



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
ANTI-EPILEPTİK İLAÇ KESİMİ SONRASINDA NÖBET
TEKRARLAMASINI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Hilal METERİS

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA Y KSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
ANTI EPİLEPTİK İLAÇ KESİMİ SONRASINDA N BET
TEKRARLAMASINI ETKİLEYEN RİSK FAKT RLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Hilal METERİS

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Arzu EKİCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİLEPSİ TARİHÇESİ	2
2.2. EPİLEPSİ İLE İLGİLİ TANIMLAR	2
2.2.1. Epileptik Nöbet	2
2.2.2.Epilepsi.....	3
2.2.3.Provoke Edilmemiş Nöbet	3
2.2.4.Akut Semptomatik Nöbet.....	3
2.2.5.Status Epileptikus	4
2.3. EPİLEPSİ SINIFLAMASI.....	4
2.3.1. Fokal Başlangıçlı Nöbetler.....	7
2.3.2. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler.....	7
a. Absans nöbetler	7
b. Miyoklonik nöbetler	8
c. Atonik nöbetler	8
d. Tonik nöbetler	8
e. Klonik nöbetler	8
f. Tonik-klonik nöbetler	8

2.3.3. Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler	9
2.3.4. Sınıflandırılmayan Nöbetler	9
2.4. EPİLEPSİ ETİYOLOJİSİ	9
2.4.1. İmmünolojik	9
2.4.2. Yapısal.....	10
2.4.3. Genetik	11
2.4.4. Metabolik	11
2.4.5. Enfeksiyöz.....	12
2.4.6. Sebebi Bilinmeyen	12
2.5. EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	12
2.6. EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ	13
2.7. EPİLEPSİ TANISI.....	14
2.8. EPİLEPSİ TEDAVİSİ	17
2.8.1. Antiepileptik Tedavinin Seçimi	18
2.8.2. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri.....	20
2.8.3. Antiepileptik Tedavi Başlangıcı Sonrası İzlem.....	23
2.8.4. Antiepileptik Tedavinin Süresi ve İlaç Kesilmesi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. ARAŞTIRMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM ..	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	55
KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ	65
EKLER.....	66

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında ve asistanlık sürecimde, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, değerli vaktini ayırarak destek ve yardımlarını esirgemeyen, kişiliğiyle bana örnek olan tez danışmanım saygıdeğer Doç. Dr. Arzu EKİCİ hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran kıymetli hocalarım Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI, Doç. Dr. Pelin DOĞAN, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Doç. Dr. Eren ÇAĞAN, Doç. Dr. Özlem KARA ve Doç. Dr. Sevil DORUM'a

Asistanlığım süresince bilgi ve fikirleriyle desteklerini hissettiğim, kıymetli başasistanlarımız Uzm. Dr. Nevin KILIÇ ve Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI' ya,

Beni fedakârlıkla, emekle büyütüp bugüne getiren, en zor anlarımda hep yanımda olan, haklarını ödeyemeyeceğim, benim için çok değerli sevgili annem ve sevgili babama, varlığını ve sevgisini hep yanımda hissettiğim, zor anlarımda her zaman bana destek olan kardeşlerime,

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim, özellikle asistanlık sürecime ve bana mutluluk, moral ve motivasyon katan, hayatımı dolduran, hayatımın sonuna kadar yanımda olmasını istediğim sevgili eşim Tanju METERİS'e, tatlı oğlum Tarık Kerem'e, doğacak kızım Bilge' ye,

Asistanlık sürecinde sırt sırta verdiğimiz, birçok anıyı paylaştığımız eşkıdemlerime,

Pediatric asistanlık sürecinde, yorucu ve uzun çalışma şartları altında bile nöbetleri keyifli ve çekilebilir hale getiren asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Kucak dolusu teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal METERİS

SİMGELER VE KISALTMALAR

AEİ: Antiepileptik ilaç

AMPAR: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörü

ANNA-1: Antinöronal nükleer antikor tip 1

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Konjenital Sitomegalovirüs

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyogram

GABA: gama-aminobütirik asit

GABA-B: γ -aminobütirik asit-B

GEFS+: Generalized Epilepsy Febrile Seizure Plus (Yaygın epilepsi febril nöbet)

GluR2: Glutamat Reseptörü 2

HIV: Human immunodeficiency virüs (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü)

ILAE: International League Against Epilepsy, Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği

LGI-1: Anti Leucine Rich Glioma İnactivated 1

mGluR5: Metabotropik glutamat reseptörü 5

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü

TSC1 ve TSC2: Tuberous sclerosis complex genes

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Epilepsinin Klinik Tanımı

Tablo 2: ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması

Tablo 3: Nörogelişimsel Lezyonlar MRG Bulgularına Göre

Tablo 4: Teröpatik Spektrumuna Göre Antiepileptik İlaçlar

Tablo 5: Antiepileptik ilaçların yan etkileri

Tablo 6: Hastaların nöbet başlangıç yaşı

Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 8: Hastaların bilişsel durumu ve eşlik eden nörolojik hastalıklar

Tablo 9: Hastaların EEG ve MRG bulguları

Tablo 10: Hastaların kraniyal magnetik rezonans görüntüleme bulguları

Tablo 11: Kullanılan AEİ ile ilgili özellikler

Tablo 12: Tedavide ilk başlanan antiepileptik ilaçların dağılımı

Tablo 13: Nöbet tekrarı olan hastalarda nöbet tipi, tekrarlama zamanı ve EEG bulguları, bilişsel durum ve eşlik eden nörolojik hastalık değerlendirilmesi

Tablo 14: Nöbet tekrarı olan hastaların klinik özellikleri

Tablo 15: Nöbet tekrarlayan ve tekrarlamayan hastaların demografik özellikleri

Tablo 16: Nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda kullanılan AEİ özellikleri

Tablo 17: Nöbet tekrarlama zamanına göre EEG bulguları, nöbet tipi özellikleri ve demografik verileri

Tablo 18: Nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda ilk antiepileptik ilaçlar

Tablo 19: Nöbet tekrarı üzerinde etkili olan risk faktörleri

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: ILAE tarafından önerilen 2017 epilepsi sınıflaması

Şekil 2: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Şekil 3: Kız hastaların ilk nöbet yaşının cinsiyete göre dağılımı

Şekil 4: Erkek hastaların ilk nöbet yaşının cinsiyete göre dağılımı

Şekil 5: Hastaların ilk nöbet tiplerinin dağılımı



ÖZET

Amaç: Nöbet çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir. Antiepileptik ilaç (AEİ) başlamaya karar verirken nöbet tekrarlaması için risk faktörlerini bilmek çok önemlidir. Bu çalışmada epilepsi nedeniyle takip edilen hastaların antiepileptik ilaç kesimi sonrasında nöbet tekrarlamasını etkileyen risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nöroloji polikliniğinde Ocak 2017 ile Kasım 2021 tarihleri arasında epilepsi tanısıyla takip edilen 1 ay -18 yaş arası hastalardan; en az iki yıl nöbetsizlik sonrası, çekilen son iki EEG'si normal olan, AEİ kesildikten sonra en az iki yıl daha takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Bir aydan küçük hastalar, ilaç kesildikten sonra en az iki yıl süre ile takibe gelmeyen hastalar, metabolik hastalığı olanlar ve santral sinir sistemi enfeksiyonuna bağlı nöbet geçirmiş olan hastalar ve yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların, yaş, cinsiyeti, ilk nöbet yaşı, ilk nöbet tipi, ailede epilepsi öyküsü, bilinç durumu, eşlik eden nörolojik hastalık varlığı, EEG ve kraniyal MRG bulguları, kullandığı AEİ, ilaç kesiminden sonraki nöbetsiz takip süresi kaydedildi.

Bulgular: 147'si (%49,5) erkek, 150 'si (%50,5) kız toplam 297 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 43'ünde (%14,5) AEİ kesildikten sonra nöbeti tekrarladı. Nöbet tekrarlama süresine ait medyan değer 5 ay (min-max: 1-18 ay) idi. Nöbeti tekrarı hastaların 28'i (%65,1) ilk 6 ay içinde, 5'i (%11,6) 7-12 ay içinde, 10'unda (23,3) 12 ay sonrasında görülmüştür. Cinsiyet, yaş, nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşının nöbet tekrarı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,158$, $p=0,537$, $p=0,184$, $p=0,863$). Epilepsi etyolojisi, ilk EEG'nin anormal olması, kraniyal MRG'de anormal bulgu olmasının nöbet tekrarı riski için anlamlı saptanmadı (sırasıyla $p=0,744$, $p=0,944$, $p=0,746$). Nöbet tekrarı riski açısından, bilişsel durumu yaşlılarının gerisinde olan veya eşlik eden ek nörolojik hastalığı bulunan hastalar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,702$, $p=0,592$). Monoterapi veya politerapinin ve tedavide kullanılan AEİ'nin nöbet tekrarı üzerine anlamlı farklılık saptanmadı

($p=0,297$, $p>0,05$). İlaç kesiminden önceki AEİ kullanım ve AEİ kesim süresinin nöbet tekrarı üzerine etkisi saptanmadı (sırasıyla $p=0,155$, $p=0,687$). Altı ay üzeri bir süre sonrasında AEİ kesimi yapılan hasta grubunda nöbet tekrarlama riskinin, ilaç kullanımını 3 aydan kısa bir sürede sonlandırılan hasta grubuna göre 5,25 kat arttığı belirlendi ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda nöbet tekrar oranı %14,5 saptadık ve nöbet tekrarı hastaların yaklaşık üçte birinde ilk yıl içinde görüldü. Nöbet tekrarının hangi hastalarda olabileceğini öngörmek mümkün gözükmemektedir. AEİ kesilmesinden sonra özellikle ilk yıl en riskli dönem olmakla birlikte, ilaç kesiminden sonraki ilk iki yıl yakın izlem önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Antiepileptik ilaç, epilepsi, nöbet tekrarı, risk faktörü

ABSTRACT

Objective: Seizures are one of the most common neurological disorders in children. It is crucial to know the risk factors for seizure recurrence when deciding to initiate antiepileptic drug (AED) therapy. This study aimed to determine the risk factors affecting seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients followed up for epilepsy.

Materials and Methods: Children aged 1 month to 18 years who were diagnosed with epilepsy and followed up at the Pediatric Neurology Clinic of Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital between January 2017 and November 2021 were included in the study. Patients who had been seizure-free for at least two years, whose last two EEGs were normal, and who were followed up for at least two more years after discontinuation of AEDs were included. Patients younger than one month, those who did not attend follow-up appointments for at least two years after drug withdrawal, those with metabolic diseases, those who had seizures due to central nervous system infections, and those with a history of seizures in the neonatal period were excluded from the study. The included patients' age, gender, age at onset of first seizure, type of first seizure, family history of epilepsy, consciousness status, presence of accompanying neurological diseases, EEG and cranial MRI findings, AED used, and seizure-free follow-up period after drug withdrawal were recorded.

Results: A total of 297 patients were included in the study, with 147 (49.5%) being male and 150 (50.5%) female. Seizure recurrence occurred in 43 patients (14.5%) after discontinuation of AEDs. The median duration until seizure recurrence was 5 months (min-max: 1-18 months). Of the patients who experienced seizure recurrence, 28 (65.1%) had it within the first 6 months, 5 (11.6%) between 7-12 months, and 10 (23.3%) after 12 months. There was no significant relationship found between gender, age, seizure type, age at onset of first seizure, epilepsy etiology, abnormal first EEG, abnormal findings in cranial MRI, cognitive status, presence of accompanying neurological diseases, monotherapy or polytherapy, and the AED used with seizure recurrence ($p > 0.05$ for all comparisons). The duration of AED use before drug withdrawal and the duration of AED withdrawal did not have a significant effect on

seizure recurrence ($p>0.05$ for both comparisons). However, it was determined that the risk of seizure recurrence in patients who discontinued AEDs after more than six months was 5.25 times higher compared to patients who stopped medication within 3 months ($p<0.001$).

Conclusion: In our study, we found a seizure recurrence rate of 14.5%, with approximately one-third of patients experiencing seizure recurrence within the first year. It does not seem possible to predict which patients will experience seizure recurrence. Although the period immediately after discontinuation of AEDs, especially the first year, is the most risky period, close monitoring is crucial in the first two years after drug withdrawal.

Keywords: Antiepileptic drugs, epilepsy, seizure recurrence, risk factor.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilen ciddi bir santral sinir sistemi bozukluğudur. Tüm yaş gruplarını etkiler ve dünya çapında 70 milyondan fazla insan etkilenmektedir (1). 24 saatten daha uzun aralıklarla en az iki kez provoke edilmemiş veya refleks nöbeti olan veya bir provoke edilmemiş veya refleks nöbet olup EEG’inde epileptik anormallik saptanan hastalar epilepsi olarak değerlendirilmektedir (2). Epilepsi tanısı konması ve AEİ tedavisi başlatılması, birbirine bağlı ancak farklı konulardır. AEİ hastanın özelliklerine ve epilepsi türüne, nöbet tekrarı gibi faktörlere göre klinisyen tarafından belirlenir (3). Çocukluk çağı epilepsisinde nöbet tekrarının olmaması, AEİ tedavisine olumlu bir yanıt olduğunu gösterebilir. Yeni tanı konulan bireylerin %60-70’i AEİ başladıktan hemen sonra remisyona girebilirken, %20-30’u nöbet tekrarı yaşayabilir ve sonrasında klinik ve psikososyal zorluklarla karşılaşabilmektedir (4). Çocukluk çağı epilepsisinde nöbet tekrarı açısından birçok prognostik faktör belirlenmiştir. Bunlar arasında hastanın cinsiyeti, nöbet başlangıç yaşı, ailede epilepsi ve akraba evliliği öyküsü, nöbet tipi, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, ateşli nöbet öyküsü, EEG anormallikleri, anormal MRG bulguları yer almaktadır (5). Epilepsi tanısı konulmuş hastaları inceleyen nörologlar, nöbet tekrarını etkileyen faktörlerin varlığını belirlemeli ve buna dayanarak takip ve tedavi planı oluşturmalıdır (6). Ancak, nöbet tekrarını etkileyen faktörlerle ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu da nöbet tekrarı ve risk faktörleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (7).

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nöroloji polikliniğinde epilepsi tanısıyla takibe edilen en az iki yıl nöbetsizlik sonrası, çekilen son iki EEG’si normal olan, AEİ kademeli olarak kesilen ve AEİ kesildikten sonra en az iki yıl daha takip edilen hastaların nöbet tekrarlama oranı ve nöbet tekrarlama risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Epilepsi, yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da sık görülen, çocuğun gelişimi, ebeveynleri ve toplum açısından önemli sonuçları olan nörolojik bir hastalıktır (8,9). Etkilenen bireylerin ve toplumun yaşamları üzerindeki etkisi büyüktür. Epilepsi, nedenleri, semptomları ve sonucu açısından heterojen bir hastalıktır. Epilepsinin ilk epidemiyolojik çalışması olan 1959'daki öncü yayınında Kurland, epilepsi kriterleri veya bir kişinin istatistiklerden çıkarılabilmesi için ne kadar süreyle nöbetsiz olması gerektiği konusunda kesin bir anlaşma olmadığını belirtmiştir. Daha sonra epilepsi 24 saatten fazla arayla iki veya daha fazla provoke edilmemiş epileptik nöbet olarak tanımlanmıştır (10). Bu tanım, 1969'da Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy) (ILAE) tarafından resmen kabul edilmiş olup, sonrasında yaygın olarak kullanılmıştır. ILAE, epileptik nöbetlerin tanımları ve sınıflandırmaları, epilepsi etiyojisi ve epilepsi sendromları hakkında son güncellemelerle birlikte kılavuzlar yayınlamıştır (11).

2.1. EPİLEPSİ TARİHÇESİ

Epileptik nöbetin ilk tanımı, Mezopotamya bölgesinde kullanılan Akad dilinde M.Ö. 2000 yılına ait bir metinde görülmektedir. Epilepsiye benzeyen semptomları olan bir hastayı: "Boynu sola dönük, elleri ve ayakları gergin, gözleri fal taşı gibi açık ve bilinci olmadan ağızından köpükler akıyor." şeklinde tanımlanmıştır (12). Başlangıçta ilahi bir hastalık veya şeytani bir ele geçirme olarak kabul ediliyorken, bu kavrama ilk kez karşı çıkan Hipokrat tarafından epilepsi mitolojiden arındırılmıştır (13). Hipokrat ayrıca epilepsi etiyojisini beyin fonksiyon bozukluğuna bağlayan ve tedavisini öne sürerek bilimsel bir yaklaşım getiren ilk kişidir (14).

2.2. EPİLEPSİ İLE İLGİLİ TANIMLAR

2.2.1. Epileptik Nöbet: Epilepsi öncelikle serebral kortekste bulunan nöronların anormal, aşırı ve eşzamanlı deşarjının klinik ifadesini temsil eder. Bu anormal paroksizmal aktivite aralıktır ve genellikle kendi kendini sınırlar, saniyelerden birkaç dakikaya kadar sürebilir (10).

2.2.2.Epilepsi: Non-provake nöbetlerle karakterize, kognitif, nörobiyolojik, psikolojik ve sosyal etkileri olan, tekrarlayan epileptik nöbetlere kalıcı bir yatkınlık durumudur (15).

ILAE'nin 2014 raporuna göre, aşağıdaki kriterlerin herhangi birinin varlığı durumunda, kişinin epilepsi hastası olduğu düşünülür (1) (Tablo 1) :

Tablo 1. Epilepsinin Klinik Tanımı

Epilepsinin klinik tanımı
•24 saatlik bir süre zarfında (24 saatten daha uzun aralıklarla) en az iki kez provoke edilmemiş veya refleks nöbet meydana gelmiştir. Refleks nöbetler, belirli dışsal (örneğin ışık parlamaları) veya içsel (örneğin hisler, düşünceler) tetikleyicilerle başlatılan nöbetlerdir.
• Bir provoke edilmemiş veya refleks nöbet ve önümüzdeki 10 yıl içinde, iki provoke edilmemiş nöbet sonrası genel tekrarlama riskine benzer başka bir nöbet olma olasılığının \geq % 60 olması. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları veya belirli travmatik beyin hasarı türleri bu durumu tetikleyebilir.
•Bir epilepsi sendromunun tanısı.

2.2.3.Provoke Edilmemiş Nöbet: Potansiyel bir klinik durum olmadan meydana gelen veya akut semptomatik nöbet için belirlenen zaman diliminin ötesinde, önceden mevcut olan yapısal beyin hasarı veya ilerleyici bir nörolojik bozuklukla ilişkili ortaya çıkan nöbetlerdir (16).

