gelmekte iken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelere perinatal ve postnatal nedenler etiyolojide önemli yer tutmaktadır. Antenatal izlemin ve doğum koşullarının iyileştirilmesi, doğumların nitelikli elemanlar yardımıyla yapılması ve neonatal bakım kalitesinin artırılması ile olguların prenatal, perinatal ve postnatal dönemde başta hipoksi olmak üzere risk faktörlerine maruz kalmaları önlenabilirse poliklinikte infantil spazmlı olgularla daha az karşılaşacağımızı düşünmekteyiz. Etiyolojide gelişimsel serebral anomaliler ve özellikle bizim ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelere doğumsal metabolik hastalıklar da önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle West sendromlu tüm olgularda tanı ve tedavi seçiminde yol göstereceğinden kraniyal görüntülemenin ilk basamakta yapılmasının yararlı olacağını, doğumsal metabolik hastalık tetkiklerinin de etiyolojiyi aydınlatmada önemli bir yere sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamız bunu desteklemese de literatürde spazmların başlaması ile tedaviye başlama arasında geçen sürenin de prognozda etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Ancak çalışmaların çoğu heterojen gruplarda ve farklı tedaviler altında yapılmıştır. Bu nedenle daha homojen gruplarda ve benzer tedavi protokolleri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Aicardi J. Infantile Spasms and Related Syndromes. In: Aicardi J(ed). *Epilepsy in Children*, 3 nd ed., 2004; pp 14-38.
2. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51:2175–2189.
3. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2001; 24:89-98.
4. Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol* 1993; 33:231–236.
5. Partikian A, Mitchell WG. Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. *J Child Neurol* 2010; 25:423-428.
6. Ibrahim S, Gulab S, Ishaque S, Salem T. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH - a developing country perspective. *BMC Pediatrics* 2010; 10:1-9.
7. Mohamed BP, Scott RC, Desai N, Gutta P, Patil S. Seizure outcome in infantile spasms- A retrospective study. *Epilepsia* 2011; 52: 746-752.
8. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain and Development* 2001; 23: 688-691.
9. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Italian Journal of Pediatrics* 2010; 36:15.
10. Apak S. West Sendromu. İn: Apak S. *Pediatric Epileptoloji ve Antikonvülzif İlaç Tedavisi*. İstanbul, Sanal Matbaacılık,1986; pp 246-278.
11. Engel J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
12. Baram TZ. Myoclonus, Myoclonic Seizures and Infantile Spasms. In: *Pediatric Neurology: principles & practice*. Ed by Keneth F. Swaiman, Stephan Aswal, Donna M Ferriero,4.ed. Philadelphia: Elsevier, 2006; pp 1063-1078.
13. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. *Brain &Development* 2014; 36(9):739-751.

14. Hrachovy RA, Frost Jr JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (Infantile Spasms/West Syndrome) . *Journal of Clinical Neurophysiology* 2003; 20(6):408–425.
15. Ludvigsson P, Olafsson E, Sigurthardottir S, Hauser WA. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia* 1994; 35:802–805.
16. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain & Development* 2001; 23: 539–541.
17. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999; 40:748–751.
18. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau, Dravet C et al (eds), *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3 nd ed. London, John Libbey& Company Ltd, 2002; pp 47-63.
19. Riikonen R. Infantile spasms: some new theoretical aspects. *Epilepsia* 1983; 24: 159- 168.
20. Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, Raffo E, Betancourth D, Moshé SL. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. *Neurobiol Dis* 2010;37:604-612.
21. Dulac O. What is West Syndrome?. *Brain & Development* 2001; 23:447–452.
22. Hrachovy RA, Frost Jr JD. Severe encephalopathic epilepsy infants: infantile spasms (West syndrome). In:Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors. *Pediatric epilepsy:diagnosis and therapy*. 3rd ed. New York:Demos,2008; pp 249-268.
23. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology* 1981;31:688–694.
24. Nausieda PA, Carvey PM, Braun A. Long-term suppression of central serotonergic activity by corticosteroids: a possible model of steroidresponsive myoclonic disorder. *Neurology* 1982;32:772–775.
25. Pranzatelli MR. In vivo and in vitro effects of adrenocorticotrophic hormone on serotonin receptors in neonatal rat brain. *Dev Pharmacol Ther* 1989;12:49–56.
26. Silverstein F, Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms. *Neurology* 1984; 34:102–104.
27. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27: 406–413.
28. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BC, Phelps ME. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992;31:212–19.