2.2.4.Akut Semptomatik Nöbet: Bu durum, provokasyonlu veya reaktif nöbet olarak da bilinir. Akut bir sistemik hastalık veya beyin hasarı sonrasında kısa bir süre içinde meydana gelen bir nöbetlerdir (16). Hiponatremi, hipokalsemi, intoksikasyon, yüksek ateş, intrakraniyal kanama veya bakteriyel menenjit gibi durumlar örnek olarak

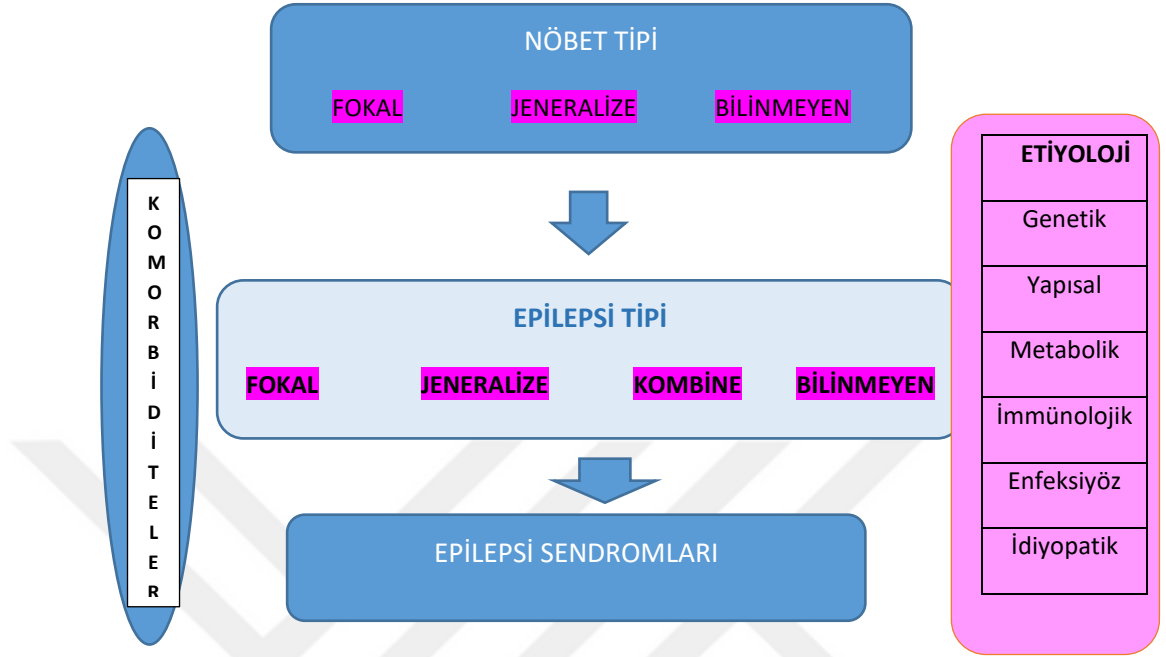
verilebilir. Akut semptomatik nöbetler, akut hastalığın sona ermesinin ardından tekrarlayan bir süreç olmadıkça epilepsi olarak kabul edilmez (1).

2.2.5.Status Epileptikus: Daha önce, nöbetlerin ataklar arasında iyileşme olmadan ardışık olarak gelmesi veya başlamış olan nöbet aktivitesinin 30 dakikadan daha uzun sürmesi şeklinde tanımlanıyordu. Ancak, yeni tanımlama, 5 dakikadan daha uzun süren tek bir nöbet veya aralarda bilincin açılmadığı birden çok nöbet aktivitesi olarak kabul görmüştür.

2.3. EPİLEPSİ SINIFLAMASI

ILAE tarafından 1981 yılında yapılan epilepsi nöbetlerinin sınıflandırması kullanılmaktaydı (17). Ancak bu sınıflamadaki güncel bazı boşluklar ve aksaklıklar, nöroloji uzmanlarını yeni bir nöbet sınıflandırmasına yöneltti.

2017 ILAE tarafından önerilen epileptik nöbet sınıflamasında üç aşamalı bir yaklaşım kullanılmıştır. Birinci düzey, nöbet geçiren hastanın nöbet tipinin belirlenmesidir. Nöbet tipinin teşhisinin ardından ikinci düzey, fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, kombine jeneralize ve fokal epilepsi ve ayrıca bilinmeyen bir epilepsi grubunu içeren epilepsi tipinin tanısıdır. Üçüncü düzey, spesifik bir sendromik tanının konulabildiği epilepsi sendromudur. Yeni sınıflandırma, etiyolojiyi her aşamaya dahil eder ve sıklıkla önemli tedavi sonuçları taşıdığından, tanının her aşamasında etiyolojinin dikkate alınması ihtiyacını vurgular (Şekil 1).



Şekil 1. ILAE tarafından önerilen 2017 epilepsi sınıflaması

Tablo 2. ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması (12)

<u>FOKAL BAŞLANGIÇ</u>	<u>JENERALİZE BAŞLANGIÇ</u>	<u>BİLİNMEYEN BAŞLANGIÇ</u>
-------------------------------	------------------------------------	------------------------------------


Bilinç açık /Bilinç açık değil

<u>Motor Başlangıç</u>	<u>Motor</u>	<u>Motor</u>
<ul style="list-style-type: none">▪ Otomatizmalar▪ Atonik▪ Klonik▪ Epileptik spazmlar▪ Hiperkinetik▪ Miyoklonik▪ Tonik	<ul style="list-style-type: none">▪ Tonik-Konik▪ Klonik▪ Tonik▪ Miyoklonik▪ Miyoklonik-tonik-klonik▪ Miyoklonik-atonik▪ Atonik	<p>Tonik-klonik</p> <p>Epileptik spazmlar</p> <p><u>Motor Olmayan</u></p> <p>Hareket duraklaması</p>
<p><u>Motor Olmayan Başlangıç</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Otonom▪ Hareket Duraklaması▪ Kognitif▪ Emosyonel▪ Duyusal	<p><u>Motor Olmayan (Absans)</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Tipik▪ Atipik▪ Miyoklonik▪ Göz kapağı miyoklonisi	<p><u>SINIFLANDIRILAMAYAN BAŞLANGIÇ</u></p>
<p>Fokalden bilateral tonik kloniğe</p>		

2.3.1. Fokal Başlangıçlı Nöbetler

Lokalizasyon olarak tek bir hemisfere sınırlı nöronal deşarjlar sonucu ortaya çıkar. Tek hemisferden başlayıp daha geniş alana yayılım gösterebilirler.

Fokal nöbetler hastaların klinik bulgularına ve elektroensefalografi (EEG) özelliklerine göre alt tiplere ayrılır.

Motor nöbetler, fokal motor aktivite ile ortaya çıkıp sonrasında epileptik aktivite motor korteksten vücudun diğer bölgelerine yayılır, buna Jacksonian yayılım adı verilir. Bu nöbetler esnasında baş ve gövdenin gözlerle beraber rotasyonu, konuşamama ya da anlamsız seslerin çıkarılması gibi durumlar hastalarda görülebilir (18).

Duyusal nöbetler, işitsel semptomlar, koku alma, vertigo, ekstremitelerde hissizlik, yanıp sönen ışıklar ile kendini belli edebilir.

Otonom nöbetlerde bulantı, terleme, özellikle temporal lop epilepsilerinde mide içeriğinin ağza gelmesi görülebilir.

Bilinç kaybı olmayan fokal nöbetlerde zaman algısı yitimi, özellikle korku yanılsamalar, psişik semptomlar ortaya çıkabilir bunlar aura olarak tanımlanır. Bilinç kaybı olan nöbetler sırasında çeşitli tekrarlayan otomatizmalar çiğneme, emme, yutma, el –kol sallama şeklinde olabilir, bu tür nöbetler fokal başlasa da sonrasında her iki hemisfere yayılabilir (19,20).

2.3.2. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler

Her iki serebral hemisferden köken alan, kortikal ya da subkortikal yapıları da içeren; bazen tek odaklı nöronal ağlardan başlayıp hızla yayılan nöbet tipleri jeneralize epileptik nöbet olarak kabul edilir. Motor belirtiler iki taraflıdır bilinç bozukluğu olması nöbetin başlangıç belirtisidir. Jeneralize nöbetler absans, miyoklonik, atonik, tonik, tonik-klonik gibi tiplerde görülebilir (11).

a. Absans nöbetler: Tipik absans nöbetleri, çoğunlukla vücutta tonus kaybı olmadan, yaklaşık 10 saniye süren ve gün içinde tekrarlayan şiddetli başlangıçlı bilinç

bozukluğu epizotları ile seyreden nöbetlerdir (21). Tipik absans nöbetlerinde basit otomatizmalar ya da terleme, midriyazis, salivasyon gibi otonomik belirtiler gözlenebilir. Hiperventilasyonla kolayca tetiklenirler, EEG bulgusu ani başlangıçlı 3 Hz jeneralize, simetrik diken dalga kompleksleridir. Genellikle uzun süreli bir gözlem sonrasında ebeveynlerin, bakıcıların veya öğretmenlerin dikkatini çeker. Tipik absans nöbetleri günde birçok kez ortaya çıkabilir, ancak hafif klinik semptomları bunların fark edilmemesine veya yanlışlıkla dikkatsizlik olarak teşhis edilmesine neden olur (22,23).

b. Miyoklonik nöbetler: Kas gruplarının istemsiz ve ani kasılması miyoklonus olarak tanımlanır. Miyoklonik nöbetler, genellikle her iki kolu da içeren, parmak seğirmeleri kadar hafif olabilen izole sarsıntılar olarak görülür. Alt ekstremitelerin düşmeye yol açma nadirdir. Bilinç genellikle korunur. EEG’de görülen çoklu diken dalga deşarjları tipiktir (24).

c. Atonik nöbetler: Bu nöbetler, eksenel kas tonusunun ani kaybını içerir ve düşme ataklarına yol açar. Daha hafif atonik nöbetler baş sallama şeklinde ortaya çıkar (11).

d. Tonik nöbetler: Gövde veya ekstremitelerin kasılmasında sürekli (saniyelerden dakikalara kadar) artış dönemlerini içerir ve en çok uyku sırasında belirgindir. Uyanıklık sırasındaki tonik nöbetler ani düşmelere neden olabilir ayrıca bunlara düşme atakları da denir (25).

e. Klonik nöbetler: Yüz veya gövdedeki bazı belirlenmiş kas gruplarının tekrarlayan, düzenli ritmik kasılmalarından oluşur. Klonik hareketler, daha büyük kas gruplarında yavaş bir ritimde tekrarlar.

f. Tonik-klonik nöbetler: Nöbetler ekstremiteler ve gövdede tonik nöbetler gibi başlar ardından ekstremitelerin iki taraflı, senkronize ve ritmik fleksiyon/ekstansiyon hareketleri (klonik faz) gelir. Nöbetler bilinç kaybı ile başlar. Hastada postiktal konfüzyon siktir.

2.3.3. Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler

Nöbetin ortaya çıkış şekli net bir şekilde bilinemez, jeneralize ya da fokal olduğu ayırt edilemez. Boyun, gövde ve ekstremiteler kaslarının epileptik spazmları önemli bir örnektir (11).

2.3.4. Sınıflandırılmayan Nöbetler

Yeterli bilgi olmadığı için kategorize edilemeyen nöbetlerdir (11).

2.4. EPİLEPSİ ETİYOLOJİSİ

Epilepside etiyoloji hastalığın tanısı, tedavisi ve yönetiminde oldukça yol göstericidir. Hastanın geçirdiği ilk epileptik nöbette nöbetin tekrarlama riski, aile bilgilendirilmesi, tedavi protokolü konusunda kolaylaştırıcı olabilir (26). Epileptik nöbetlerin nedenleri 2017 ILAE Epilepsi Klavuzunda altı etiyolojik grupta sınıflandırılmıştır (10). Epilepsi sınıflandırmasının bir parçası olarak epilepsi etiyolojileri için tanımlanan kategoriler yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve sebebi bilinmeyenlerdir. Bir hastada aynı anda birden fazla etiyoloji saptanabilir (27).

İdiyopatik, kriptojenik ve semptomatik terimleri 2010 güncellemesinden itibaren kaldırılmıştır (19). Epilepsi tanısı belirlerken nöbetin tipi, epilepsinin tipi ve epileptik sendromlarla birlikte epilepsi etiyolojisi dikkate alınmalıdır. Hastalığı tek bir etiyoloji ile eşleştirmek her zaman mümkün değildir (28). Örneğin; TSC1 ve TSC2 (Tuberous sclerosis complex genes) genlerindeki hamartin ve tüberini kodlayan mutasyonun yol açtığı tüberoskleroz genetik ve yapısal etiyoloji ile ilişkilidir (29).

2.4.1. İmmünolojik

Otoimmün hastalıklar epilepsi etiyolojisinde immünolojik nedenler arasında bulunmaktadır. Antikor aracılı limbik ensefalit, sıklıkla epilepsiye neden olan, tanısı giderek artan bir durum haline gelmiştir. Ek olarak, epilepsiye sebep olduğu bilinen çeşitli antikorlar vardır; en yaygın olanları N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), LGI-1, antinöronal nükleer antikor tip 1 (ANNA-1), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit reseptörü (AMPA), γ -aminobütirik asit-B (GABA-B) ve metabotropik glutamat reseptörü 5 (mGluR5) gibi (30). Tipik olarak immünolojik

ajanlar (steroidler, immüoglobulinler, plazmaferez, rituximab) verilene kadar bu nöbetlerin iyileşmesi mümkün değildir (31).

2.4.2. Yapısal

Yapısal etiyoloji, nörogörüntüleme saptanan yapısal anormallikleri ifade eder (32). Görüntüleme bulgularıyla birlikte elektro-klinik değerlendirmede hastanın nöbetlerinin olması nedenin yapısal olduğu yönündedir. Yapısal etiyolojiler edinsel (inme, travma ve enfeksiyon gibi) ya da kortikal gelişimdeki birçok malformasyon gibi genetik olabilir. Yapısal lezyonun tanımlanması, spesifik epilepsi protokollerinin kullanıldığı uygun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarını gerektirir (33).

Yapısal etiyolojiyle ilişkili epilepsiler arasında hipokampal sklerozun eşlik ettiği medial temporal lob nöbetleri, hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler, Rasmussen sendromu ve hemikonvülsiyon-hemipleji ile seyreden epilepsi yer alır. Görüntülemesinde spesifik bir yapısal anormallik saptanan hastanın tıbbi tedaviden başarısız olması durumunda epilepsi cerrahisi düşünmek gerekir (34).

Nörogelişimsel lezyonlar yapısal etyolojilerin bir diğer nedenidir. Nörogelişimsel lezyonlar içerisinde malformasyonlar, kortikal disjenezi, heterotopiler, kortikal displaziler veya kortikal gelişim bozuklukları yer alır (Tablo 3) (35).

Tablo 3. Nörogelişimsel Lezyonlar MRG Bulgularına Göre;

Fokal	Jeneralize	Hemisferik
Fokal Kortikal Displazi	Lizensefali	Sturge–Weber Sendromu
Şizensefali	Pakigiri	Hemimegalensefali
Polimikrogiri	Subependimal heterotopi	

2.4.3. Genetik

Epilepsi, bir gende ya da kopya sayısında epilepsiye yol açan spesifik bir hastalıkla ilişkili varyant olduğunda, genetik etiyojije ait olarak tanımlanır. Genetik bir etiyojinin rol oynadığı epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemektedir (34). Neonatal epilepsi sendromunda çoğu ailede potasyum kanalı genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ339'da mutasyonlar vardır. Otozomal dominant frontal lob epilepsisi sendromunda ise altta yatan mutasyon bireylerin oldukça az bir kısmında bilinmektedir (36). Genetik anormallikler her zaman kalıtsal değildir. Novo mutasyonlar sonucu ortaya çıkabileceğinden, genetik epilepsi tanısı koymak için ailede genetik epilepsi öyküsünün olması gerekmemektedir (37).

Moleküler genetik alanında yapılan çalışmalar epileptik ensefalopatileri ve nörogelişimsel geriliği olan bebeklerin % 30-50'sinde en sık de novo olarak ortaya çıkan epilepsi genlerinin pek çoğunda nedensel mutasyonun tanımlanmasına olanak sağlamıştır (38). Genetik etiyojide çevresel faktörlerin nöbet bozukluklarına katkıda bulunduğu kabul edilmektedir; örneğin epilepsili birçok bireyin uyku bozukluğu, stres ve hastalık nedeniyle nöbet geçirme olasılığı daha yüksektir (34). Çocukluk çağı genetik epilepsilerin en iyi bilinenleri patojenik bir SCN1A varyantına sahip Dravet Sendromu, çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil miyoklonik epilepsiler, yaygın epilepsi febril nöbet (GEFS+) bunlardan bazılarıdır (35,39).

2.4.4. Metabolik

Epileptik nöbetlerin temel sebebi metabolik bozukluklar ile ilişkili olabilmektedir. Hastanın semptomlarının iyi değerlendirilmesi klinik belirtilere göre metabolik tarama testlerinin gönderilmesi önemlidir (40). Epilepsinin metabolik etiyojilerine örnek olarak piridoksine bağımlı nöbetler, biyotinidaz eksikliği, peroksizomal bozukluklar ve serebral folat eksikliği verilebilir (41). Piridoksin bağımlı nöbet durumunda etiyojinin bilinmesi, uygun tedaviyi gerektirdiğinden son derece önemlidir.

2.4.5. Enfeksiyöz

Epilepsi etyolojisinde tüm dünyada en sık bilinen sebep enfeksiyonlardır (42). Epilepsi gelişmesinde santral sinir sistemi enfeksiyonları %3-6 oranında risk teşkil eder. Endemik olan bölgelerde merkezi sinir sisteminin parazitik hastalıklarından nörosistiserkoz, konjenital sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, serebral toksoplazmoz, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), tüberküloz epilepsi için önemli bir risk faktörüdür (34). Enfeksiyöz epilepsi tanısı, enfeksiyöz ajanlar nedeniyle ensefalit veya menenjit geçiren hastaların, postenfeksiyöz dönemde de epileptik nöbet geçirmesiyle konur. Çoğu durumda, beyin nörogörüntülemesinde herhangi bir yapısal farklılık olmaksızın hastaların sadece menenjit geçirme öyküsü mevcuttur (43).

2.4.6. Sebebi Bilinmeyen

Nöbet geçiren hastaların %50'sinin etiyolojisi bilinmemektedir. Çoğunda ailede bilinen bir epilepsi geçmişi olmaması, normal bir nörogörüntüleme, normal tam metabolik paneller, bilinen herhangi bir genetik sendromla ilişkili olmayan bir klinik geçmiş ve bilinen herhangi bir enfeksiyöz veya otoimmün hastalık bulunmadığından bu durum şaşırtıcı değildir (44). Bunun sebebi yapılan görüntülemelerin veya istenilen testlerin yetersiz kalması olabilir. Bununla birlikte teknolojideki gelişmeler ile etiyolojisi aydınlatılan olgularda artış olmaktadır (34).

2.5. EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Epilepsi, dünya genelinde neredeyse 65 milyon kişiyi etkileyen yaygın bir nörolojik hastalıktır ve toplum sağlığı üzerinde önemli bir etkisi vardır (45). Epilepsinin prevalansı dünya çapında yaklaşık olarak %5-10'dur (46). Türkiye'deki prevalans oranı ise yaklaşık %10 olarak belirlenmiştir (47).

Çocukluk çağındaki epilepsi insidansı yıllık yaklaşık 0,5-8/1000 olarak değişmektedir (48). Türkiye'de 2020 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada, son zamanlarda farklı topluluklarda yapılan çalışmalarda çocuk ve gençlerde epilepsi görülme oranının 20/100.000 ile 124/100.000 arasında olduğu bildirilmiştir. Çocuk ve adolesanların tahminen 0,5-1/100 oranında ergenlik çağına kadar en az bir afebril nöbet geçirme ihtimali vardır. Ortalama 80 yıllık yaşam süresinde en az bir epileptik

nöbet geçirme riski 3,6/100'dır (49). Tüm çocuklarda ilk beş yaşta febril konvülsiyon riski yüzde 3 ila 5 iken, tekrarlayan febril konvülsiyon riski ise yüzde 30 kadardır (50).

Ülkelerin gelir düzeyi, sosyoekonomik durumu ile epilepsi insidansı ve prevalansında ciddi farklılıklar vardır. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumda epilepsi insidansı daha yüksektir (51). Yapılan pek çok çalışmada epilepsi insidansı erkeklerde daha yüksek saptanmıştır (52). 2017 yılında Norveç'te yapılan bir kohort çalışmada epilepsi insidansı yaşamın ilk bir yılında 144/100000 olarak bulunurken, 1-10 yaş grubunda ise oran 58/100000 olarak kaydedilmiştir (48).

Tüm yaş gruplarında fokal epileptik nöbetler baskın nöbet tipidir ve çocukluk çağında 50%'den fazlasını oluşturmaktadır (53,54). Farkındalık değişikliklerinin eşlik ettiği fokal nöbetler en sık görülen alt tipidir. Jeneralize nöbetler çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülür; jeneralize tonik-klonik, miyoklonik ve absans nöbetler fokal nöbetleri takip etmektedir (55).

2.6. EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ

Epilepsi oluşumunda rol oynayan hücrel mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm epilepsi türlerinde aynı mekanizmadan söz edilemez ancak hepsinde suçlanan neden artmış nöronal uyarılabilirliktir (56).

Epileptik nöbetler, bir grup nöronun aşırı senkronize ve sürekli deşarjından kaynaklanır. Anormal hücrel deşarjlar travma, beyin tümörleri, santral sinir sistemi enfeksiyonları, metabolik bozukluklar, hipoksi gibi nedenlerden dolayı olabilir (57). İki önemli iyon kanalı eksitator ve inhibitör aktiviteye sahiptir. Voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) kanalları ve voltaj bağımlı sodyum (Na) hücre zarının depolarizasyonunu sağlarken, voltaj bağımlı potasyum (K) kanalları repolarizasyonu sağlar. Na ve Ca iyonları, Na ve Ca kanallarından içeri girmesiyle depolarizasyon oluşur. Ardından, nöronlardan eksitator nörotransmitterin salınımı başlar. Böylece epileptik nöbet oluşumu için gereken gen ekspresyonu ve nöron uyarımı sağlanmış olur. Voltaj kanallardan Na ve Ca iyonu geçişi ile oluşan depolarizasyon sistemi voltaj bağımlı K kanallarının inhibitör etkisi ile dengeye gelmektedir. Voltaj bağımlı K kanallarından repolarizasyonun başlaması ile epileptik nöbetin durması için gerekli olan nöronal deşarjın oluşumunu sağlar (58). Beyindeki bu nörotransmitterler denge

halindedir. Epileptik nöbetler de azalan inhibisyon ve artan eksitasyon sonucu oluşur. Beyindeki ana inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asit (GABA), beyindeki ana eksitatör nörotransmitter ise glutamattır (59).

2.7. EPİLEPSİ TANISI

Epilepsi tanısı koyarken ilk yapılacak ayrıntılı anamnez almaktır, bu tanının hasta üzerindeki sosyol ve psikolojik etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır (60). Literatürde yanlış epilepsi tanısı konulması sebebiyle antiepileptik ilaç (AEİ) kullanım oranı %25 olarak kaydedilmiştir (61). Epileptik nöbet; artmış anormal nöronal aktivite sonucunda meydana gelen geçici süreli belirti ve bulgulardır. Epilepsi ise beyin aralıklı tekrarlayan epileptik nöbet aktivitesi oluşturmaya yatkınlığı ve bununla birlikte genetik yatkınlığı da olabilen kognitif, psikososyal, nörobiyolojik faktörlerle seyredilen bir hastalıktır (62).

Ayrıntılı anamnez: Epilepside tanı klinik olarak konulur ve ileri tetkikler ile desteklenir. Bu nedenle anamnez çok dikkatli alınmalıdır. Atak öncesinde nöbet için tetikleyici bir faktör var mıydı ya da aura eşlik ediyor muydu sorgulanmalıdır. Nöbet gün içinde hangi saatte ve nasıl başladığı ve ne kadar sürdüğü, nöbet esnasında çocuğun ağzında, yüzünde, gözlerinde, ekstremitelerinde istemsiz anormal hareketler varlığı, nöbet esnasında ve sonrasında çocuğun bilinci durumu, idrar-gayta kaçırmaması olup olmadığı, postiktal dönemin ne kadar sürdüğü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (63).

Hastanın özgeçmişinde antenatal dönem, doğum öyküsü, 0-2 yaş arası dönemde nöromotor gelişimi, febril konvulziyon, travma öyküsü sorgulanır. Soygeçmişinde aile öyküsü genetik geçiş açısından önemlidir.

Nöbeti tetikleyebilecek faktörler sorgulanmalıdır. Nöbetin uykuda olup olmadığı, hangi saatte meydana geldiği, nöbet öncesinde ilaç veya bitkisel ürün kullanımı olup olmadığı, enfeksiyon ya da ateşin eşlik edip etmediği, istirahat yada aktivite ile olan ilişkisi detaylı sorgulanmalıdır.

Nörolojik ve sistemik fizik muayene: Çocuğun baştan aşağıya ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır. Pek çok nörokutanöz hastalığın epilepsi ile ilişkili olması nedeniyle, nöbet geçiren çocukların değerlendirilmesinde cilt muayenesinde,

tüberoskleroz, Sturge-Weber sendromunun yüz anjiyomu, nörofibromatozisin Café-au-lait lekeleri, lineer nevüs sendromunun nevüsü ve Ito sendromunun hipopigmentasyonu varlığı oldukça önemlidir (64,65). Nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili retinal değişiklikleri tespit etmek açısından göz muayenesi yapılmalıdır.

Hastanın nöbet epizodları kardiyojenik bir nedenle ilişkili düşünülüyorsa elektrokardiyogramı (EKG) içeren bir kalp muayenesi gereklidir. Azalmış kalp debisi kaynaklı nörolojik fonksiyon bozuklukları örneğin; uzamış QT sendromu veya pulmoner hipertansiyon fokal nöbetleri taklit edebilir (66).

Hastanın batin muayenesinde hepatosplenomegali varlığı ön planda depo hastalığını düşündürür. Hastalar travma açısından da sorgulanmalıdır. Örneğin dildeki laserasyon, kanama alanı dilini ısıtmış olabileceğini düşündürerek nöbet fikrine yaklaştırır (67).

Tanı için gerekli tetkikler:

Laboratuvar testleri; tüm hastalarda ilk olarak kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. Diğer yapılacak tetkikler arasında elektrolitler, kalsiyum, magnezyum, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tahlili ve toksikoloji taramaları yer alır (68).

Nörogörüntüleme; yeni ortaya çıkmış nöbeti olan bebek ve çocuklarda, fokal başlangıçlı nöbetlerde, fizik muayenede fokal nörolojik bulguları olan veya nöbet başlangıcından itibaren uzun süreli bilinç değişikliği olması durumunda acil görüntüleme yapılmalıdır (63).

MRG, fokal epileptik nöbet olduğu düşünülen veya nörogelişimsel gerilik olan hastalarda veya EEG'de fokal bulguları olan çocuklar için endikedir. Ayrıca epilepsi sendromunun etyolojisinde önceden tıbbi geçmişi olan (örn. beyin tümörü, diğer neoplazm, felç, pıhtılaşma bozukluğu veya orak hücre öyküsü) çocuklar için de gereklidir (69). Epilepsili çocuklarda MRG'de bulunan en yaygın yapısal anormallikler, konjenital malformasyonlar, nörokütanöz sendromlar, neoplazmalar ve statik ensefalopatiye neden olan önceki travma, enfeksiyon veya hipoksik-iskemik hasarı düşündüren beyin hasarıdır. İlk ateşsiz, provoke edilmemiş nöbet geçiren 150

çocuktan oluşan bir vaka serisinde, yüzde 16'sında önemli MRG anormallikleri saptanmış ve nöbet tekrarı riskinde önemli bir artışla ilişkilendirilmiştir (70). Epilepsili 518 çocuk üzerinde yapılan toplum temelli başka bir çalışma da ise MRG anormalliklerinin yüzde 16 olarak bildirilmiştir (71).

Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) kafa içi basınç artışı, travma, intrakranial kitle düşündürülen durumlarda hızlı sonuç verdiği için öncelikli tercih edilmelidir (72).

Elektrokardiyogram; Hastanın ataklarının kardiyojenik bir nedeni konusunda endişe varsa EKG ve ileri inceleme gereklidir.

Lomber ponksiyon; Klinik tablo, merkezi sinir sistemini içeren akut enfeksiyöz bir süreci düşündürüyorsa lomber ponksiyon yapılmalıdır. Diğer durumlarda, uzun süreli konvülsif nöbetin kendisi geçici, hafif beyin omurilik sıvısı pleositozuna neden olabileceğinden, yararlı değildir ve yanıltıcı olabilir (73). Lomber ponksiyon, yer kaplayan bir beyin lezyonunun klinik açıdan veya uygun nörogörüntüleme çalışmaları ile dışlanması için gereklidir.

Elektroensefalografi (EEG); Epilepsi şüphesi ile başvuran çocuklarda EEG çekimi önemlidir. Şüpheli nöbet aktivitesi olan veya tekrarlayan epileptik nöbet geçiren her çocuğa uykuda ve uyanıkken EEG çekilmelidir. EEG, epilepsi tanısını desteklemek için faydalıdır ayrıca nöbet ve epilepsi tipinin belirlenmesinde yardımcı olur (74).

EEG'nin önemli sınırlamaları vardır:

Normal bir EEG asla epilepsiyi dışlatmaz. Tekrarlanan EEG'ler, özel tekniklerin kullanımı veya uzun süreli izlemeyle bile epilepsili hastaların önemli bir kısmında interiktal epileptiform deşarj görülmeyebilir.

"Anormal" bir EEG epilepsiyi tanımlamaz; anormal bulguların bir çoğu spesifik değildir. İnteriktal epileptiform deşarjlar epilepsi için en spesifik bulgudur ancak bunlar normal çocuklarda da ortaya çıkabilir.

EEG, nöbetten sonra mümkün olan en kısa sürede çekilmelidir (75). Çoğu hastada epileptiform deşarjların görülme sıklığı nöbetten sonraki ilk 24 saatte en yüksektir (76). Ancak bazı çocuklarda nöbetten hemen sonraki EEG normal olabilir veya spesifik olmayan zemin anormallikleri (postiktal yavaşlama) gösterebilir ancak epileptiform aktivite saptanmayabilir.

2.8. EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Epilepsi tedavisinde amaç nöbet tekrarını azaltmak mümkün olduğunca ortadan kaldırmak, hastanın psikososyal gelişimini desteklemek ve eğitimine devam etmesine yardım etmek amaçlanmaktadır. Epilepsi hastalığının AEİ'li ve AEİ'siz tedavisi olabilmektedir. Vagal sinir uyarımı, cerrahi tedavi, ketojenik diyet gibi medikal dışı tedaviler bulunmaktadır.

İlk nöbet, metabolik bir bozukluk veya enfeksiyon gibi akut bir hastalıktan kaynaklanabileceği gibi, akut olayın epileptik bir nöbetin ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

İlk provakasyonsuz nöbet; ilk kez provakasyonsuz nöbette ilk değerlendirme nöbet tipine göre yapılmalıdır ve AEİ seçimine kliniğe göre karar verilmelidir. İlk afebril nöbette AEİ yan etkileri ve nöbetin tekrarlama riski göz önünde bulundurularak hastaya göre AEİ başlama kararı verilmelidir. Provake edilememiş ilk nöbette genel durumu iyi olan çocukta ILAE'nin önerisi "bekle ve gör" yolunun izlenmesidir (77).

Spesifik epilepsi sendromu olan hastalarda AEİ başlanması önerilmektedir. Özellikle nöbet fokalse ve EEG veya beyin MRG anormalse, nöbet tekrarlama riski daha yüksektir. Bu durumda, acil nöbet önleyici AEİ tedavisinin yararları risklerden daha ağır basar. İlaç başlama kararı nöbet tekrarlama riski, AEİ tedavisinin potansiyel riskleri ve yararları göz önünde bulundurularak hasta bazlı karar verilmelidir (78).

Antiepileptik ilaç başlama kararını etkileyen faktörler; İlk kez provake edilmemiş nöbet geçiren bir hastada AEİ tedavi başlayıp başlamama kararı verirken dikkate alınması gereken ana faktörler şunlardır :

- **Nöbetin tekrarlama riski;** daha önce mevcut olan nörolojik hasar, ilk nöbet tipinin fokal olması, beyin MRG'de anomali saptanması, anormal EEG bulgusu, ailede epilepsi öyküsü olması nöbet tekrarlama riskini artırmaktadır.

İlk kez provake edilmemiş nöbet geçiren 283 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, nörolojik hastalık öyküsü olmayan çocukların bir sonraki yıl nöbet geçirme riski %24 bulunmuştur (79,80). Bir yıllık tekrarlama riski, serebral palsi gibi altta yatan nörolojik hastalığı olan çocuklarda %37'ye, en az 24 saat arayla iki nöbet geçiren

hastalarda ise %70'e yükselmiştir. Aynı çalışmada, EEG'nin anormal olması durumunda (epileptiform aktivite, fokal veya zemin ritmi yavaşlaması) bir yıllık tekrarlama riski % 41 iken, EEG'si normal olan çocuklarda bu oran %15 saptanmıştır (79).

- **Ertelenmiş tedaviye karşı erken tedavinin etkileri;** çocuklarda erken ve gecikmiş nöbet önleyici ilaç tedavisinin, kısa vadede nöbet tekrarlama riskini azalttığı, ancak epilepsinin uzun vadeli prognozunu etkilemediği ileri sürülmektedir.

Yapılan çalışmalarda ilk provoke edilmemiş nöbetten sonra AEİ tedavisine başlamak, ikinci bir nöbetten sonra başlamaya kıyasla uzun süreli nöbet kontrolü açısından ek fayda sağlamadığı yönündedir (78). İlk kez tonik-klonik nöbet geçirme şikayeti ile çocuk acile başvuran hastalar arasından rastgele olarak seçilen 419 hasta ile yapılan çalışmada; hastaların bir kısmına ilk nöbet sonrası hemen AEİ tedavi başlanmış, ikinci gruba ise ikinci nöbet sonrasında tedavi verilmiştir. İlk nöbetten hemen sonra başlanan tedavinin kısa dönemde nöbet tekrarını azalttığı görülmüş. Ancak birinci ve ikinci yılda, erken tedavi ve gecikmiş tedavi grupları arasında nöbetsiz kalan hasta sayısının benzer olduğu bildirilmiştir (birinci yılda %83 ve %87, ikinci yılda %60 ve %68) (81).

- **İkinci provoke edilmemiş nöbetin;** tekrarlama halinde hastanın epilepsi riski önemli ölçüde artmaktadır (82).
- **Akut semptomatik nöbet;** reaktif nöbet olarak da adlandırılır. Akut sistemik hastalık veya beyin hasarı ile ilişkili (örneğin, akut enfeksiyon, akut kafa travması) nöbet geçiren çocukların, ilk nöbetini geçiren diğer çocuklara kıyasla nöbetin tekrarlama riski düşüktür (83). Nöbet altta yatan spesifik akut bir etiyoloji ile ilişkili olduğunda, nöbetin tekrarlama ancak sebep olan etiyolojinin tekrarlama halinde olasıdır. Akut semptomatik nöbet geçiren çocuklarda etyolojik sebepler düzeltildiğinde nöbet önleyici ilaç tedavisine ihtiyaç olmayabilir.

2.8.1. Antiepileptik Tedavinin Seçimi

Genel olarak epilepsi tedavisi için kullanılan ilk seçenek tedavi farmakolojiktir. AEİ tedavisinde amaç nöbetlerin başlamasını ve yayılmasına engellemek esasına dayanmaktadır. Başlangıç tedavisi için seçilen antiepileptik ilacı, belirli bir nöbet türü

veya sendromu için etkili olan bir ilaç olmalıdır. En uygun nöbet önleyici ilaç, nöbet tipi ve epilepsi sendromuna göre karar verilmelidir (84,85).

Bazı epilepsi sendromlarında, belirli AEİ'lerin diğerlerine göre öncelikle tercih edilmesini destekleyen birinci basamak tedavi stratejileri bulunmaktadır. Örnekler arasında;

- İnfantil spazmların tedavisinde adrenokortikotropik hormon kullanılması
- Juvenil miyoklonik epilepsi için valproik asit kullanılması
- Çocukluk çağı absans epilepsisinde etosüksimid veya valproik asit kullanılması

İlk basamak tedaviyi yan etkiler, maliyet ve doz aralıkları gibi diğer ilaçla ilgili faktörler ve hastanın bireysel özellikleri göz önünde tutularak tercih bireyselleştirilmelidir (86). Özellikle jeneralize epilepsi sendromları için, dar spektrumlu bir antiepileptik ilacın uygulanması, geniş spektrumlu bir antiepileptik ilacın daha uygun olduğu durumlarda nöbetleri şiddetlendirebilir (Tablo 4). Örnek olarak, karbamazepin ve fenitoin, idiyopatik jeneralize epilepsisi olan bireylerde absans ve miyoklonik nöbetleri kötüleştirebileceği bildirilmiştir (87).