29. Chugani HT. Pathophysiology of infantile spasms. *Adv Exp Med Biol* 2002;497:111-121.
30. Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ, Andriola MR, Beydoun AA. Outcome for West syndrome following surgical treatment. *Epilepsia* 1991;32:668-671.
31. Wyllie E, Comair Y, Ruggieri P, Raja S, Prayson R. Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology* 1996;46:839-841.
32. Bour F, Chiron C, Dulac O, Plouin P. Electroclinical characteristics of seizures in the Aicardi syndrome. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1986;16:341-353.
33. Carrazana EJ, Lombroso CT, Mikati M, Helmers S, Holmes GL. Facilitation of infantile spasms by partial seizures. *Epilepsia* 1993;34:97-109.
34. Donat JF, Wright FS. Simultaneous infantile spasms and partial seizures. *J Child Neurol* 1991; 6:246-250.
35. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia* 1984;25:317-325.
36. Plouin P, Jalin C, Dulac O, Chiron C. Ambulatory 24-hour EEG recording in epileptic infantile spasms. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1987;17:309-318.
37. Yamamoto N, Watanabe K, Negoro T, Furune S, Takahashi I, Nomura K, et al. Partial seizures evolving to infantile spasms. *Epilepsia* 1988;29:34-40.
38. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. Coupling of focal electrical seizure discharges with infantile spasms: incidence during longterm monitoring in newly diagnosed patients. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:461-464.
39. Dulac O, Chiron C, Robain O, Plouin P, Jambaque II, Pinard JM. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. *Semin Pediatr Neurol* 1994;1:83-89.
40. Avanzini G, Panzica F, Franceschetti S. Brain maturational aspects relevant to pathophysiology of infantile spasms. *Int Rev Neurobiol* 2002;49:353-365.
41. Lado FA, Moshe SL. Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? *Int Rev Neurobiol* 2002;49:115-140.
42. Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC III, Horton EJ, Saito M. Brainadrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology* 1992;42:1171-1175.
43. Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TL. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. *Int Rev Neurobiol* 2002;49:185-197.

44. Baram TZ, Hirsch E, Snead OC III, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone-induced seizures in infant rats originate in the amygdala. *Ann Neurol* 1992;31:488-494.
45. Baram TZ, Mitchell WG, Brunson K, Haden E. Infantile spasms: hypothesis-driven therapy and pilot human infant experiments using corticotropin-releasing hormone receptor antagonists. *Dev Neurosci* 1999;21:281-289.
46. Mota NG, Rezkallah-Iwasso MT, Peracoli MT, Montelli TC. Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes. *Arq Neuropsiquiatr* 1984;42:126-131.
47. Reinskov T. Demonstration of precipitating antibody to extract of brain tissue in patients with hypsarrhythmia. *Acta Paediatr Scand* 1963;140(suppl):73.
48. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Shearer WT, Schlactus JL, Mizrahi EM, Glaze DG. Immunological evaluation of patients with infantile spasms. *Ann Neurol* 1985;18:414.
49. Howitz P, Platz P. Infantile spasms and HLA antigens. *Arch Dis Child* 1978;53:680-682.
50. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Pollack MS, Glaze DG. Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia* 1988;29:817-819.
51. Suastegui RA, de la Rosa G, Carranza JM, Gonzalez-Astiazaran A, Gorodezky C. Contribution of the MHC class II antigens to the etiology of infantile spasm in Mexican Mestizos. *Epilepsia* 2001;42:210-215.
52. Bruyere H, Lewis S, Wood S, MacLeod PJ, Langlois S. Confirmation of linkage in X-linked infantile spasms (West syndrome) and refinement of the disease locus to Xp21.3-Xp22.1. *Clin Genet* 1999;55:173-181.
53. Claes S, Devriendt K, Lagae L, Ceulemans B, Dom L, Casaer P, et al. The X-linked infantile spasms syndrome (MIM 308350) maps to Xp11.4-Xpter in two pedigrees. *Ann Neurol* 1997;42:360-364.
54. Scheffer IE, Wallace RH, Phillips FL, Hewson P, Reardon K, Parasivam G, et al. X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability. *Neurology* 2002;59:348-356.
55. Stromme P, Sundet K, Mork C, Cassiman JJ, Fryns JP, Claes S. X linked mental retardation and infantile spasms in a family: new clinical data and linkage to Xp11.4-Xp22.11. *J Med Genet* 1999; 36:374-378.
56. Stromme P, Mangelsdorf MMS, Shaw MA, Lower KM, Lewis SME, Bruyere H, et al. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 2002;30:441-445.