İlaçla ilgili faktörler, doz formülasyonu, doz sıklığı, belirli yan etkilerin göreceli riski ve ilaç-ilaç etkileşim potansiyelini içerir. Epilepsi tedavisinde hedef daha iyi uyum, daha az advers etki, daha az teratojenik potansiyel ve politerapiye kıyasla daha düşük maliyet imkanı sağlayan monoterapidir. Ancak nöbet kontrolü sağlanamadığı durumlarda ilaçların birbirleriyle etkileşimi göz önünde bulundurularak politerapiye geçilebilir.

Tablo 4: Teröpatik Spektrumuna Göre Antiepileptik İlaçlar (86).

Teröpatik Spektrumuna Göre Antiepileptik İlaçlar		
Geniş Spektrumlular (fokal+jeneralize başlayan nöbetler için)	Dar spektrumlular (fokal başlayan nöbetler için)	Dar spektrumlular (sadece absans nöbetler için)
<ul style="list-style-type: none">• Klobazam• Brivarasetam• Felbamat• Levatirasetam• Lamotrijin• Perampanel• Rufinamid• Topiramamat• Valproat• Zonisamid	<ul style="list-style-type: none">• Karbamazepin• Eslikarbazepin• Lakozamid• Gabapentin• Okskarbazepin• Fenitoin• Fenobarbital• Primidon• Pregabalin• Stiripentol• Senobamat• Tiagabin• Vigabatrin	<ul style="list-style-type: none">• Etosüksimid

2.8.2. Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri, hastaların %40'ına kadar tedavi başarısızlığına neden olabilir ve nöbet kontrolünden bağımsız olarak yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu nedenle, klinisyenler kullandıkları ilacın olası yan etkilerine hakim olmalı ve belli aralıklarla hastayı bu yan etkiler açısından fizik muayene ya da laboratuvar testleriyle tetkik etmelidir (Tablo 5).

İlaçların yan etkileri, doza bağlı olarak ortaya çıkabilir ve sıklıkla nörolojik sistem tutulumunu içerir. Bu sebeple AEİ' ların düşük dozlarda başlanması nöbet kontrolünü sağlayabildiği ve AEİ yan etkilerin önlenmesinde faktör olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (88).

Tablo 5: Antiepileptik ilaçların yan etkileri

İlaç	Sistemik ve Nörolojik Yan Etkiler	Ciddi Yan Etkiler
Karbamazepin	<ul style="list-style-type: none">• Bulantı,• Kusma,• Diyare,• Yorgunluk,• Hiponatremi,• Döküntü,• Kaşıntı ,• Baş dönmesi,• Çift ve bulanık görme	<ul style="list-style-type: none">• Agranülositoz,• aplastik anemi,• SJS/TEN Dress sendromu,• KC yetmezliği,• Dermatit,• Serum hastalığı,• Lupus sendromu,• Pankreatit,• Hipogamaglobulemi
Etosüksimid	<ul style="list-style-type: none">• Bulantı,• Kusma ,• Uyku bozukluğu,• Baş dönmesi,• Hiperaktivite	<ul style="list-style-type: none">• Agranülositoz,• aplastik anemi,• SJS/TEN,• KC yetmezliği,• Dermatit,• Serum hastalığı,• Lupus sendromu,• İlaç ilişkili immun trombositopeni
Felbamat	<ul style="list-style-type: none">• Bulantı,• Kusma,• Anoreksiya,• Kilo kaybı• İnsomnia,• Baş dönmesi• Baş ağrısı,• Ataksi	<ul style="list-style-type: none">• Aplastik anemi,• KC yetmezliği
Gabapentin	<ul style="list-style-type: none">• Somnolans,• Baş dönmesi,• Ataksi	<ul style="list-style-type: none">• Multiorgan hipersensitivitesi,• Solunum depresyonu

Lamotrijin	<ul style="list-style-type: none">• Döküntü,• Bulantı,• Dizziness,• Tremor,• Diplopi	<ul style="list-style-type: none">• SJS/TEN,• Dress,• Multiorgan hipersensitivitesi,• Aseptik menenjit,• Hipogamaglobulinemi,• Kardiyak aritmi
Okskarbazepin	<ul style="list-style-type: none">• Bulantı,• Kusma,• Hiponatremi• Sedasyon,• Baş ağrısı,• Baş dönmesi,• Ataksi	<ul style="list-style-type: none">• SJS/TEN,• Dress,• Multiorgan hipersensitivitesi,• Agranüsitöz,• Pansitopeni,• Lökopeni

Fenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> • Bulantı, • Döküntü, • Uyku siklusu değişikliği, • Sedasyon, • Letarji, • Davranış değişikliği, • Hiperaktivite, • Ataksi, • Tolerans, • Bağımlılık 	<ul style="list-style-type: none"> • Agranülositoz, • SJS/TEN, • Karaciğer yetmezliği, • Dermatit, • Döküntü, • Serum hastalığı,
Fenitoin	<ul style="list-style-type: none"> • Diş eti hiperplazisi, • Döküntü 	<ul style="list-style-type: none"> • Agranülositoz, • SJS/TEN, • DRESS, • Aplastik anemi, • Karaciğer yetmezliği, • Dermatit/döküntü, • Serum hastalığı, • Adenopati, • Psödolenfoma, • Nöropati, • Ataksi, • Lupus sendromu, • Hirsutizm
Valproik Asit	<ul style="list-style-type: none"> • Kilo alımı, • Bulantı, • Kusma, • Saç dökülmesi, • Kolay morarma • Tremor, • Baş dönmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Agranülositoz, • SJS/TEN, • Aplastik anemi, • Karaciğer yetmezliği, • Dermatit/döküntü, • Serum hastalığı, • Pankreatit, • Polikistik over sendromu, • Hipogamaglobulinemi
Levetirasetam	<ul style="list-style-type: none"> • Yorgunluk, • Enfeksiyon • Somnolans, • Dizziness, • Ajitasyon, • Anksiyete, • İrritabilite, • Depresyon 	<ul style="list-style-type: none"> • SJS/TEN, • Anafilaksi • Anjiyoödem, • Pansitopeni, • Psikoz, • Hipogamaglobulinemi
Topiramamat	<ul style="list-style-type: none"> • Kilo kaybı, • Parestezi, • Yorgunluk, • Sinirlilik, • Konsantrasyonda zorluk, • Konfüzyon, • Depresyon, • Anoreksia, • Konuşma bozukluğu 	<ul style="list-style-type: none"> • Akut miyopi, • Glokom, • Nefrolitiazis, • Oligohidroz, • Hipertermi

Tiagabin	<ul style="list-style-type: none"> • Abdominal ağrı, • Bulantı, • Halsizlik, • Dizziness, • Somnolans, • Sinirlilik, • Tremor, • Konsantrasyonda zorluk 	<ul style="list-style-type: none"> • SJS/TEN, • Konvülsif olmayan status epileptikus
Vigabatrin	<ul style="list-style-type: none"> • Görme kaybı, • Yorgunluk, • Tremor, • Baş dönmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • MRG anormallikleri, • Depresyon, • Kilo alımı

Dozla ilişkili yan etkiler genellikle tedavinin başlangıcından itibaren ilk 4-8 hafta içinde ortaya çıkar (8). Bu yan etkilerin engellenmesi için stratejiler arasında doğru AEİ'nin seçilmesi, dozun yavaşça artırılması ve hasta tedavisinin mümkün olduğunca monoterapiye dönüştürülmesi yer almaktadır (89).

Daha nadiren görülen fakat potansiyel olarak daha ciddi yan etkilerden biri, genellikle ilaç dozuna bağlı olmayan; fakat ilaç metabolizmasının kişisel özelliklerine, yani toksik metabolitlerin metabolize edildiği metabolik yollardaki eksikliklere dayalı olarak ortaya çıkan idiyosenkratik reaksiyonlardır. İdiyosenkratik reaksiyonlar genellikle deri, karaciğer ve kemik iliği ile ilgilidir (90). Stevens Johnson Sendromu da dahil olmak üzere ağır alerjik tepkiler; fenitoin, klobazam, lamotrijin, karbamazepin ve okskarbazepin gibi bir dizi AEİ ile rapor edilmiştir (91).

Antiepileptik ilaçların uzun dönem veya yüksek dozlarda kullanımı zeka düzeyinde azalmaya yol açabilmektedir (92). Dirençli epilepsi nedeni ile AEİ tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada kronik epilepsisi olan hastaların uzun dönemde AEİ kullanımına bağlı uyku hali ve hafıza sorunlarının daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (93).

2.8.3. Antiepileptik Tedavi Başlangıcı Sonrası İzlem

Tedaviye başlamadan önce, tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler kontrol edilir ve bu veriler belirli aralıklarla izlenir. İdiyosenkratik reaksiyonlar genellikle ilk 3-6 ay içinde ortaya çıktığından, bu dönemde

daha dikkatli bir izlem yapılması gerekmektedir. Her ilacın özelliklerine göre başlangıç ve izlem testleri düzenlenir. Çoğu nöbet ilacı, planlanan idame dozunun yaklaşık %10 ila %25'i ile başlatılmalıdır. Yarı ömrü uzun olan nöbet ilaçları, idame dozuna yakın bir dozda başlatılabilir. Genel olarak, serum seviyesinin her doz artışı arasında düz bir seviyeye gelmesini sağlamak için doz, beş yarı ömrü aşmayacak aralıklarla artırılmalıdır. Eğer nöbetler sıklaşırsa, terapötik bir fayda elde etmek için doz titrasyonu hızlandırılabilir, ancak bu, yan etkilerin artmasına yol açabilir.

Kusma (hepatotoksisitenin veya pankreatitin en yaygın erken belirtisi), uzun süreli açıklanamayan yüksek ateş, kolayca oluşan morluklar, aşırı yorgunluk veya halsizlik, grip benzeri belirtiler, nöbetlerle açıklanamayan bir kötüleşme, bilişsel durumda değişiklik ve karın ağrısı gibi durumlar mevcutsa ve altta yatan başka bir neden bulunamıyorsa, hasta ilaç yan etkileri açısından detaylı bir şekilde incelenmelidir.

Tedavi, tek bir AEİ ile monoterapi şeklinde başlatılmalıdır. Düşük bir dozla başlanmalı ve hastanın ihtiyaçlarına göre doz kademeli olarak yükseltilmelidir. AEİ dozu, yan etkilerin klinik değerlendirilmesi ve laboratuvar verilerinin izlenmesi ile birlikte, nöbetler kontrol altına alınana kadar yükseltilmelidir (94).

Hastanın durumuna uygun ilaç seçimi ve idame dozunun belirlenmesi için düzenli olarak laboratuvar verilerine ve EEG bulgularına bakılması gerekmektedir. EEG, takipler sırasında tekrarlanmalı ve bulgulardaki değişiklikler izlenmelidir. AEİ'nin ne zaman kesileceğini belirlemek ve ilaç kesildikten sonra nöbetlerin tekrarlama eğilimini tespit etmek için özellikle EEG'ye ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastanın takibinde, tedavinin düzenli alınıp alınmadığı, tedavi sonrası yaşanan nöbetlerin sayısı ve türü, hastanın nöromotor ve psikososyal gelişimi gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için, bazı AEİ'lerin serum düzeyleri kullanılabilir, fakat bu her ilaç için geçerli olmayabilir (95).

2.8.4. Antiepileptik Tedavinin Süresi ve İlaç Kesilmesi

Epilepsi hastaları, nöbet türü ne olursa olsun, tedavi altında en az 18-24 ay boyunca nöbet geçirmeden takip edildiğinde, ilaç tedavisinin sonlandırılması düşünülebilir. İlaç tedavisi sonlandırılırken, tedavinin birdenbire durdurulmaması ve

dozun kademeli olarak azaltılması gerektiği unutulmamalıdır. İlaç tedavisindeki hızlı değişiklikler, nöbetlerin tekrarlanma riskini artırabilir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce hastanın EEG kaydı alınmalıdır. Eğer EEG’de anormal bir bulgu yok ise, antiepileptik ilacın dozu her 10 veya 14 günde bir, %25’ten daha hızlı olmayacak şekilde azaltılmalıdır (96).

Antiepileptik ilaç tedavisi gören ve 2 yıl boyunca nöbet geçirmeyen hastalarda, ilacın dozunun azaltılması ve kesilmesi sonrasındaki ilk 6 ay, nöbetin tekrarlanma riski açısından kritik bir dönemdir. Bu dönemde, nöbetin tekrarlanma olasılığı yaklaşık olarak %30-40 arasındadır (97).

Antiepileptik ilaçların kesilmesinin ardından nöbetlerin tekrarlanma riskini artıran faktörler şunlardır (98,99):

- Hastada nöromotor veya bilişsel gelişimde gerilik olması,
- Beyin MR’ında yapısal anormalliklerin bulunması,
- Tedaviyi azaltmadan veya erken bir aşamada sonlandırma,
- Tedavinin kesilmesi sırasında anormal EEG bulgularının varlığı,
- Yenidoğan döneminde nöbet geçirme öyküsü,
- İlk nöbetin 12 yaşından sonra ortaya çıkması,
- Tedavi öncesinde çok sayıda nöbet geçirmiş olması,

Tedavi kesimi sonrası prognozu olumlu etkileyen etkenler ise nöbet tipi olarak sadece absans nöbetleri geçirmesi ve çocuğun küçük yaşta nöbet geçirmiş olmasıdır (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nöroloji polikliniğinde Ocak 2017 ile Kasım 2021 tarihleri arasında epilepsi tanısıyla takip edilen 1 ay -18 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Çalışma öncesinde etik değerlendirme komisyon onayı 12.01.2022 tarihinde 2011-KAEK-25 2022/01-13 protokol numarası ile alındı.

24 saatten daha uzun aralıklarla en az iki kez provoke edilmemiş veya refleks nöbeti olan veya bir provoke edilmemiş veya refleks nöbet olup EEG'sinde epileptik anormallik saptanan hastalar epilepsi olarak değerlendirildi (2). Epilepsi tanısı alan, en az iki yıl nöbetsizlik sonrası, çekilen son iki EEG'si normal olan, AEİ kademeli olarak kesilen ve AEİ kesildikten sonra en az iki yıl daha takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Bir aydan küçük hastalar ve ilaç kesildikten sonra en az iki yıl süre ile takibe gelmeyen hastalar, metabolik hastalığı olanlar ve santral sinir sistemi enfeksiyonuna bağlı nöbet geçirmiş olan hastalar ve yenidoğan döneminde nöbet öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Nöbet tipi aileden alınan anamneze ve ILAE 2017 sınıflandırmasına göre yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların, yaş, cinsiyeti, ilk nöbet yaşı, ilk nöbet tipi, ailede epilepsi öyküsü, mental durumu, EEG ve kraniyal MRG bulguları, kullandığı AEİ, ilaç kesiminden sonraki nöbetsiz takip süresi kaydedildi. MRG'ler normal, non-spesifik, anormal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayene bulguları, nöromotor gelişimin yaşa uygunluğu değerlendirildi. Mental durumu 6 yaş altında Denver II gelişim testi ve 6 yaş üstünde çocuk psikiyatri tarafından yapılan zeka testine (Stanford Binet ya da WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) göre değerlendirildi. Tedavi kesimi sonrası nöbet tekrarlama oranları, ne kadar süre sonra nöbet tekrarlarının olduğu bilgileri kaydedildi. Hastaların poliklinik dosyasındaki eksik bilgiler için aileler telefonla aranarak bilgileri tamamlandı.

3.1. ARAŞTIRMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

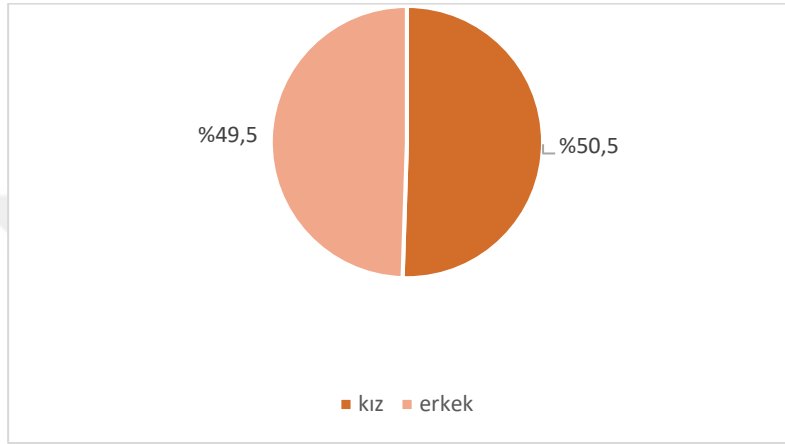
Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucuna göre normal dağılıma uygunluk göstermeyen

değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler gruplar arasında Pearson ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nöbet tekrarı üzerinde etkili olan faktörler lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0.1.0 Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çocuk nöroloji polikliniğinde epilepsi tanısı ile takip edilen 6625 hasta tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 297 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan 297 hastanın 147'si (%49,5) erkek, 150 'si (%50,5) kız hastaydı. Erkek/kız oranı 1/1 idi (Şekil 2).