57. Turner G, Partington M, Kerr B, Mangelsdorf MMS, Gecz J. Variable expression of mental retardation, autism, seizures, and dystonic hand movements in two families with an identical ARX gene mutation. *Am J Med Genet* 2002;112:405-411.
58. Ropers HH, Zuffardi O, Bianchi E, Tiepolo L. Agenesis of corpus callosum, ocular, and skeletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. *Hum Genet* 1982;61:64-68.
59. Hodgson SV, Neville B, Jones RW, Fear C, Bobrow M. Two cases of X/autosome translocation in females with incontinentia pigmenti. *Hum Genet* 1985;71:231-234.
60. Borglum AD, Flint T, Hansen LL, Kruse TA. Refined localization of the pyruvate dehydrogenase E1 alpha gene (PDHA1) by linkage analysis. *Hum Genet* 1997;99:80-82.
61. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22:25-36.
62. Vigeveno F, Fusco L, Cusmai R, Claps D, Ricci S, Milani L. The idiopathic form of West Syndrome. *Epilepsia* 1993; 34:743-746.
63. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Yoshinaga H, Sato M. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:716-722.
64. Dulac O, Plouin P, Jambaque I. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:747-756.
65. Aydınli N, Çalışkan M, Özmen M, Tonguç E. Neuroradiologic aspects of West syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;19:211-216.
66. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, Duy PT, Cossette P, Carmant L. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* 2009; 18:197-201.
67. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996;39(5):643-649.
68. Bogaert PV, Chiron C, Adamsbaum C, Robain O, Diebler C, Dulac O. Value of magnetic resonance imaging in West syndrome of unknown etiology. *Epilepsia* 1993;34(4):701-706.
69. Singer WD, Haller JS, Suiiivan LR, Wolpert S, Mills C, Rabe EF. The value of neuroradiology in infantile spasms. *J Pediatr* 1982; 2: 47-50.
70. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia* 1995; 36(6): 572-574.

71. Vinters HV, De Rosa MJ, Farrel MA. Neuropathologic study of resected cerebral tissue from patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1993; 34(4):772-779.
72. Jellinger K. Neuropathological aspects of infantile spasms. *Brain Dev* 1987; 9:349-357.
73. Motte J, Billard C, Fejerman N, Sfaello Z, Arroyo H, Dulac O. Neurofibromatosis type one and West syndrome: A relatively benign association. *Epilepsia* 1993; 34(4): 723-726.
74. Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 203-209.
75. Riikonen R. Infantile spasms: Infectious disorders. *Neuropediatrics* 1993;24:274-280.
76. Bale JF. Human cytomegalovirus infection and disorders of the nervous system. *Arch Neurol* 1984; 41: 310-320.
77. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain & Development* 1998; 20:1-8.
78. Yamanouchi H, Imataka G, Nakagawa E, Nitta A, Suzuki N, Hirao J, et al. An analysis of epilepsy with chromosomal abnormalities. *Brain Dev* 2005; 27(5):370-377.
79. Stafstrom CE, Konkol RJ. Infantile spasms in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:576-585.
80. Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasm morbidity. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37(3):232-238.
81. Okumura A, Watanabe K, Hayakawa F, Kato T. The timing of brain insults in preterm infants who later developed West syndrome. *Neuropediatrics* 2001; 32(5): 245-249.
82. Cusmai R, Ricci S, Pinard JM, Plouin P, Fariello G, Dulac O. West syndrome due to perinatal insults. *Epilepsia* 1993; 34:738-742.
83. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2015; 56(4):617-625.
84. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979;6: 214-218.
85. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36(2):311-329.

86. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135–158.
87. Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children çeviri editörleri Prof. Dr. Esat Eşkazan, Prof. Dr. Ayşın Dervent İstanbul Medikal Yayıncılık 1. Baskı, 2007; sayfa: 14-38.
88. King DW, Dyken PR, Spinks IL Jr, Murvin AJ. Infantile spasms: ictal phenomena. *Pediatr Neurol* 1985; 1:213–218.
89. Gaily E, Liukkonen E, Paetau R, Rekola R, Granstrom ML. Infantile spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video- EEG. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:658-667.
90. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics* 1980;65:81-88.
91. Plouin P, Dulac O, Jalin C, Chiron C. Twenty-four-hour ambulatory EEG monitoring in infantile spasms. *Epilepsia* 1993;34:686-691.
92. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Intensive monitoring of infantile spasms. In: Schmidt D, Morselli PL, eds. *Intractable epilepsy*. New York: Raven Press, 1986; pp 87-97.
93. Baird HW. Convulsions in infancy and childhood. *Conn Med* 1959;23: 149-151.
94. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome." *Epilepsia* 1973; 14: 153–164.
95. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1991;32:212–214.
96. Riikonen R. Infantile spasms: Modern practical aspects. *Act Paediatr Scand* 1984; 73:1-6.
97. Kellaway P, Frost JO, Hrachovy RA. Infantile Spasms. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK (eds)., *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*, New York, Raven Press, 1983; pp 115-136.
98. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Suqiura M, Iwase K, Hara K. Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23(1): 51-65.
99. Wong V. West syndrome: The University Hong Kong experience (1970-2000). *Brain Dev* 2001;23 (7): 609-615.
100. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982; 13:14-23.

101. Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia* 1993;34:679-685.
102. Acharya JN, Wyllie E, Luders HO, Kotagal P, Lancman M, Coelho M. Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy. *Neurology* 1997;48:189-196.
103. Donat JF, Wright FS. Unusual variants of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:313-318.
104. Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:671-678.
105. Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, Curran JG. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia* 1995;36:873-882.
106. Haga Y, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Kasai K, Ohki T, et al. Do ictal, clinical, and electroencephalographic features predict outcome in West syndrome? *Pediatr Neurol* 1995;13:226-229.
107. Haga Y, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Kasai K, Ohki T, et al. Ictal electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Psychiatr Clin Neurosci* 1995;49:233-234.
108. Panzica F, Franceschetti S, Binelli S, Canafoglia L, Granata T, Avanzini G. Spectral properties of EEG fast activity ictal discharges associated with infantile spasms. *Clin Neurophysiol* 1999;110:593-603.
109. Silva ML, Cieuta C, Guerrini R, Plouin P, Livet MO, Dulac O. Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome. *Epilepsia* 1996;37:977-982.
110. Viani F, Romeo A, Mastrangelo M, Viri M. Infantile spasms combined with partial seizures: electroclinical study of eleven cases. *Ital J Neurol Sci* 1994;15:463-471.
111. Vigeveno F, Fusco L, Pachatz C. Neurophysiology of spasms. *Brain Dev* 2001;23:467-472.
112. Yamatogi Y, Ohtahara S. Age-dependent epileptic encephalopathy: a longitudinal study. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1981;35:321-332.
113. Donat JF, Lo WD. Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in West syndrome. *J Child Neurol* 1994;9:290-296.
114. Haginoya K, Kon K, Takayanagi M, Yoshihara Y, Kato R, Tanaka S, et al. Heterogeneity of ictal SPECT findings in nine cases of West syndrome. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 5:26-29.

115. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-2153.
116. Saltık S, Koçer N, Dervent A. Informative value of magnetic resonance imaging and EEG in the prognosis of infantile spasms. *Epilepsia* 2002;43:246-252.
117. Jambaqué I, Chiron C, Dulac O, Raynaud C, Syrota P. Visual inattention in West syndrome: a neuropsychological and neurofunctional imaging study. *Epilepsia* 1993;34(4): 692-700.
118. Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, Carmant L, Lortie A, Diadori P, et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 4846-4858.
119. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-Onset Epileptic Encephalopathies: Ohtahara Syndrome and Early Myoclonic Encephalopathy. *Pediatric Neurology* 2012;47:317-323.
120. Clarke M, Gill J, Noronha M, McKinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:520-528.
121. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y. The West syndrome: developmental aspects. *Acta Paediatr Jpn* 1987;29: 61-69.
122. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *European journal of paediatric neurology* 2009;13: 493-504.
123. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82–93.
124. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78:1974-1980.
125. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban GK, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62:1668-1681.
126. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD001770.
127. Bower BD, Jeavons PM. The effect of corticotrophin and prednisolone on infantile spasms with mental retardation. *Arch Dis Child* 1961;36:23-33.

128. Stafstrom CE, Arnason BG, Baram TZ, Catania A, Cortez MA, Glauser TA, et al. Treatment of infantile spasms: emerging insights from clinical and basic science perspectives. *J Child Neurol* 2011;26:1411-1421.
129. Liu ZL, He B, Fang F, Tang CY, Zou LP. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the melanocortin-4 receptor promoter in infantile spasms. *Neuropediatrics* 2007;38:304-309.
130. Ding YX, Zou LP, He B, Yue WH, Liu ZL, Zhang D. ACTH receptor (MC2R) promoter variants associated with infantile spasms modulate MC2R expression and responsiveness to ACTH. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20(2):71-76.
131. Baram TZ, Michelle WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97:375-379.
132. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton WR, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1773-1778.
133. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124:803-806.
134. Ito M, Aiba H, Hashimoto K, Kuroki S, Tomiwa K, Okuno T, et al. Low dose ACTH therapy for West syndrome: Initial effect and long term outcome. *Neurology* 2002;58:110-114.
135. Kossof EH, Hartman AL, Rubenstein JE, Vining EP. High dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. *Epilepsy Behav* 2009; 14:674-676.
136. Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:331-336.
137. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Shields WD. Vigabatrin:2008 update. *Epilepsia* 2009; 50:163-173.
138. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder* 2007; 9:353-412.
139. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005; 20 (suppl 1): 1-56.
140. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. Epilepsia*. 1996;37(7):638-642.

141. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J; US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001;57(8):1416-1421.
142. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;(suppl 2) : 52-59.
143. Brodie SE. Screening for vigabatrin (sabril®) retinal toxicity in children. *Ophthalmic Genet* 2011;32:193-195.
144. Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, Mc Carter R, Molloy-Welles E, Heffron A, et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2009;50:184-194.
145. Macdonald RL, Bergey GK. Valproic acid augments GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Brain Research* 1979;170: 558-562.
146. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochemistry International* 2000;37: 103-110.
147. Chandra S, Bhavé A, Bhargava R, Kumar C, Kumar R. West syndrome: response to valproate. *Front Neurol* 2012; 3:166-171.
148. Prats JM, Garaizar C, Rua MJ. Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate : Initial response and follow up. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:617-625.
149. Jones RM, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-Induced Acute Pancreatitis: A Review. *The Ochsner Journal* 2015;15:45–51.
150. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982;2(5):591-597.
151. Ito M, Okuno T, Hattori H, Fujii T, Mikawa H. Vitamin B6 and Valproic Acid in Treatment of Infantile Spasms. *Pediatr Neurol* 1991;7:91-96.
152. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child* 1999;81:431-433.
153. Toribe Y. High-dose vitamin B6 treatment in West syndrome. *Brain & Development* 2001;23: 654–657.
154. Ohtsuka Y, Matsuda M, Ogina T, Kobayashi K, Ohtahara S. Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev* 1987;9:418-421.
155. Kuo MF, Wang HS: Pyridoxal phosphate response in epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2002; 26:146-147.

156. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, Murakami E , Kamiyama N. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol* 2004; 30:216-218.
157. Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001;23:658-661.
158. Peltzer B, Alonso WD, Porter BE. Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms. *J Child Neurol* 2009; 34:400-405.
159. Hosain SA, Merchant S, Solomon GE, Chutorian A. Topiramate for the treatment of infantile spasms. *J Child Neurol* 2006;21:17-19.
160. Raffo E, Coppola A, Ono T, Briggs SW, Galanopoulon AS. A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiol Dis* 2011; 43:322-329.
161. Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ, Chiron C, Taillebois L, Cognot C, at al. Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins. *Brain Dev* 1991; 13:313-319.
162. Ariizumi M, Baba K, Hibio S, Shiihara H, Michihiro N, Ogawa K, at al. Immunoglobulin therapy in the West syndrome. *Brain Dev* 1987;9(4): 422-425
163. Matsumoto A, Kumagai T, Takeuchi T, Miyazaki S, Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev* 1998;20 (1):1-8.
164. Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007; 48:82-88.
165. Adelson PD, Peacock WJ, Chugani HT, Comair YG, Vinters HV, Shields WD, at al. Temporal and extended temporal resections for the treatment of intractable seizures in early childhood. *Pediatr Neurosurg* 1992;18:169-178.
166. Hoffman HJ. Surgery for West's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2001;497:57-59.
167. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2004; 45:255-262.
168. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *J Child Neurol* 2007;22:1102-1107.
169. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005;65:235-238.

170. Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2007;68:62-64.
171. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Natsume J, Kubota T, et al. Evolutional changes and outcome of West syndrome: correlation with magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia* 1998;39 (Suppl 5):46-49.
172. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome : a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367-372.
173. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev* 2001;23:683-687.
174. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *The Journal of Pediatrics* 1995; 127: 193–199.
175. Sehgal R, Gulati S, Sapra S, Tripathi M, Kabra M, Pandey RM. Neurodevelopmental and epilepsy outcome in children aged one to five years with infantile spasms-A North Indian cohort. *Epilepsy research* 2014; 108:526-534.
176. Singhi P, Ray M. Profile of west syndrome in North Indian children. *Brain Dev* 2005;27:135-140.
177. TC Başbakanlık Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü. Aile yapısı araştırması 2006. Sayfa 8.
178. Kaushik JS, Patra B, Sharma S , Yadav D, Aneja S. Clinical spectrum and treatment outcome of West Syndrome in children from Northern India . *Seizure* 2013;22:617–621.
179. Matsuo A, Matsuzaka T, Tsurua A , Moriuchi H , Nakashita Y , Tanaka S , et al. Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Nagasaki Prefecture, Japan. *Brain & Development* 2001;23: 575–579.
180. Lee J, Lee JH, Yu HJ, Lee M. Prognostic factors of infantile spasms: Role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain & Development* 2013;35: 821–826.
181. Montenegro MA, Eck K, Jacob S, Cappell J, Chriboga C, Emerson R, et al. Long-term outcome of symptomatic infantile spasms established by video electroencephalography (EEG) monitoring. *J Child Neurol* 2008;23(11):1288-1292.
182. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West Syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010; 51(10):2168-2174.
183. Hwang YS. National survey on West syndrome in Korea. *Brain & Development* 2001;23: 565–569.

184. Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, Blanchard G, François LL, Rougeot C, et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *European journal of paediatric neurology* 2014;18:176-182.
185. Napuri S, Gall ED, Dulac O, Chaperon J, Riou F. Factors associated with treatment lag in infantile spasms. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010;52:1164-1166.
186. Tsuji T, Okumura A, Ozawa H, Ito M, Watanabe K. Current Treatment of West Syndrome in Japan. *J Child Neurol*. 2007;22:560-564.
187. Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010;95:382–386.
188. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study therapy in infantile of A CTH vs prednisone spasms . *J Pediatr* 1983;103:641-645.
189. Riikonen R. Infantile spasms: Therapy and outcome. *Journal of child Neurology* 2004;19(6): 401-405.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı-soyadı: Dilek (KÜRKÇÜ) GÜNEŞ

Doğum tarihi: 23 Mayıs 1984

Doğum Yeri: İstanbul

Medeni hali: Evli

Elektronik posta adresi: drdilekgunes@gmail.com

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans/Y.Lisans	Tıp	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2001-2007
Doktora/Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2008-2015