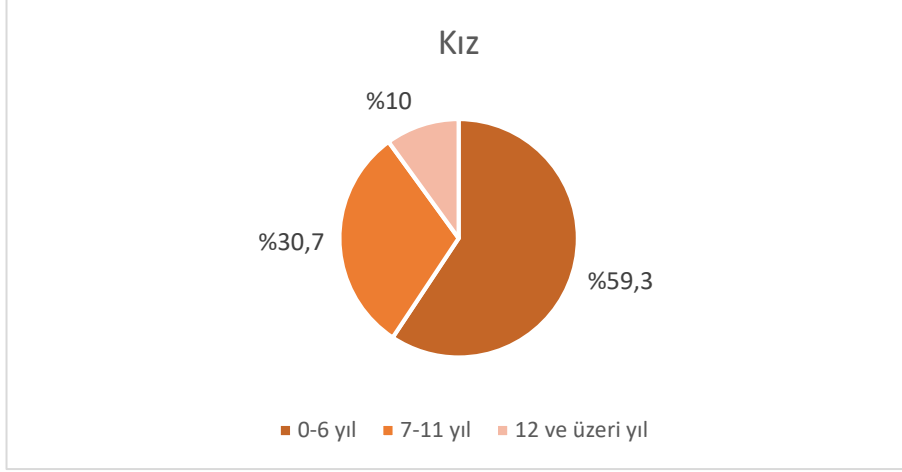
Şekil-2: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların ilk nöbet geçirme yaş medyan değeri 60 ay (min-max:2-180 ay) idi. İlk nöbet geçirme yaşı, 183 (%61,6) hastada 0-6 yaş, 82 (%27,6) hastada 7-11 yaş, 32 (%10,8) hastada 12 yaş ve üzerinde idi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların nöbet başlangıç yaşı

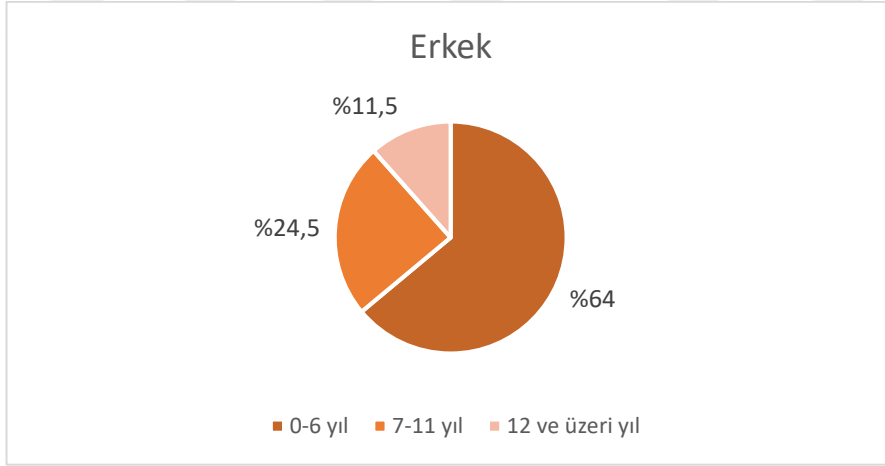
Nöbet Başlangıç Yaşı	n	%
0-6 yıl	183	61,6
7-11 yıl	82	27,6
≥12 yıl	32	10,8

Kızların ilk nöbet yaşının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde 0-6 yaş arası 89 (%59,3) hasta, 6-12 yaş arası 46 (%30,7) hasta, 12 yaşından sonra ilk nöbetini geçiren 15 (%10) hasta olduğu saptandı (Şekil 3).



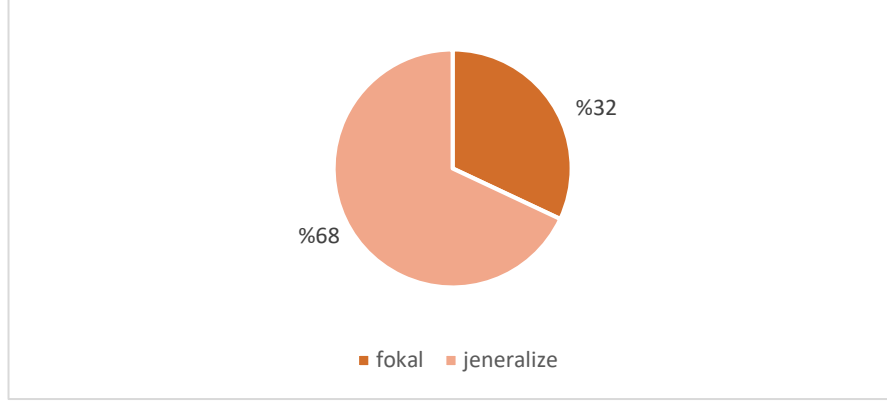
Şekil 3: Kız hastaların ilk nöbet yaşının cinsiyete göre dağılımı

Erkek hastaların ilk nöbet yaşının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde 0-6 yaş arası 94 (%64) hasta, 7-11 yaş arası 36 (%24,5) hasta, 12 yaş ve sonrasında ilk nöbet geçiren hastalar 17 (%11,5) hasta idi (Şekil 4). Kızlarda nöbet başlangıç yaşına ait 60 ay (min-max: 2ay-180 ay), erkeklerde ise 54 ay (min-max:5ay-180 ay) olup nöbet başlangıç yaşının cinsiyete göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,607$).



Şekil 4: Erkek hastaların ilk nöbet yaşının cinsiyete göre dağılımı

Hastaların ilk geçirdiği nöbet tipi jeneralize ve fokal olarak gruplandırıldı. Hastaların ilk nöbet tipine göre dağılımı incelendiğinde 95' i (%32) fokal nöbet, 202' si (% 68) jeneralize nöbetti (Şekil 5).



Şekil 5: Hastaların ilk nöbet tiplerinin dağılımı

Ailesinde 1. derece akrabalarında epilepsi öyküsü olan hasta sayısı 18 (%6) idi. Hastaların epilepsi etyolojisi incelendiğinde 282 hastada (%95) etyolojinin bilinmediği, 14 hastada (%4,7) yapısal ve 1 hastada (%0,3) ise genetik olduğu saptanmıştır. Etiyolojisi metabolik hastalık ve enfeksiyon olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İlk nöbeti status epileptikus şeklinde başlayan 5 hasta (%1,7) mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kız	150	50,5
Erkek	147	49,5
Akrabalarda Epilepsi Öyküsü		
Var	18	6
Yok	279	94
Nöbet Tipi		
Fokal	95	32
Jeneralize	202	68
Epilepsi Etiyolojisi		
Bilinmeyen	282	95
Yapısal	14	4,7
Genetik	1	0,3

Hastaların nörolojik muayene bulguları ve bilişsel durumu değerlendirildi. Bilişsel durumu hastaların 257'sinde (%86,5) normal ve 40'ında (%13,5) ise yaşına göre geri idi. Hastaların 24'ünde (%8) eşlik eden nörolojik hastalık saptandı. Nörolojik hastalıklar incelendiğinde 15 (%62,5) hasta serebral palsi (10 hasta spastik hemiparezi, 3 hasta spastik dipleji, 2 hasta spastik tetraparazi), 9 (%37,5) hasta ise nöromotor gelişme geriliği mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların bilişsel durumu ve eşlik eden nörolojik hastalıklar

	n	%
Bilişsel Durum		
Normal	257	86,5
Anormal	40	13,5
Eşlik Eden Nörolojik Hastalıklar		
Normal	273	91,9
Serebral palsi	15	5,1
NMGG	9	3

NMGG: Nöromotor gelişme geriliği

Çalışmaya dahil edilen hastaların EEG bulguları incelendiğinde 105 (%35,3) hastada ilk EEG'nin normal, 192 (%64,7) hastada ise anormal olduğu belirlenmiştir. Hastaların MRG bulguları değerlendirildiğinde, 267'sinde (%90) normal, 18'inde nonspesifik bulgular (%6), 12'sinde (%4) ise anormal olduğu saptanmıştır (Tablo 9). Tablo 10'da MRG bulguları verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların EEG ve MRG bulguları

	n	%
İlk EEG Bulguları		
Normal	105	35,3
Anormal	192	64,7
MRG Bulguları		
Normal	267	90
Nonspesifik	18	6
Anormal	12	4

Tablo 10: Hastaların kraniyal magnetik rezonans görüntüleme bulguları

MRG bulguları	n	%
Normal	267	90
Anormal	12	4
<i>Periventriküler hiperintensite</i>	7	2,5
<i>Korpus kallozum incelmeleri</i>	2	0,6
<i>Beyaz cevherde hiperintens odaklar</i>	1	0,3
<i>Kortikal atrofi</i>	1	0,3
<i>Kortikal displazi</i>	1	0,3
Nonspesifik	18	6
<i>Araknoid kist</i>	9	3
<i>Pineal gland kisti</i>	8	2,7
<i>Koroid plexus kisti</i>	1	0,3

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

Hastaların ilk nöbet ile antiepileptik ilaca başlamaları arasında geçen süre 0-2 ay arası 214 (%72) hasta, 2 -12 ay arasında 74 (%25) hasta ve ilk nöbet ile antiepileptik ilaca başlama süresi 12 aydan fazla olan 9 (%3) hasta olduğu saptandı. AEİ başladıktan sonra 195 (%65,7) hastanın nöbeti tekrarlamamıştır. 102 (%34,3) hastada ise ilk AEİ sonrası nöbeti tekrarlamıştır. Nöbeti tekrarlayan hastaların 87'si (%29,3) 1-5 arasında, 11'i (%3,7) 6-10 arasında, 4'ü (%1,35) ise 10'dan fazla nöbet geçirmiştir. AEİ sonrası nöbet tekrarı olan hastaların remisyon zamanı medyan değeri 12ay (min-max:1-120 ay) idi. Nöbet kontrolü sağlanmadan önce kullanılan AEİ'lerin dağılımı incelendiğinde monoterapi uygulanan 254 hasta (%85,5) ve politerapi uygulanan 43 hasta (%14,5) olduğu saptanmıştır. Hastaların AEİ azaltma sürelerinin dağılımı incelendiğinde 3 aydan kısa sürede AEİ kesimi yapılan 37 (%12,5) hasta, 3-6 ay arasında 252 (%84,8) hasta, 6 ay üzeri 8 (%2,7) hasta olduğu saptanmıştır (Tablo 11). İlaç kesiminden sonra çekilen EEG bulguları incelendiğinde 265 (%89,2) hastanın normal, 32 (%10,8) hastanın ise anormal olduğu belirlenmiştir. AEİ kesilmesinden sonraki takip süresinin medyan değeri ise 2 yıl (min-max: 2-2 yıl) idi.

Tablo 11: Kullanılan AEİ ile ilgili özellikler

	n	%
İlk nöbet ile AEİ başlama arasında geçen süre		
0-2 ay	214	72
3-12 ay	74	25
>12 ay	9	3
İlk AEİ sonrası nöbet sayısı (n=102)		
1-5	87	29,2
6-10	11	3,7
>10	4	1,3
Nöbet kontrolü sağlanmadan önce kullanılan AEİ		
Monoterapi	254	85,5
Politerapi	43	14,5
AEİ kullanım süresi		
2-5 yıl	279	94
>5 yıl	18	6
AEİ kesilme süresi		
<3 ay	37	12,5
3-6 ay	252	84,8
>6 ay	8	2,7

AEİ: Antiepileptik ilaç

Başlanılan ilk AEİ'lerin dağılımı incelendiğinde 185 (%62,3) hasta VPA (valproik asit), 60 (%20,2) hasta levetirasetam, 22 (%7,4) hasta fenobarbital, 17 (%5,8) hasta karbamazepin, 6 (%2,) hasta okskarbazepin, 2 hasta (%0,7) klonazepam, 1 hasta (%0,4) fenitoin sodyum, 1 hasta (%0,4) klobazam, 1 (%0,4) hasta etosüksimid ve 1 (%0,4) hasta ise lamotrijin kullanmıştı (Tablo 12).

Tablo 12: Tedavide ilk başlanan antiepileptik ilaçların dağılımı

İlk başlanan antiepileptik ilaç	n	%
Valproik Asit	185	62,3
Levetirasetam	60	20,2
Fenobarbital	22	7,4
Karbamazepin	17	5,8
Okskarbazepin	6	2
Klonazepam	2	0,7
Fenitoin sodium	1	0,4
Klobazam	1	0,4
Etosüksimid	1	0,4
Lamotrijin	1	0,4

Çalışmaya alınan 297 hastadan 43 (%14,5) hastada AEİ kesildikten sonra nöbeti tekrarladı. Nöbet tekrarlama süresine ait medyan değer 5 ay (min-max: 1-18 ay) idi. Nöbet tekrarlama zamanı 0-6 ay arasında 28 (%65,1) hasta, 7-12 ay arasında 5 (%11,6) hasta ve 12 aydan uzun bir dönemde nöbet tekrarı olan 10 (%23,3) hasta idi. Tekrarlayan nöbet tipi incelendiğinde 7 (%16,3) hasta fokal, 36 (%83,7) hasta ise jeneralize nöbet idi. Nöbet tekrarı sonrasında EEG bulguları incelendiğinde 38 (%88,4) hastanın normal ve 5 (%11,6) hastanın ise anormal idi. Nöbet tekrarı gözlenen hastaların bilişsel durumu 38 (%88,4) hastada normal ve 5 (%11,6) hastada yaşına göre geri idi. Nörolojik hastalığı olan 2 (%4,6) hasta olup, spastik hemiparazisi vardı (Tablo 13).

Tablo 13: Nöbet tekrarı olan hastalarda nöbet tipi, tekrarlama zamanı ve EEG bulguları, bilişsel durum ve eşlik eden nörolojik hastalık değerlendirilmesi

	n=43	%
Nöbet tekrarı zamanı		
0-6 ay	28	65,1
7-12 ay	5	11,6
>12 ay	10	23,3
Tekrarlayan nöbet tipi		
Fokal	7	16,3
Jeneralize	36	83,7
Nöbet sonrası EEG bulguları		
Normal	38	88,4
Anormal	5	11,6
Bilişsel durum		
Normal	38	88,4
Anormal	5	11,6
Eşlik eden nörolojik hastalık		
Var	2	4,6
Yok	41	95,4

Antiepileptik ilaç kesiminden sonra nöbeti tekrarlayan 43 hastanın, ilk nöbet ile antiepileptik ilaca başlamaları arasındaki süre 2 aydan kısa olan 36 (%83,7) hasta, 2-12 ay süre geçen 7 (%16,3) hasta olduğu belirlenmiştir. Monoterapi uygulanan 39 (%90,7) hasta ve politerapi uygulanan 4 (%9,3) hasta olduğu saptanmıştır. AEİ kullanımını sonrasında geçirilen nöbet sayıları 1-5 arasında 14 (%32,6) hasta, nöbet sayı 6-10 arasında olan 4 (%9,3) hasta, nöbet sayısı 10'dan fazla olan 1 (%2,3) hasta varken, hiç nöbet geçirmeyen 24 hasta (%55,8) olduğu saptanmıştır. AEİ kullanım süresi 2-5 yıl arası 38 (%88,4) hasta, 5 yıldan fazla süre AEİ kullanan 5 (%11,6) hasta saptanmıştır. AEİ kesimi 3 aydan kısa bir sürede yapılan 5 (%11,6) hasta, 3-6 ay arası 36 (%83,7) hasta, 6 ay üzeri 2 (%4,65) hasta olduğu saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Nöbet tekrarı olan hastaları klinik özellikleri

	n	%
İlk nöbet ile AEİ başlama arasında geçen süre		
0-2 ay	36	83,7
2-12 ay	7	16,3
>12 ay	0	0
İlk AEİ sonrası nöbet sayısı		
Nöbetsiz	24	55,8
1-5	14	32,6
6-10	4	9,3
>10	1	2,3
Nöbet kontrolü sağlanmadan önce kullanılan AEİ'ler		
Monoterapi	39	90,7
Politerapi	4	9,3
AEİ kullanım süresi		
2-5 yıl	38	88,4
>5 yıl	5	11,6
AEİ kesilme süresi		
<3 ay	5	11,6
3-6 ay	36	83,7
>6 ay	2	4,7

Nöbet tekrarı olan hastaların 26'sı (%60,4) kız hasta, 17'si (%39,6) erkek hasta idi. Nöbeti tekrarlamayan grupta 124 (%60,4) kız hasta, 130 (%51,2) erkek hasta vardı. Cinsiyet dağılımına göre nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında istatistiksel farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,158).

Nöbet tekrarı olan grupta hastaların yaş ortalamasına ait medyan değer 12 yıl (min-max: 6-18 yıl) idi. Nöbeti tekrarlamayan grupta ise yaş ortalamasına ait medyan değer 12 yıl (min-max: 4-18 yıl) idi. Gruplar arasında yaş değerine göre istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,537).

Nöbet tekrarı olan hastaların 10'u (%23,3) fokal nöbet, 33'ü (%76,7) jeneralize nöbet idi. Nöbeti tekrarlamayan hastaların 85'i (%33,5) fokal nöbet, 169'u (%66,5)

jeneralize nöbet idi. Nöbet tipinin dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,184$).

Nöbet tekrarı olan grupta nöbet başlangıç yaşı 10 yaş ve altında 37 (%86) hasta, 10 yaş üzerinde 6 (%14) hasta vardı. Nöbeti tekrarlamayan grupta nöbet başlangıç yaşı 10 yaş ve altında 216 (%85) hasta, 10 yaş üzerinde 38 (%15) hasta vardı. Nöbet başlangıç yaşı dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,863$).

Nöbeti tekrarlayan grupta epilepsi etyolojisi incelendiğinde 42'si (%97,7) bilinmeyen, 1'i (%2,3) yapısal idi. Nöbet tekrarı olmayan grupta epilepsi etyolojisi 240 (%94,5) hastada bilinmeyen, 13 (%5,1) hastada yapısal, 1 (%0,4) hastada genetik idi. Epilepsi etyolojisine göre gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,744$).

Nöbet tekrarı gözlenen grupta ilk EEG bulgusu 15 (%34,9) hastada normal, 28 (%65,1) hastada anormal idi. Nöbet tekrarı gözlenmeyen grupta ilk EEG bulgusu hastaların 90'ında (35,4) normal, 164'ünde (64,6) anormal idi. Gruplar arasında ilk EEG bulgularına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,944$).

Kraniyal MRG bulguları nöbet tekrarlayan grupta 40 (%93) hastada normal, 2 (%4,7) hastada nonspesifik, 1 (%2,3) hastada anormal idi. Nöbet tekrarlamayan grupta MRG görüntülemesi 227 (%89,4) hastada normal, 16 (%6,3) hastada nonspesifik, 11 (%4,3) hastada ise anormal idi. Nöbet tekrarı olan ve olmayan hastaların MRG bulgularına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,746$).

Nöbet tekrarı olan grupta hastaların bilişsel durumu 38'inde (%88,4) normal ve 5'inde (%11,6) yaşlılarından geri idi. Nöbet tekrarı olmayan hastaların bilişsel durumu 219 (%86,2) hastada normal, 35 (%13,8) hastada geri idi. Nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında bilişsel durum açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,702$).