Yabancı Dil: İngilizce

BİLİMSEL YAYINLAR ve TOPLANTILAR

A) Kongre Bildirileri

- Güneş D**, Durmuş S, Uzel N. Lokal anestezi ile sünnet sonrası methemoglobinemi vakası. 32.Pediatric Günleri ve 11. Pediatric Hemşireliği Günleri, 27-30 Nisan 2010, İstanbul. Kongre özet kitabı, s: 163
- Ekici B, **Güneş D**, Tatlı B, Çalışkan M. Farber Hastalığı: Çok nadir bir durumda klinik tanı. 32. Pediatric Günleri ve 11. Pediatric Hemşireliği Günleri, 27-30 Nisan 2010, İstanbul. Kongre özet kitabı, s: 175
- Güneş D**, Karakaş Z, Devocioğlu E, Anak S, Ünüvar A, Ağaoğlu L. Transfüzyona bağımlı beta talasemi taşıyıcısı. 33. Pediatric Günleri ve 12. Pediatric Hemşireliği Günleri, 28-31 Mart 2011, İstanbul. Kongre özet kitabı, s: 221

4. **Güneş D**, Satan A, Uçar A, Baş F, Darendeliler F, Poyrazoğlu Ş, Bundak R. Çocuk ve ergenlerde haşitoksikoz ve Graves hastalığı vakalarının otoimmün tiroid hastalıkları yelpazesi içindeki yerinin değerlendirilmesi. XVI. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, 6-10 Kasım 2012, Samsun. Kongre özet kitabı, s:218
5. Tamay Z, Özçeker D, **Kürkçü D**, Güler N. Bir sütçocuğunda keçi boynuzu ile anafilaksi olgusu. XX. Ulusal Allerji & Klinik İmmunoloji Kongresi, 2-6 Kasım 2013, Antalya. Kongre özet kitabı, s:139
6. **Güneş DK**, Aydın Ş, Çoban A, Bulut Ö, İnce Z. Preterm yenidoğanların anne- babalarına verilen canlandırma eğitiminin etkinliği. 21. Ulusal Neonatoloji Kongresi, 14-17 Nisan 2013, Antalya. Kongre özet kitabı, s:182
7. Somer A, Sik GD, Sutcu M, Gun F, **Gunes D**, Salman T, Citak A, Gunhar S, Torun SH, Salman N. Necrotizing Fasciitis after anorectal surgery: two case reports. 8th World Congress of the World Society For Pediatric Infectious Diseases (WSPID), 19-22 Kasım 2013, Cape Town, South Africa. PS 103
8. Devecioğlu E, **Güneş DK**, Eren T, Kural B, Gökçay G. Gebelikte ve izleminde iki farklı yaşta kardeş emzirme (Tandem nursing). 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, 8-11 Nisan 2014, İstanbul. Kongre Özet Kitabı, s:236
9. Tamay Z, Özçeker D, **Kürkçü D**, Umur Ö, Güler N. Amoksisilin-Klavunat'a Bağlı Geç Tip İlaç Alerjisi: Olgu Sunusu. 9. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi, 23-26 Nisan 2014, KKTC. Kongre özet kitabı, s:
10. **Güneş D**, Karaca M, Balcı MC, Sağlam T, Yapıcı Z, Türkoğlu Ü, Demirkol M, Gökçay G. Paroksizmal ataksi ve işitme kaybı ile başvuran geç başlangıçlı Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı (MSUD) vakası. 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, 8-11 Nisan 2015, İstanbul. Kongre özet kitabı, s:
11. Varkal MA, **Güneş DK**, Kılıç A, Yıldız İ, Darendeliler F, Oğuz F, Ünüvar E, Sıdal M. Çocuklarda medya kullanımının obezite üzerine etkisi. 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, 8-11 Nisan 2015, İstanbul. Kongre özet kitabı, s:
12. **Güneş D**, Balcı MC, Karaca M, Uncuoğlu A, Demirkol M, Gökçay G. Progressif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 2 (PFIC2) Vaka Sunumu.