Nöbet tekrarı gözlenen hastaların 2'sinde (%4,6) spastik hemiparazi vardı, 41 (%95,4) hastada eşlik eden nörolojik hastalık yoktu. Nöbet tekrarı olmayan grupta

eşlik eden nörolojik hastalık 22 (%8,7) hastada mevcuttu, 232 (%91,3) hastada eşlik nörolojik hastalık yoktu. Eşlik eden nörolojik hastalık varlığına göre nöbet tekrarı açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,548). Nöbet tekrarlayan ve tekrarlamayan hastaların demografik özellikleri Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15: Nöbet tekrarlayan ve tekrarlamayan hastaların demografik özellikleri

	Nöbet Tekrarı				p-değeri
	Var (n=43)		Yok (n=254)		
Cinsiyet					
Kız	26	60,4	124	48,8	0,158 ^a
Erkek	17	39,6	130	51,2	
Nöbet tipi					
Fokal	10	23,3	85	33,5	0,184 ^a
Jeneralize	33	76,7	169	66,5	
Nöbet başlangıç yaşı					
≤10 yaş	37	86	216	85	0,863 ^a
>10 yaş	6	14	38	15	
İlk çekilen EEG					
Normal	15	34,9	90	35,4	0,944 ^a
Anormal	28	65,1	164	64,6	
MRG					
Normal	40	93	227	89,4	0,746 ^c
Nonspesifik	2	4,6	16	6,3	
Anormal	1	2,4	11	4,3	
Epilepsi etyolojisi					
Bilinmeyen	42	97,7	240	94,5	0,744 ^c
Yapısal	1	2,3	13	5,1	
Genetik	0		1	0,4	
Bilişsel durum					
Normal	38	88,4	219	86,2	0,702 ^a
Anormal	5	11,6	35	13,8	
Eşlik eden nörolojik hastalık					
Var	2	4,6	22	8,7	0,548 ^d
Yok	41	95,4	232	91,3	

a:Ki-Kare Testi, c: Fisher-Freeman-Halton Testi, d: Fisher’in Kesin Ki-kare Testi

Nöbet tekrarlayan grupta ilk nöbet ile antiepileptik ilaca başlamaları arasındaki süre 2 aydan kısa olan 36 (%83,7) hasta, 2-12 ay süre geçen 7 hasta (%16,3) olduğu saptanmıştır. Nöbet tekrarlamayan grupta ise 2 aydan kısa sürede ilaç başlanan 178 (%70,1) hasta, 2-12 ayda ilaç başlanan 67 (%26,4) hasta , 12 aydan sonra AEİ başlanan 9 (%3,5) hasta idi. İlk nöbet ile AEİ başlama süresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,137$).

Nöbet tekrarı görülen grupta monoterapi uygulanan 39 hasta (%90,7) ve politerapi uygulanan 4 hasta (%9,3) olduğu saptanmıştır. Nöbet tekrarlamayan grupta ise 215 (%84,6) hastada monoterapi, 39 (%15,4) hastada politerapi ile nöbet kontrolü sağlanmıştır. Nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında monoterapi ve politerapi değişkeni açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,297$).

Nöbet tekrarlayan grupta AEİ kullanımı sonrasında geçirilen nöbet sayıları 1-5 arasında 14 (%32,6) hasta, nöbet sayı 6-10 arasında olan 4 (%9,3) hasta, nöbet sayısı 10'dan fazla olan 1 (%2,3) hasta olduğu belirlenirken, hiç nöbet geçirmeyen 24 hasta (%55,8) olduğu saptanmıştır. Nöbet tekrarı olmayan grupta nöbet sayısı 1-5 arası olan 73 (%28,7) hasta, 6-10 arası 7 (%2,8) hasta , nöbet sayısı 10'dan fazla olan 3 (%1,2) hasta , hiç nöbet geçirmeyen 171 (%67,3) hasta belirlenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında AEİ sonrası geçirilen nöbet sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,095$).

Nöbet tekrarlayan grupta AEİ kullanım süresi 2-5 yıl arası 38 (%88,4) hasta, 5 yıldan fazla süre AEİ kullanan 5 (%11,6) hasta saptanmıştır. Nöbet tekrarı olmayan grupta AEİ kullanım süresi 2-5 yıl arası 241 (%94,9) hasta, 5 yıldan fazla süre AEİ kullanan 13 (%5,1) hasta idi. AEİ kullanım süresi açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,155$).

Nöbet tekrarı olan grupta AEİ kesimi 3 aydan kısa bir sürede yapılan 5 (%11,6) hasta, 3-6 ay arası 36 (%83,7) hasta, 6 ay üzeri 2 (%4,7) hasta olduğu saptanmıştır. Nöbet tekrarı olmayan grupta AEİ kesimi 3 aydan kısa sürede yapılan 32 (%12,6) hasta, 3-6 ay arası 216 (%85) hasta, 6 ay ve üzeri 6 (%2,4) hasta idi. Gruplar karşılaştırıldığında AEİ kesim süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,687$).

Nöbet tekrarı gözlenen hasta grubunda AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresine ait medyan değer 2,5 yıl (min-max: 2-7 yıl) ve nöbet tekrarı gözlenmeyen hasta grubunda ise 3 yıl (min-max: 2-9 yıl) olarak hesaplanmıştır. AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresinin nöbet tekrarı gözlenmeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresi istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p=0,001$). Tablo 16'da nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda kullanılan AEİ özellikleri verilmiştir.



Tablo 16: Nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda kullanılan AEİ özellikleri

	Nöbet Tekrarı				p-değeri
	Var		Yok		
	(n=43)		(n=254)		
	n	%	n	%	
İlk nöbet ile AEİ başlama arasında geçen süre					
0-2 ay	36	83,7	178	70,1	0,137 ^a
2-12 ay	7	16,3	67	26,4	
>12 ay	0	0	9	3,5	
Nöbet kontrolü sağlanmadan önce kullanılan AEİ'ler					
Monoterapi	39	90,7	215	84,6	0,297 ^a
Politerapi	4	9,3	39	15,4	
AEİ sonrası nöbet sayısı					
1-5	14	32,6	73	28,7	0,095 ^b
6-10	4	9,3	7	2,8	
>10	1	2,3	3	1,2	
Nöbetsiz	24	55,8	171	67,3	
AEİ kullanım süresi					
2-5 yıl	38	88,4	241	94,9	0,155 ^c
>5 yıl	5	11,6	13	5,1	
AEİ kesilme süresi					
<3 ay	5	11,6	32	12,6	0,687 ^a
3-6 ay	36	83,7	216	85	
>6ay	2	4,7	6	2,4	

AEİ: Antiepileptik ilaç, a: Ki-Kare Testi, b: Fisher-Freeman-Halton Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

Nöbet tekrarı görülen olguların 28'i (%65,1) ilk 6 ay içinde, 5'i (%11,6) 7-12 ay içinde, 10'unda (23,3) 12 ay sonrasında görülmüştür. İlk 6 ay içinde nöbet tekrarlayan hastaların 6'sı (%21,4) fokal, 22'si (%78,5) jeneralize nöbet idi. 7-12 aylık sürede nöbet tekrarı gözlenen hastaların 1'i (%20) fokal, 4 'ü (%80) jeneralize nöbet idi. 12 aydan sonra nöbet tekrarı izlenen hastalarda fokal nöbet izlenmedi, 10 hastada (%100) jeneralize nöbet idi. Nöbet tekrarlama zamanına göre nöbet tipinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,250$). İlk 6 ayda nöbet tekrarlayan hastaların nöbet sonrası kontrol EEG bulguları hastaların 25'inde (%89,3) normal, 3'ünde (%10,7) anormal idi. 7-12 aylık sürede nöbet tekrarı gözlenen hastaların kontrol EEG bulguları hastaların 4'ünde (%80) normal, 1'inde (%20) anormal idi. 12 aydan sonra nöbet tekrarı izlenen hastaların kontrol EEG bulguları hastaların 9'unda (%90) normal, 1'inde (%10) anormal idi. Nöbet sonrasında çekilen EEG bulgularına göre nöbet tekrarlama zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,787$) (Tablo 17). Gruplardaki hasta sayısı yetersiz olduğundan dolayı diğer değişkenlerle rekürrens zamanı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: Nöbet tekrarlama zamanına göre EEG bulguları, nöbet tipi özellikleri ve demografik verileri

	Rekürrens zamanı						p-değeri
	0-6 ay (n=28)		7-12 ay (n=5)		>12 ay (n=10)		
Tekrarlayan nöbet tipi							
Fokal	6	21,4	1	20	0	0	0,250 ^c
Jeneralize	22	78,5	4	80	10	100	
Nöbet sonrası EEG							
Normal	25	89,3	4	80	9	90	0,787 ^c
Anormal	3	10,7	1	20	1	10	
Cinsiyet							
Kadın	16	57,1	3	60	7	70	0,893 ^c
Erkek	12	42,9	2	40	3	30	
Nöbet başlangıç yaşı							
≤10 yaş	25	89,3	4	80	8	80	0,520 ^c
>10 yaş	3	10,7	1	20	2	20	
Bilişsel durum							
Normal	24	85,7	4	80	10	100	0,464 ^c
Anormal	4	14,3	1	20	0		
Nörolojik hastalık							
Var	3	10,7	0		0		0,694 ^c
Yok	25	89,3	5	100	10	100	
Kullanılan AEİ'ler							
Monoterapi	26	92,9	4	80	9	90	0,569 ^c
Politerapi	2	7,1	1	20	1	10	

AEİ: Antiepileptik ilaç, c: Fisher-Freeman-Halton Testi

Nöbet tekrarı olan ve olmayan hastalara arasında epilepsi tedavisinde kullanılan ilk AEİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda ilk antiepileptik ilaçlar

	Nöbet Tekrarı				p-değeri
	Var		Yok		
	n	%	n	%	
	43	14,5	254	85,5	
Valproik asit	27	62,8	158	62,2	0,942 ^a
Levetirasetam	10	23,2	50	19,7	0,590 ^a
Karbamazepin	3	7	14	5,5	0,721 ^d
Okskarbazepin	0		6	2,4	0,598 ^d
Fenobarbital	3	7	18	7,1	0,538 ^d
Klonazepam	0		2	0,8	>0,999 ^c
Fenitoin	0		1	0,4	>0,999 ^c
Klobazam	0		1	0,4	>0,999 ^c
Etosüksimid	0		1	0,4	>0,999 ^c
Lamotrijin	0		1	0,4	>0,999 ^c

a:Ki-Kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d:Mann-Whitney U Testi

Nöbet tekrarı üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucu incelendiğinde elde edilen lojistik regresyon modelinin anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 19). 6 ay üzeri bir süre sonrasında AEİ kesimi yapılan hasta grubunda nöbet tekrarlama riskinin, ilaç kullanımını 3 aydan kısa bir sürede sonlandırılan hasta grubuna göre 5,25 kat arttığı belirlenmiştir.

Tüm hastaların AEİ azaltma sürelerinin dağılımı incelendiğinde 3-6 ay arasında AEİ kesimi yapılan hastaların oranının %84,9 (n=252) olduğu saptanmıştır. 6 aydan uzun sürede ilaç kesimi yapılan sadece 8 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların da

nöbet tekrarlama riski yüksek olduğu düşünülerek ilaç kesimi daha uzun sürede yapılmıştı, bu sebeple nöbet tekrar riskinin bu hasta grubunda 5,25 kat arttığını düşünmekteyiz.

Tablo 19: Nöbet tekrarı üzerinde etkili olan risk faktörleri

	Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli	
	OR (95%GA)	p
Cinsiyet (Erkek)	0,677(0,35:1,31)	0,244
Nöbet Tipi (Jeneralize)	1,24(0,61:2,54)	0,551
Epilepsi Öyküsü (Yok)	0,81(0,26:2,56)	0,717
Epilepsi Etiyolojisi (Yapısal)	2,52(0,78:8,12)	0,121
İlk EEG bulguları (Anormal)	1,05(0,54:2,05)	0,897
MRG bulguları (Anormal)	2,68(0,82:8,75)	0,104
AEİ kesilme süresi (<3 ay)		
• 3-6 ay	0,81(0,33:2,01)	0,653
• >6 ay	5,25(1,04:26,60)	0,045
Nöbet kontrolü sağlanmadan önce kullanılan AEİ'ler (Politerapi)	1,11(0,47:2,64)	0,810
Nöbet Başlangıç Yaşı	0,98(0,91:1,06)	0,619

OR: Odds ratio (odds oranı), GA: Güven aralığı

Cinsiyet değişkeni için "kız" kategorisi, nöbet tipi değişkeni için "fokal" kategorisi, epilepsi öyküsü değişkeni için "var" kategorisi, epilepsi etiyolojisi değişkeni için "bilinmeyen" kategorisi, ilk EEG bulguları değişkeni için "normal" kategorisi, MR görüntüleme bulguları değişkeni için "normal" kategorisi, AEİ kesilme süresi değişkeni için "<3" kategorisi, nöbet kontrolü sağlanmadan önce kullanılan AEİ'ler değişkeni için "monoterapi" kategorisi referans kategori olarak kabul edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Epilepsi çocuklarda sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Özellikle çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Epilepsi 5-10/1.000 prevalans ile nörolojik hastalıklar arasında en yaygın olanlardan biridir (101). Tanı konulduğundan itibaren ebeveynlerin aklındaki en önemli sorulardan biri de başlanan AEİ'nin ne zaman kesileceğidir. Nöbet nüks riski ilaç kesiminde göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerden biridir. Epilepsili çocuklarda AEİ tedavisinin nöbet tekrarını kısa vadede azalttığı, ancak epilepsinin uzun vadeli prognozunu değiştirmedeği belirtilmektedir (102). Bu sebeple AEİ ile remisyon sağlandıktan sonra nöbetsiz geçen iki yıllık süre sonrasında kademeli olarak ilaç kesimi her hasta için kendi özelinde düşünülmelidir. AEİ kullanımının sonlandırılması gündeme geldiğinde, nöbetlerin tekrar başlaması en büyük kaygıdır. Bu sebeple son yıllarda AEİ kesimi sonrasında rekürrens riski ve bu risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik yapılan pek çok çalışma mevcuttur. AEİ'lerin kesilmesi konusunda bir uzlaşma yoktur. Uzun süreli AEİ tedavisi çeşitli yan etkilere sahiptir, bu nedenle AEİ'lerin kesilmesine karar verilirken hem nöbet nüks riski hem de AEİ'lerin yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (103). Bu çalışmada, epilepsi tanısı alan, en az iki yıl nöbetsizlik sonrası, çekilen son iki EEG'si normal olan ve AEİ kesildikten sonra en az iki yıl süre ile takip edilen çocuklarda nöbet tekrar oranları ve buna etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Antiepileptik ilaç kesiminden sonra nöbet tekrarı ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda hasta gruplarının heterojenitesine bağlı olarak birbirinden farklı sonuçlar ortaya çıktığı görülmektedir. Çalışmalar incelendiğinde epilepsi tanılı hastalarda AEİ tedavisi kesilmesi sonrası takipte rekürrens oranı %11-52 arasında değişmektedir (104,105). Bizim çalışmamızda AEİ kesilmesinden sonraki takip süresinin medyan değeri ise 2 yıl (min-max: 2-2 yıl) idi. Diğer çalışmalara benzer şekilde nöbet tekrar oranı çalışmamızda %14,5 bulunmuştur. Ölmez ve ark.'nın (104) 200 hasta ile yapmış olduğu çalışmada AEİ tedavisinin kesilmesinden sonra nüks oranı %27 idi. Bu oranlar, AEİ kesilmesinden sonra yaklaşık %70-80 çocuğun nöbet geçirmeden kalacağını gösteren diğer çalışmalarla tutarlıdır. Verrotti ve ark.'nın (106) yaptığı prospektif

çalışmada, AEİ azaltma döneminde ve kesildikten sonra nüks oranı %28.6. Çalışmamızda, nüks oranının görece düşük olmasının nedeni, tüm hastaların AEİ kesilmeden önceki son iki EEG'nin normal olması ve çalışmaya metabolik hastalığı olan hastaların dahil edilmemiş olması olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza katılan 297 hastanın 147'si erkek, 150'si kız hastaydı cinsiyet dağılımına göre nöbet tekrarı gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında farklılık olmadığı saptanmıştır ($p=0,158$). Bu çalışmada olduğu gibi, Çeleğen ve ark.'ı (102) ile Taktak ve ark.'ı (103) çalışmalarında da cinsiyetin genellikle nüks üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte kız cinsiyetin relaps açısından risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur, ancak sebebine dair bir açıklama yoktur (107). Pavlovic ve ark.'ı (107) yaptığı çalışmada kız cinsiyet tek değişkenli analizde nüks riski açısından anlamlı bulunmuştur, kadınların fizyolojik hormonal değişimleri de bu durumu etkileyebileceği düşünülmektedir. Dooley ve ark.'ı (108) çalışmalarında da kız cinsiyet relaps açısından anlamlı bulunmuştur. Altunbaşak ve ark.'ı (109) çalışmasında kız cinsiyet tek değişkenli analizde anlamlı bir risk faktörüken, çok değişkenli analizde anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu durumu çalışmalarında 2 yaş altında ilk nöbet yaşının prognozunu daha iyi bulduklarından kızların ise %84 'ü 2 yaşın üzerinde nöbet başlangıcına sahip olması sebebiyle açıklamışlardır. Kılınç ve ark.'ının (110) çalışmasında ise erkeklerde daha yüksek bir nöbet tekrar oranı bildirmiştir. Ancak, bu çalışmada nöbet tekrarı erkeklerde daha yüksekken, nöbet kontrolü kadınlarda daha iyi bulunmuştur, bu durumu hastaların heterojen bir etnik kökene sahip olmasıyla açıklamışlardır.

Birçok çalışma epilepsinin başlama yaşını bir risk faktörü olarak değerlendirmiştir, ancak sonuçlar tartışmalıdır. Dooley ve ark.'ının (108) çalışmasında nöbet başlangıç yaşı 10 yaş ve üzeri olması nöbet tekrarı açısından önemli bir risk faktörüydü. 10 yaşından büyük olanların %72'sinde daha fazla nöbet görülürken, daha genç çocukların yalnızca %33'ünde nöbet tekrarları olduğu saptanmıştır. Pavlovic ve ark.'ının (107) çalışmalarında da 10 yaşından sonra başlayan epileptik nöbetler nüks için anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da nöbet başlangıç yaşı 10 yaş ve altında, ve 10 yaş üzerindeki hastalar arasında nöbet tekrarı için istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,863$). Verroti ve ark.'ı (106) ile Gherpelli ve ark.'ı (111) da nöbet

başlangıç yaşının nöbet nüksü üzerinde bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Bununla birlikte Altunbaşak ve ark.'ı (109) 2 yaşın altındaki nöbet başlangıç yaşının iyi bir prognostik faktör bulmuşlardır. Ancak çalışmaları infantil spazmlar veya juvenil miyoklonik epilepsi gibi kötü bir prognoza sahip epilepsi türlerini içermemektedir. Shinnar ve ark.'ı (98) ile Peters ve ark.'ı (99) tarafından yapılan çalışmada ise nöbet başlangıç yaşı 12 yaşından büyük olanlar için nüks risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bouma ve ark.'ı (112) ise, nörolojik hastalık belirtileri veya bilişsel geriliği olmayan ve nöbetin başlangıcının 5 yaşından sonra olduğu hastalarda iyi bir prognoz bildirmişlerdir.

Verrotti ve ark.'ı (106) tarafından yapılan bir çalışmada, hem jeneralize nöbetler hem de parsiyel nöbetler geçiren hastalarda relaps oranının, yalnızca parsiyel veya jeneralize nöbet geçiren hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Nöbet tipi ile olgu grupları arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışmada ise, jeneralize olmayan parsiyel nöbetlerde prognozun olumlu olduğu rapor edilmiştir. Rolandik epilepside en yüksek remisyon oranlarına, juvenil miyoklonik epilepside ise en yüksek relaps oranlarına rastlanmıştır (104,112). Odera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fokal başlangıçlı nöbet tipi nöbet nüks etme riskiyle anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (113). Lamberink ve ark.'ının (114) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında fokal tipte nöbet geçirenlerin rekürrens riskinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur, ancak bu çalışmada fokal başlangıçlı nöbet geçiren hasta sayısının düşük olması, bu ilişkinin gücünü sınırlamaktadır. Çalışmamızda, relaps gelişen hastaların %76,7'sinde jeneralize tipte nöbet öyküsü bulunurken, remisyon grubundaki hastaların %66,5'inde jeneralize tipte nöbet öyküsü saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,184$). Bizim çalışmamız gibi birçok çalışmada da, olgu gruplarındaki rekürrens riski ve nöbet tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (103,115,116).

Karalok ve ark.'ı (105) çalışmasında epilepsi etyolojisi AEİ kesilmesinden sonra nöbet nüks riski ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmalarında, yapısal-metabolik ve bilinmeyen gruplar için nüks oranının genetik gruba kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, bizim çalışmamızda epilepsi etyolojisine göre gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,744$). Bunun nedeni

çalışmamızda metabolik ve enfeksiyon etyolojisi dahil edilmemesi ve hastaların %95 oranında bilinmeyen etyolojiye sahip olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Ölmez ve ark.'ı (104) ile Altunbaşak ve ark.'ı (109) çalışmalarında da epilepsi etyolojisi olası bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır.

Ailede epilepsi öyküsü, Shinnar ve ark.'ı (98) tarafından idiyopatik epileptik hastalarda bir risk faktörü olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ailede epilepsi öyküsünü olan hasta sayısı 18 (%6) idi. Nöbet tekrarı olan grupta akrabalarda epilepsi öykü olan hasta olmadığından dolayı nöbet tekrarı riski açısından anlamlı değerlendirme yapamadık. Dooley ve ark.'ı (108) ile Ramos-lizana ve ark.'ı (116) tarafından yapılan çalışmalarda da ailede epilepsi öyküsü nöbet tekrarı açısından anlamlı bulunmamıştır.

Eşlik eden nörolojik hastalığın relaps üzerine etkisi olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır (108,117). Shinnar ve ark.'ının (118) yaptığı geniş kapsamlı bir meta-analize göre, nörolojik bozukluklar relaps için önemli bir risk faktörüdür. Bouma ve ark.'ı (112) çalışmasında, nörolojik bozukluklar ile zihinsel gerilik birlikte değerlendirildiğinde, relaps riski anlamlı bulunmuştur. Çeleğen ve ark.'ı (102) yaptığı çalışmada da nörolojik defisit relaps sıklığı açısından bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda eşlik eden nörolojik hastalık varlığına göre nöbet tekrarı açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Antiepileptik ilaç kesiminden sonra relaps riski açısından EEG'nin yeri tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda hastaların %35,3 oranında ilk bakılan EEG bulgusu normal , %64,7 oranında anormal idi. Nöbet tekrarlayan ve tekrarlamayan grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Shinnar ve ark.'ı (118) da, EEG anormallikleri ile relaps arasında ilişki bulamamıştır. Çeleğen ve ark.'ı (102), remisyondaki hastalarda normal EEG'nin relaps riskini azalttığını bulmuştur. Kılınç ve ark.'ı (110) ise, başlangıçtaki epileptiform EEG anormalliklerinin nöbet tekrarı ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. EEG anormalliğinden ziyade epilepsi türünün nöbet tekrarı üzerine etkileri ön planda olabileceği düşünülmüştür. Zira Matricardi ve ark.'ı (117) infantil spazmların ve çocukluk çağı absans epilepsisinin, AEİ kesilmesinden sonra daha büyük bir nüksetme riski taşıdığını bildirmiştir.

Antiepileptik ilaç kesilmeden önceki EEG'deki epileptiform anormalliklerin önemi hala tartışmalıdır. Berg ve Shinnar'ın meta-analizinde, ilaç kesilmeden önceki anormal EEG'nin nöks riskini 1.45'lik bir oranla arttırdığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda son iki EEG bulgusu normal olan hastaların AEİ'leri kesildi. Bu sebeple nöbet riski üzerine etkisi değerlendirilemedi. Verotti ve ark.'ı (106), tanı anında ve AEİ kesilmeden önceki EEG bulgularının, nöbet nöksü üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını rapor etmiştir. Bunun nedeni olarak da epilepsi hastalarının tedavisi sırasında EEG'lerinde düzelme görülse de, bu her zaman epilepsinin tamamen iyileştiği anlamına gelmediği EEG deki epileptiform bozukluğu baskıladığını ileri sürmektedir.

Bizim çalışmamızda anormal MRG bulguları 12 (%4) hastada mevcuttu. Çalışmamızda, ilginç olarak anormal MRG bulgusu relaps sıklığı açısından bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bunun nedeni nöbet tekrarı görülen grupta anormal MRG bulgusu olan hasta sayısının yetersizliğinden ve hipokampal atrofi ve sklerozis bulgusu olan hastanın olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Cardoso ve arkadaşlarına göre ise MRG'de hipokampal atrofi ve sklerozis bulgusu varlığı relaps riskini artırmaktadır (119). Kılınç ve ark.'ı (110), Paliwal ve ark.'ı (115), Wirrell ve ark.'ı (5) ve Sartori ve ark.'ı (6) anormal MRG bulgularının, sonraki nöbet tekrarlarıyla önemli derecede yüksek risklerle ilişkilendirildiğini belirlemiştir.

Çalışmamızda hastalara başlanan ilk AEİ'leri %62,3 valproik asit , %20,2 levetirasetam idi. Ramos-Lizana ile Anderson ve ark.'ının çalışmasında ise hastalarda kullanılan ilk AEİ valproik asit ve karbamazepin idi (116,120). Ancak pek çok çalışmada AEİ ile rekürrens riski arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda AEİ çeşidinin nöbet tekrarı üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. AEİ çeşidinin rekürrens üzerine etkisini değerlendiren farklı çalışmalarda da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır, bunun nedeni olarak da hastanın kliniğine göre en uygun ve etkili AEİ seçilmesinden kaynaklı olabileceği söylenmektedir (110,121).

İncecik ve ark.'ının (122) çalışmasında AEİ tedavisinden önceki nöbet sayısı, ilk nöbetin başlangıcından AEİ tedavisinin başlangıcına kadar geçen süre, AEİ tedavisine başladıktan sonraki nöbet sayısı, remisyondan önceki toplam AEİ sayısı ve tedaviye yanıt süresi epilepsi şiddetinin ölçüleri olarak kabul edilmiştir. Gherpelli ve

ark.'ı (111) ile Todt (123), Emerson ve ark.'ı (124) nöbet kontrolü öncesi nöbet sayısının nöbet tekrarı açısından önemli olduğunu belirlemiştir. Ancak Altunbaşak ve ark.'ı (109) ile Ölmez ve ark.'ı (104) bu faktörlerden hiçbirinin nüks için anlamlı bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ilk nöbet ile AEİ başlama arasında geçen süre ve AEİ kullanımı sonrası geçirilen nöbet sayısı nüks için anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda, nöbet tekrarı olan hastaların %9,3', nöbeti tekrarlamayan hastaların %15,4'ü politerapi kullandığı saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çeleğen ve ark.'ının (102) çalışmasında ise relaps ve remisyon gruplarında politerapi kullanan epilepsi hastaları relaps açısından risk faktörü bulunmuştur. Benzer şekilde Tang ve ark.'ının (125) çalışmasında da iki ya da daha fazla AEİ kullanan hastalarda relaps riski 2.53 kat fazla olarak bulunmuştur. Verrotti ve ark.'ı (106) son dönem yeni çalışmalarında çok değişkenli analizde politerapinin anlamlı bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. İncecik ve ark.'ı (122) çalışmalarında politerapinin hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde nüks riskini anlamlı derecede artırdığını tespit etmişlerdir. Taktak ve ark.'ının (103) çalışmasında ise 154 hastanın 3'ü politerapi almakta ve bu hastalar da relaps grupta olup gruplar arası karşılaştırmada politerapi nüks riski açısından anlamlı bulunmamıştır. Bunu da bizim çalışmamızda olduğu gibi relaps ve remisyon grubundaki politerapi alan hasta sayısının yetersizliği ile ilişkilendirmişlerdir.

Antiepileptik ilaç tedavi süresinin epilepsinin prognozunu değiştirip değiştirmediği veya sadece nöbetleri bastırarak spontan remisyona izin verdiği konusu yoğun bir şekilde tartışılmaktadır. Shinnar ve ark.'ının AEİ tedavi süreleriyle ilgili yaptığı çalışmalarda 2 ile 5 yıllık süreler arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır (98). Ancak kapsamlı farklı çalışmalar sonucunda remisyon dönemi ne kadar uzun tutulursa kesim sonrası relaps riskinin de aynı oranda düşük olduğu belirtilmektedir. Çeleğen ve ark.'ının (102) çalışmasında 2 yıldan uzun süre tedavi alan hastalarda relaps sıklığı azaldığı bulunmuştur. Pavlovic ve ark.'ının (107) çalışmasında tek değişkenli analizde, 4.5 yıldan az olan sürelerin nüks riski ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Bouma ve ark.'ının (112) çalışmasında da AEİ tedavi süresi ile relaps riski arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda 2-5 yıl

arası AEİ kullananlar ile 5 yıldan fazla süre AEİ kullananlar arasında relaps açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İlaç kesilme süresi 6 aydan kısa olan hastalarda relaps oranlarının daha yüksek olduğu ve özellikle karbamazepin monoterapisinde hızlı kesmenin relaps riskini artırabileceği vurgulanmıştır (98,126). Benzer şekilde Çeleğin ve ark.'ı (102), kendi çalışmalarında ilaç kesim süresinin üç ayın altında olduğu hastalarda nüks sıklığının anlamlı derecede daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ramos- Lizana ve ark.'ının (116) çalışmasında ilacın kesilme süresi 4-6 hafta olan grupta 4 yıl içinde nüks riskinin %8 arttığı ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Dooley ve ark.'ının (108) çalışmasında tüm hastalarda AEİ'leri 8 haftadan az bir sürede kademeli azaltarak kesmeye başlamışlar, üçte ikisi için azaltma dönemi 4 hafta olarak belirlenmiştir. Seçilmiş bu hastalarda 4 haftada başarılı şekilde AEİ kesimi yapılabilmektedir. Bazı uzmanlar, böyle ani bir kesilmenin hatalı olduğunu savunmaktadır. Mastropaolo ve ekibi (127), kesilmenin en az 6 ay sürmesinin önemli olduğunu belirtmiştir. Önceki çalışmalar, ilaçların daha hızlı kesilmesini desteklemektedir (127). Juul-Jensen (128), AEİ tedavisini aniden kesen 34 hastayı rapor etmiştir. Bu gruptan yedi kişide (%21) nüks görülmüştür, ilaçlarını 3 ay boyunca yavaşça azaltanların %38'lik nüks oranından daha düşük bir nüks oranına sahip olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde, Tennison ve ark.'ının (121) yaptığı son çalışmada, ilaçları 6 hafta veya 9 ay boyunca azaltanlar arasında nüks oranında fark bulamamıştır. Bu nedenle, AED tedavisini kesmeye hazırlanan çocuklar için 4 ila 6 haftalık bir azaltma süreci önerilmektedir. Altunbaşak'a göre (109), ilaçları kademeli olarak 2-5 ay kesilen hastaların nüks oranı %38.9 iken, ilacı 5 aydan daha uzun sürede kesilen hastalar için bu oran %16.5'tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda çok değişkenli lojistik regresyon analizinde 6 ay üzeri bir süre sonrasında AEİ kesimi yapılan hasta grubunda nöbet tekrarlama riskinin, ilaç kullanımını 3 aydan kısa bir sürede sonlandırılan hasta grubuna göre 5,25 kat arttığı belirlenmiştir. Tüm hastaların AEİ azaltma sürelerinin dağılımı incelendiğinde 3-6 ay arasında AEİ kesimi yapılan hastaların oranının %84,9 olduğu saptanmıştır. 6 aydan uzun sürede ilaç kesimi yapılan sadece 8 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların da nöbet tekrarlama riski yüksek olduğu düşünülerek ilaç kesimi daha uzun sürede yapılmıştı, bu sebeple nöbet tekrar riskinin bu hasta grubunda 5,25 kat arttığını düşünmekteyiz.

Genel olarak, AEİ kesilmeden önce, çocuklar ve yetişkinlerin her ikisinin de en az iki yıl nöbetsiz olması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda nöbet tekrarı gözlenen hasta grubunda AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresine ait medyan değer 2,5 yıl (min-max: 2-7 yıl) ve nöbet tekrarı gözlenmeyen hasta grubunda ise 3 yıl (min-max: 2-9 yıl) olarak hesaplanmıştır. AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresinin nöbet tekrarı gözlenmeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Karalok ve ark.'nın (105) çalışması da nöbetsiz geçen sürenin nüks riski ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Nüks oranı, nöbetsiz geçen sürenin 3 yıldan fazla olması durumunda önemli ölçüde azalmıştır (104,123,129). Ancak, Su ve ark.'ı (130) nöbetsiz geçen süre ile nüks arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

Çalışmamızda nöbet tekrarlama süresine ait medyan değer 5 ay (min-max: 1-18 ay) idi. Nöbet tekrarı görülen olguların %65,1 ilk 6 ay içinde, %11,6'sı 7-12 ay içinde, %23,3'ü 12 ay sonrasında görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ilaç kesildikten sonra relaps açısından ilk 6 ay olmak üzere hemen hemen tüm relapsların ilk 2 yıl içinde ortaya çıktığını bildiren birçok çalışma ile uyumludur (107,131). Bu nedenle, AEİ kesilmesinden sonra özellikle ilk 6 ay daha riskli olmakla birlikte tedavi kesildikten sonraki ilk 2 yıl yakın izlem gerektirir (103).

Çalışmamızın retrospektif olarak planlanması, epilepsi sınıflamasının detaylı yapılmamış olması ve dahil edilen hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda nöbet tekrar oranı %14,5 bulduk. Cinsiyet, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, epilepsi etyolojisi, bilişsel durum, eşlik eden nörolojik hastalıklar, hastaların ilk EEG bulgusu ve MRG anormalliği, AEİ başlama zamanı, kullanılan ilk AEİ, politerapi, AEİ kullanım süresi nöbet tekrarı ile ilişkili saptamadık. Çalışmamızda AEİ azaltma süresi çok değişkenli lojistik regresyon modelinde nöbet tekrarı açısından anlamlı bulundu. Ayrıca AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresi medyan değeri de nöbet tekrarı açısından anlamlıydı. Nöbet tekrarı hastaların yaklaşık üçte birinde ilk yıl içinde görüldü. Ailelere de AEİ kesilmesinden sonra özellikle ilk yılın en riskli dönem olmakla birlikte, ilaç kesiminden sonraki ilk iki yıl yakın izlem gerektiği vurgulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda epilepsi hastalarında tedavi kesimiyle ilgili henüz ortak bir algoritma geliştirilememiştir. Nöbet

tekrarını öngörebilecek, daha geniş katılımlı ve daha fazla risk faktörünün incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nöroloji polikliniğinde Ocak 2017 ile Kasım 2021 tarihleri arasında en az iki yıl nöbetsizlik sonrası, çekilen son iki EEG'si normal olan, AEİ'leri kademeli olarak kesilen ve antiepileptik ilaç kesildikten sonra en az iki yıl daha takip edilen 1 ay -18 yaş arası toplam 297 hasta çalışmaya alındı.
2. Çalışmaya alınan 297 hastanın 147'si erkek, 150'si kız hastaydı (Erkek/kız:1:1).
3. Çalışmaya alınan hastaların ilk nöbet geçirme yaş medyan değeri 60 ay (min-max:2-180 ay) idi. İlk nöbet geçirme yaşı, 183 (%61,6) hastada 0-6 yaş, 82 (%27,6) hastada 7-11 yaş, 32 (%10,8) hastada 12 yaş ve üzerinde idi. Kızlarda nöbet başlangıç yaşı 60 ay (min-max: 2ay-180 ay), erkeklerde ise 54 ay (min-max:5ay-180 ay) olup nöbet başlangıç yaşının cinsiyete göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0,607).
4. Çalışmadaki hastaların ilk nöbet tipine göre dağılımı incelendiğinde 95' i (%32) fokal nöbet, 202' si (% 68) jeneralize nöbetti. Nöbet tipinin nöbet tekrarı riski üzerine anlamlı etkisi bulunmadı (p=0,184).
5. Hastaların epilepsi etyolojisi 282 hastada (%95) bilinmeyen, 14 hastada (%4,7) yapısal ve 1 hastada (%0,3) genetik idi. Epilepsi etyolojisi nöbet tekrarı için risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,744).
6. Bilişsel durumu hastaların 257'sinde (%86,5) normal ve 40'ında (%13,5) ise yaşına göre geri idi. Bilişsel geriliğin nöbet tekrarı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (p=0,702).
7. Hastaların 15'inde (%62,5) eşlik eden serebral palsi, 7'sinde nöromotor gelişme geriliği vardı. Eşlik eden nörolojik hastalıkların nöbet tekrarı üzerine anlamlı etkisi bulunmadı (p=0,548).
8. Hastaların EEG bulguları incelendiğinde 105 (%35,3) hastada ilk EEG'nin normal, 192 (%64,7) hastada ise anormal olduğu belirlenmiştir. İlk EEG'nin anormal olması nöbet tekrarı için risk faktörü olarak saptanmadı (p=0,944).
9. Hastaların MRG bulguları 267'sinde (%90) normal, 18'inde nonspesifik bulgular (%6), 12'sinde (%4) anormal idi. Kraniyal MRG bulgularında

anormallik olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,746$).