XIII. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi, 14-18 Nisan 2015, Adana. Kongre özet kitabı, s: 332

13. **Güneş D**, Balcı MC, Karaca M, Demirkol M, Gökçay G. Pompe Hastalığı Tanısı Alan Vakaların Değerlendirilmesi. XIII. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi, 14-18 Nisan 2015, Adana. Kongre özet kitabı, s: 275
14. Karaca M, Balcı MC, Karagözlü F, **Güneş D**, Demirkol M, Gökçay G. Kolestaz, iktiyoz ve tubulopati bulguları olan bir vakada peroksizomal D-bifonksiyonel protein eksikliği. XIII. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi, 14-18 Nisan 2015, Adana. Kongre özet kitabı, s: 290
15. Demirkol M, Çakar E, **Güneş D**, Karaca M, Balcı MC, Türkoğlu Ü, Özer I, Gökçay G. Profound biotinidase deficiency: natural course of the disease and impact of treatment in adult patients. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2015, Lyon. Kongre özet kitabı, s:164

B) Derlemeler

1. **Güneş D**, Yılmaz İ, Somer A. Enfeksiyon Hastalıklarında Akut Faz Yanıtı. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, Ağustos 2010, Cilt 2, Sayı 4, Sayfa 1-8.

C) Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Devecioğlu E, **Güneş DK**, Eren T, Kural B, Gökçay G. Gebelikte döneminde ve iki farklı yaşta kardeş emzirme : Olgu sunumları. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2014;77(4): 60-63

D) Katıldığım Kongreler

1. 31. Pediatri Günleri ve 10. Pediatri Hemşireliği Günleri, 2009, İstanbul
2. 32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri, 2010, İstanbul
3. 1. Ulusal Çocuk Acil ve Ambulatuvar Pediatri Kongresi, 3-5 Kasım 2010 Kuşadası Aydın
4. 33. Pediatri Günleri ve 12. Pediatri Hemşireliği Günleri, 2011, İstanbul
5. 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, 2012, İstanbul

6. 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, 2012, İstanbul
7. 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, 2014, İstanbul
8. 9. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi, 23-26 Nisan 2014, KKTC
9. 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, 2015, İstanbul
10. XIII. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi, 14-18 Nisan 2015, Adana
11. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2015, Lyon

E) Kurslar

1. Çocuk ve Adolesanlarda Diyabete Güncel Yaklaşım Kursu. Çocuk-Adolesan Diyabetikler Derneği. 22 Mart 2009, İstanbul.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Neonatal Resusitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası, 05-07 Ocak 2010, İstanbul.
3. Çocuklarda EKG ve Disritmi Kursu. 32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri, 27-30 Nisan 2010, İstanbul.
4. Yenidoğan Kursu. Çapa Çocuk Eğitim Günleri. 4 Aralık 2010, İstanbul.
5. Pediyatrik Zehirlenmeler Kursu. Çapa Çocuk Eğitim Günleri. Ocak 2011.
6. Pediyatrik Nöroloji Kursu. Çapa Çocuk Eğitim Günleri. Şubat 2011.
7. Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitimi Programı. 15-17 Haziran 2011, İstanbul.
8. Yeterli Tetkik İsteme Sanatı: Semptomdan Tanıya En Kısa Yol. Çapa Çocuk Eğitim Günleri. 29 Nisan 2012.
9. Genel Pediatri Pratiğinde Sık Görülen Sorunlara Akılcıl Yaklaşım kursu. Çapa Çocuk Eğitim Günleri. 3 Haziran 2012, İstanbul.
10. Pediyatrik Alerji Kursu. Çapa Çocuk Eğitim Günleri. 26 Mayıs 2013.
11. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu. 3-4 Ekim 2013, İstanbul.
12. Alerjide Aciller Kursu. 9. Ulusal Çocuk Alerji ve Astım Kongresi, 23-26 Nisan 2014, KKTC.
12. Pediyatrik Hematoloji Kursu. Çapa Çocuk Eğitim Günleri. 26 Şubat 2015, İstanbul.

13. Bilimsel Araştırmalarda Temel İlkeler. apa ocuk Eğitim Günleri. 2 Nisan 2015, İstanbul.
14. Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Yaklaşım: ocuk Hekiminin Sorumluluğu kursu. 37. Pediatri günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri. 8 Nisan 2015, İstanbul.
15. II. Metabolizma ve Beslenme Diyet Uzmanlığı Kursu ‘re Döngüsü Enzim Defektlerinde Diyet Tedavisi’. 14 Nisan 2015, Adana.