10. İlk başlanan AEİ'lerin dağılımı 185 (%62,3) hasta VPA, 60 (%20,2) hasta levetirasetam, 22 (%7,4) hasta fenobarbital, 17 (%5,8) hasta karbamazepin, 6 (%2,) hasta okskarbazepin, 2 hasta (%0,7) klonazepam, 1 hasta (%0,4) fenitoin sodyum, 1 hasta (%0,4) klobazam, 1 (%0,4) hasta etosüksimid ve 1 (%0,4) hasta ise lamotrijin kullanmıştı. İlk AEİ ile nöbet tekrarı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
11. İlk nöbet ile AEİ ilk iki ayda başlanan 214 (%72) hasta, 2 -12 ay 74 (%25) hasta, bir yıldan fazla süre olan 9 (%3) hastaydı. İlk nöbet ile AEİ başlama zamanının nöbet tekrarı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0,137$).
12. Antiepileptik ilaç sonrası nöbet geçiren hastaların remisyon süresi medyan değeri 12 ay (min-max:1-120 ay) idi. Hastaların 195'i (%65,7) AEİ sonrası nöbetsiz izlendi. AEİ sonrası geçirilen nöbet sayısının nöbet tekrarı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0,095$).
13. 254 (%85,5) hasta monoterapi, 43 (%14,5) hasta ise politerapi almıştı. Politerapinin nöbet tekrarı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0,297$).
14. Antiepileptik ilaç kullanım süresi 2-5 yıl arası 279 (%94) hasta, 5 yıldan fazla süre AEİ kullanan 18 (%6) hasta idi. AEİ kullanım süresinin nöbet tekrarı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0,155$).
15. Antiepileptik ilaç azaltma süresi 3 aydan kısa sürede yapılan 37 (%12,5) hasta, 3-6 ay arasında 252 (%84,8) hasta, 6 ay üzeri 8 (%2,7) hasta idi. AEİ azaltma süresi ile nöbet tekrarı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,687$).
16. Antiepileptik ilaç kesim öncesi nöbetsizlik süresine ait medyan değer 2,5 yıl idi. Nöbet tekrarı gözlenmeyen hasta grubunda ise 3 yıl idi. AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresinin nöbet tekrarı gözlenmeyen hasta grubunda daha yüksek saptandı. AEİ kesim öncesi nöbetsizlik süresi medyan değeri nöbet tekrarı açısından anlamlı bulundu ($p=0,001$).
17. İzlem süresi boyunca hastaların 43'ünde (%14,5) nöbet tekrarlamıştır. Nöbet tekrarı 28 hastada ilk altı ay içinde, 5 hastada 7-12 ay arasında, 10 hastada bir yıldan sonra olmuştur. Nöbet tekrarlama zamanı ortalama 5 ay olarak saptandı ve tüm nöksler ilk 2 yıl içinde meydana geldi.

18. Nöbet tekrarı olan 43 hastanın rekürrens zamanı ile tekrarlayan nöbet tipi, nöbet sonrası EEG bulguları, cinsiyet, politerapi, nöbet başlangıç yaşı, eşlik eden nörolojik hastalıklar ve bilişsel durum açısından nöbet tekrarı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p>0,05$).
19. AEİ azaltma süresi çok değişkenli lojistik regresyon modelinde anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). 6 ay üzeri bir süre sonrasında antiepileptik ilaç kesimi yapılan hasta grubunda nöbet tekrarlama riskinin, ilaç kullanımını 3 aydan kısa bir sürede sonlandırılan hasta grubuna göre 5,25 kat arttığı saptandı.



KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, vd. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Fisher RS, Bonner AM. The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists. *Neurodiagn J*. 2018;58(1):1-10.
3. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:13-8.
4. Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, Lund S raas C, Tallur KK, Stoltenberg C, vd. Short-term Seizure Outcomes in Childhood Epilepsy. *Pediatrics*. Haziran 2018;141(6):e20174016.
5. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia*. Eyl l 2012;53(9):1563-9.
6. Sartori S, Nosadini M, Tessarin G, Boniver C, Frigo AC, Toldo I, vd. First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. Ocak 2019;61(1):82-90.
7. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, T llez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*. Temmuz 2017;49:46-53.
8. Tolaymat A, Nayak A, Geyer JD, Geyer SK, Carney PR. Diagnosis and Management of Childhood Epilepsy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 01 Ocak 2015;45(1):3-17.
9. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. Nisan 2000;123 (Pt 4):665-76.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, vd. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, vd. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Nisan 2017;58(4):512-21.
12. Labat R. *Trait  akkadien de diagnostics et pronostics m dicaux*. 1951;
13. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*. 01 Ocak 2010;17(1):103-8.
14. Hippocrates J. *La maladie sacr e*. (No Title). 2003;
15. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, vd. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
16. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, vd. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5.
17. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
18. VaroĖlu AO, Ayg l R, Ulvi H. Ekstratemporal Epilepsilerde Lateralizasyon ve Semiyoloji.
19. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, vd. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. 2010;
20. Shah K, Rajadhyaksha S, Shah V, Shah N, Desai V. Experience with the International League Against Epilepsy classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country. *Epilepsia*. 1992;33(6):1072-7.
21. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, vd. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-99.
22. Jain P. Absence Seizures in Children: Usual and the Unusual. *Indian J Pediatr*. Aralık 2020;87(12):1047-56.
23. Holmes GL, McKeever M, Adamson M. Absence seizures in children: clinical and electroencephalographic features. *Ann Neurol*. Mart 1987;21(3):268-73.

24. FM., G.E.S., Çocuk Noroloji. 2010, Ankara: Türkiye Çocuk Noroloji Derneği. 271-327. İçinde Ankara: Türkiye Çocuk Nöroloji; 2010. s. 271-327.
25. Co JPT, Elia M, Engel J, Guerrini R, Mizrahi EM, Moshé SL, vd. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. *Epilepsia*. Haziran 2007;48(6):1158-64.
26. KUMANDAŞ S, CANPOLAT M. Temel Pediatrik Nöroloji: Tanı ve Tedavi-3. Cilt. Akademisyen Kitabevi; 2022.
27. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, vd. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Nisan 2017;58(4):512-21.
28. Tubi MA, Lutkenhoff E, Blanco MB, McArthur D, Villablanca P, Ellingson B, vd. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiology of disease*. 2019;123:115-21.
29. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, vd. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. Nisan 2017;58(4):531-42.
30. Quek AM, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, vd. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Archives of neurology*. 2012;69(5):582-93.
31. de Bruijn MA, Van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AE, Schreurs MW, Rouhl RP, vd. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*. 2019;92(19):e2185-96.
32. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, vd. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Nisan 2017;58(4):512-21.
33. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, Simon Harvey A, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, vd. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53.
34. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, vd. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Nisan 2017;58(4):512.
35. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, vd. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-48.
36. Tinuper P, Bisulli F, Cross J, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, vd. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834-42.
37. Hildebrand MS, Dahl HHM, Damiano JA, Smith RJ, Scheffer IE, Berkovic SF. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *Journal of medical genetics*. 2013;50(5):271-9.
38. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):304-16.
39. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G, vd. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55(2):154-61.
40. Van Karnebeek CD, Sayson B, Lee JJ, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, vd. Metabolic evaluation of epilepsy: a diagnostic algorithm with focus on treatable conditions. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:1016.
41. Parikh S, Nordi Jr D, De Vivo D. Chapter 31: Epilepsy in the setting of inherited metabolic and mitochondrial disorders. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2015;388-407.
42. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, vd. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. Şubat 2016;131(2):211-34.
43. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, vd. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta neuropathologica*. 2016;131:211-34.
44. Falco-Walter J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. Aralık 2020;40(06):617-23.

45. Taskiran E, Matur Z, Gül G, Bebek N, Baykan B, Gökyigit A, vd. The impact of affective state on quality of life in focal epilepsy in Turkey. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2019;10(02):267-72.
46. Ngugi AK, Kariuki S, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander J, Newton C. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-12.
47. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *Journal of child neurology*. 2004;19(4):271-4.
48. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, vd. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics*. 2017;139(5).
49. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia*. 1995;36(9):866-72.
50. Annegers JF, Hauser W, Lee JR, Rocca W. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia*. 1995;36(4):327-33.
51. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. Mayıs 2010;51(5):883-90.
52. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia*. 1995;36(9):866-72.
53. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999;40(4):445-52.
54. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999;40(4):439-44.
55. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991;32(4):429-45.
56. Baykan B, Gürses C, Gökyigit A. Epilepsi. *Nöroloji İ Ü İstanbul Tıp Fak Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları Ed: A Emre Öge Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*. 2004;279-309.
57. Engelborghs S, D'hooge R, De Deyn P. Pathophysiology of epilepsy. *Acta neurologica belgica*. 2000;100(4):201-13.
58. Lau CG, Takeuchi K, Rodenas-Ruano A, Takayasu Y, Murphy J, Bennett MV, vd. Regulation of NMDA receptor Ca²⁺ signalling and synaptic plasticity. 2009;
59. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:8-12.
60. Grubu TNDÇ. Epilepsi Rehberi. Canan Aykut Bingöl C, editör) Türk Nöroloji Derneği rehber yayınları. 2007;
61. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology*. Haziran 1996;46(6):1499-507.
62. Türk Nöroloji Derneği Çalışma. EPİLEPSİ TANIMI VE TEDAVİ REHBERİ. İSTANBUL: GALENOS; 2021.
63. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. Ocak 2018;139:73-9.
64. Pavone L, Curatolo P, Rizzo R, Micali G, Incorpora G, Garg BP, vd. Epidermal nevus syndrome: a neurologic variant with hemimegalencephaly, gyral malformation, mental retardation, seizures, and facial hemihypertrophy. *Neurology*. Şubat 1991;41(2 (Pt 1)):266-71.
65. Gordon N. Hypomelanosis of Ito (incontinentia pigmenti achromians). *Dev Med Child Neurol*. Mart 1994;36(3):271-4.
66. McCormick JM, McAlister H, Crawford J, French JK, Crozier I, Shelling AN, vd. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. *Ann Emerg Med*. Temmuz 2009;54(1):26-32.
67. Oliva M, Pattison C, Carino J, Roten A, Matkovic Z, O'Brien TJ. The diagnostic value of oral lacerations and incontinence during convulsive "seizures". *Epilepsia*. Haziran 2008;49(6):962-7.
68. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, vd. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 20 Kasım 2007;69(21):1996-2007.

69. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, Simon Harvey A, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, vd. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53.
70. Arthur TM, DeGrauw TJ, Johnson CS, Perkins SM, Kalnin A, Austin JK, vd. Seizure recurrence risk following a first seizure in neurologically normal children. *Epilepsia*. 2008;49(11):1950-4.
71. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F, Testa FM, vd. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain*. 2009;132(10):2785-97.
72. Gien-López JA, Cuevas-Escalante RA, García-Cuevas E, Márquez-Estudillo MR, Villaseñor-Anguiano BE, Leal-Cantú R, vd. Clinical guideline: management of the first unprovoked epileptic seizure in adults and children. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2019;20(2):76-81.
73. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, vd. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55(5):616-23.
74. Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Clinical and laboratory diagnosis.
75. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, vd. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *The Lancet*. 1998;352(9133):1007-11.
76. Sadleir LG, Scheffer IE. Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures. *Archives of neurology*. 2010;67(11):1345-9.
77. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, vd. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task force report for the International Commission on Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
78. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, vd. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60(2):166-75.
79. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, vd. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990;85(6):1076-85.
80. Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. Mortality following a first unprovoked seizure in children: a prospective study. *Neurology*. 2005;64(5):880-2.
81. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F, First Seizure Trial Group (FIRST Group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology*. 1997;49(4):991-8.
82. Hauser WA, Rich SS, Lee JRJ, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(7):429-34.
83. Martin ET, Kerin T, Christakis DA, Blume HK, Gospe Jr SM, Vinje J, vd. Redefining outcome of first seizures by acute illness. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1477-84.
84. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, vd. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-120.
85. Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS drugs*. 2013;27:273-86.
86. Shellhaas RA, Berg AT, Grinspan ZM, Wusthoff CJ, Millichap JJ, Loddenkemper T, vd. Initial treatment for nonsyndromic early-life epilepsy: an unexpected consensus. *Pediatric neurology*. 2017;75:73-9.
87. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129(5):1281-92.
88. Perucca P, Jacoby A, Marson A, Baker G, Lane S, Benn E, vd. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology*. 2011;76(3):273-9.
89. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug safety*. 2012;35:519-33.

90. Conway JM, Leppik IE, Birnbaum AK. Antiseizure drug therapy in children. İçinde: Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Elsevier Inc.; 2017. s. 600-11.
91. Dang LT, Silverstein FS. Drug treatment of seizures and epilepsy in newborns and children. *Pediatric Clinics*. 2017;64(6):1291-308.
92. Helmstaedter C, Witt JA, Hoppe C. Evaluating the mediating role of executive functions for antiepileptic drugs' effects on IQ in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2019;96:98-103.
93. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, vd. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):797-804.
94. Dreifuss F, Santilli N, Langer D, Sweeney K, Moline K, Menander K. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987;37(3):379-379.
95. Sheinberg R, Heyman E, Dagan Z, Youngster I, Kohn E, Gandelman-Marton R, vd. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy. *Pediatric neurology*. 2015;52(6):624-8.
96. Gloss D, Pargeon K, Pack A, Varma J, French JA, Tolchin B, vd. Antiseizure medication withdrawal in seizure-free patients: practice advisory update summary: report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology*. 2021;97(23):1072-81.
97. Greenwood RS, Tennison MB. When to start and stop anticonvulsant therapy in children. *Archives of neurology*. 1999;56(9):1073-7.
98. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, vd. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1994;35(5):534-45.
99. Peters A, Brouwer O, Geerts A, Arts W, Stroink H, Van Donselaar C. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*. 1998;50(3):724-30.
100. Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AB, Arts WFM, Brouwer OF, Stroink H, vd. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology*. 2005;64(12):2136-8.
101. Kurul SH. Çocukluk Çağı Epilepsisinde Yeni Tanısal Yaklaşımlar: Genetik Alanındaki Gelişmeler Neyi Değiştirdi? *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2016;25(1):34-51.
102. Çeleğen M, Yılmaz Ü, Gürbüz G, Çeleğen K, Ünalp A. Risk Factors of Seizure Recurrence After Antiepileptic Drug Withdrawal. *5(2):109-14*.
103. TAKTAK A, ÖZKAN M, ZORLU P. İdiyopatik Epilepsi Tanılı Çocuk Hastalarda Antiepileptik Tedavi Kesimi Sonrası Nöbet Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2021;15(3):198-202.
104. Olmez A, Arslan U, Turanlı G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure*. Mayıs 2009;18(4):251-6.
105. Karalok ZS, Guven A, Öztürk Z, Gurkas E. Risk factors for recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Brain Dev*. Ocak 2020;42(1):35-40.
106. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Parisi P, Spalice A, Chiarelli F, vd. Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsy: what are the risk factors associated with seizure relapse? *Eur J Paediatr Neurol*. Kasım 2012;16(6):599-604.
107. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. Eylül 2011;20(7):520-5.
108. Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology*. Nisan 1996;46(4):969-74.
109. Altunbaşak S, Artar O, Burgut R, Yildiztaş D. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure*. Ekim 1999;8(7):384-9.
110. Kilinc YB, Hancı F, Ankaralı H, Ankaralı S, Kabakus N. Risk factors affecting seizure recurrence in childhood epilepsy during short-term follow-up. *Childs Nerv Syst*. Eylül 2021;37(9):2857-63.

111. Gherpelli JL, Kok F, dal Forno S, Elkis LC, Lefevre BH, Diament AJ. Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factors related to recurrence. *Epilepsia*. 1992;33(4):681-6.
112. Bouma PA, Peters AC, Arts RJ, Stijnen T, Van Rossum J. Discontinuation of antiepileptic therapy: a prospective study in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aralık 1987;50(12):1579-83.
113. Odero N, Oyieke K, Gwer S, Samia P. Risk factors for seizure recurrence after initial withdrawal of anti-seizure medications in children with epilepsy at Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya. *Epilepsy Behav Rep*. 2023;22:100596.
114. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, vd. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. Temmuz 2017;16(7):523-31.
115. Paliwal P, Wakerley BR, Yeo LLL, Ali KM, Ibrahim I, Wilder-Smith E, vd. Early electroencephalography in patients with Emergency Room diagnoses of suspected new-onset seizures: Diagnostic yield and impact on clinical decision-making. *Seizure*. Eylül 2015;31:22-6.
116. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, Cassinello-García E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. Mart 2010;14(2):116-24.
117. Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(5):582-9.
118. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, vd. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. Haziran 1990;85(6):1076-85.
119. Cardoso T a. M, Coan AC, Kobayashi E, Guerreiro C a. M, Li LM, Cendes F. Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal. *Neurology*. 11 Temmuz 2006;67(1):134-6.
120. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I. A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open*. 01 Haziran 2015;5(6):e008298.
121. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med*. 19 Mayıs 1994;330(20):1407-10.
122. Incecik F, Herguner OM, Altunbasak S, Mert G, Kiris N. Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. Mayıs 2014;9(2):100-4.
123. Todt H. The Late Prognosis of Epilepsy in Childhood: Results of a Prospective Follow-up Study. *Epilepsia*. 1984;25(2):137-44.
124. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome. *N Engl J Med*. 07 Mayıs 1981;304(19):1125-9.
125. Tang X, Yu P, Ding D, Ge Y, Shi Y, Wang P, vd. Risk factors for seizure reoccurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181710.
126. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. Aralık 1979;20(6):729-37.
127. Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, Manca S, Zoroddu F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol*. 1992;32(3):141-5.
128. Juul-Jensen P. Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures: a new follow-up study after 5 years. *Epilepsia*. Mart 1968;9(1):11-6.
129. Hawash KY, Rosman NP. Do Partial Seizures Predict an Increased Risk of Seizure Recurrence After Antiepilepsy Drugs Are Withdrawn? *J Child Neurol*. 01 Mayıs 2003;18(5):331-7.
130. Su L, Di Q, Yu N, Zhang Y. Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 01 Haziran 2013;20(6):790-4.

131. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, vd. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. May 15 2006;129(Pt 5):1269-80.

