



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN
EPİLEPTİK HASTALAR ARASINDA ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPTİK
SENDROM TANILI HASTALARIN SIKLIĞININ VE ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ

Dr. Aysel ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN
EPİLEPTİK HASTALAR ARASINDA ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPTİK
SENDROM TANILI HASTALARIN SIKLIĞININ VE ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ

Dr. Aysel ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN

BURSA - 2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular.....	29
Tartışma ve Sonuç.....	45
Ekler	55
Kaynaklar	59
Teşekkür.....	67
Özgeçmiş.....	68

ÖZET

Sendromlar, nöbet tipleri, klinik bulgular, nörofizyoloji ve nörolojik görüntülemeler temel alınarak sınıflandırılır. Her epileptik sendromun kendine özel bir hikâye, prognoz ve tedavisi vardır. Bu çalışma Aralık 2011 - Haziran 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğinde 6 ay boyunca izlenen 4400 epileptik hasta arasında çocukluk çağı epileptik sendrom tanıları hastaların sıklığının ve özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Bunlar arasında yaşları 3 ay 17,5 yaş arasında değişen 100 hasta epileptik sendrom tanısı aldı. Hastaların hikâyeleri, fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin EEG bulguları, radyolojik görüntüleme özellikleri ve psikoelementer özellikleri Epilepsiler ve Epileptik Sendromların ILAE' ye göre irdelenerek epileptik sınıflandırma yapılmış, sıklığa ait veriler tamamlanmıştır. Olgularımız arasında Rolandik epilepsi (n:34) en sık görülen epileptik sendromdur. Olgularımız sırasıyla Çocukluk çağı absans epilepsisi (n:27), West sendromu (n:13), Lennox-Gastaut sendromu (n:10), Dravet sendromu (n:4), ESES (n:4), Juvenil myoklonik epilepsi (n:4), Landau-Kleffner sendromu (n:2), Juvenil absans epilepsi (n:2) tanıları almışlardır. Hastalara uygun doz antiepileptik tedavi başlanmış ve kontrollerde tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Epileptik nöbeti olan olguların prognozu büyük ölçüde nöbetlerden sorumlu epileptik sendromun tipine bağlıdır. Yaptığımız çalışmada değişik epileptik sendromu olan 22 olguda (%22) antiepileptiklere direnç saptandı ve bu olgularda nöbet kontrolü kısmen sağlanabildi.

Anahtar kelimeler: epilepsi, epileptik sendrom

SUMMARY

Determination of Frequency of Epileptic Syndromes among Pediatric Neurology Outpatient Epileptic Cases

Neurologic syndromes are classified according to seizure types, clinical findings, neurophysiologic features and imaging properties. Every syndrome has specific history, treatment and prognosis. In this study we have evaluated disease properties and prevalence's of 100 epileptic syndrome patients out of 4400 epileptic patients in our pediatric neurology outpatient clinic. The ages of our patients ranged between 3 months and 17.5 years. The patients were classified according to histories, physical and neurological assessments, EEG properties and radiologic findings using ILAE criteria. Rolandic epilepsy was the most seen epileptic syndrome (n:34) among our patients. It was followed by absence epilepsy (n:27), West syndrome (n:13), LGS (n:10), ESES (n:4), JME (n:4), Dravet Syndrome (n:4), Landau Kleffner syndrome (n:2) and Juvenile absence epilepsy (n:2). All patients received appropriate antiepileptic treatment and then their response to treatment was evaluated during outpatient clinic visits. The prognoses of epileptic syndromes mostly depend on syndrome related seizures. In our study drug resistance was found in 22% of the patients and seizure control was partially established.

Keywords: Epilepsy, Epileptic syndromes.

GİRİŞ

Epilepsi, çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında en sık görülenlerden biridir. Dünya Sağlık Örgütü; epilepsiyi, beyinde aşırı uyarılabilir hale gelmiş bir nöron topluluğunun, yineleyici bir yapıda, anormal boşalımına bağlı olarak ani ve geçici, motor, duyuşsal, otonomik veya psişik bir olayı ile sonuçlanan beynin bir bölümünün ya da tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır (1).

Görölme sıklığı çocuk ve adolesanda gelişmekte olan ölkelerde 61-121/100 000, gelişmiş ölkelerde ise 41-50/100 000 hasta arasındadır. Adölesan döneme kadar popölasyonun % 4-10 kadarı en az bir kez nöbet geçirmektedir. 15 yaş altında en az bir kez geçirilen toplam epileptik nöbet insidansı % 1- 1,7 arasındadır ve % 0,7'sinde tekrarlayan epileptik nöbetler mevcuttur. 10 yaşın altındaki çocuklarda en az bir adet nonfebril epileptik nöbet geçirme prevalansı % 0.52-0.81 arasındadır(2,3). Dünyada, onbeş yaş altındaki 10,5 milyon çocuk aktif epilepsi hastasıdır (4). Ölkemizde 1995 yılında yapılan çocukluk çağı epilepsi prevalans çalışmasında 9/1000 olarak bulunmuştur (5).

Epilepsi Sınıflaması

Çocukluk döneminde başlayan epilepsilerin klinik bulgularındaki değişkenlik, hem terminolojide hem de klinisyenler arası iletişimde zorluklara neden olmuştur. Elektroensefalogram (EEG) kullanımının 1920'lerden itibaren artmasından dolayı son yıllarda çeşitli sınıflamalar yapılmıştır (6). Konvülsiyonların, 1943'te Gibbs ve arkadaşları, 1954'te Penfield ve Jasper anatomik başlangıç yeri ile ilgili olarak, 1977'te Masland, 1945 ve 1960'ta Lennox, 1969'da Janz tarafından sınıflandırılarak hastalığın bir semptomu olduğunun bildirilmesiyle modern sınıflama uğraşları başlamıştır.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) son yıllarda çalışmalarını, epileptik konvülsiyonları ve nedenlerini sınıflamaya yönelik olarak yapmaktadır. Mevcut güçlükleri ortadan kaldıran ortak bir tanımlama

ve sınıflamada uluslararası ilk kabul gören yayın olarak 1970'de Gastaut tarafından yapılmıştır (7). Bu sınıflamanın en önemli katkısı; konvülsiyonların fokal ve jeneralize olarak ayrılması, epileptik konvülsiyon ile epileptik sendrom arasındaki farkın belirtilmesi olmuştur. Klinisyenler arasındaki iletişimi kolaylaştırmak amacıyla 1970 sınıflamasını defalarca düzeltilmiş olup sırasıyla 1981, 1985, 1989 ve 2001 sınıflandırmaları ILAE tarafından kabul edilmiştir (Tablo-1 ve Tablo-2) (8, 9, 10).

Nöbetler anatomik lokalizasyonlarına göre jeneralize veya parsiyel, etyolojik nedenlerine göre de idyopatik, semptomatik veya kriptojenik olarak sınıflandırılırlar (11). Klinik semptomatoloji olarak nöbet bir anatomik lokalizasyona oturtulamıyorsa veya fokal başlangıcı belirten bulgu yok ise jeneralize olarak değerlendirilir. Jeneralize nöbetler; jeneralize konvülsif nöbetler (tonik, klonik veya tonik-klonik olmak üzere), jeneralize nonkonvülsif nöbetler (absans, atipik absans ve atonik) ve myoklonik nöbetler olarak 3 ana grupta toplanırlar (12,13).

Klinik olarak fokal başlangıcı düşündürülen bulgular varsa bu nöbetler sekonder jeneralizasyon gösterebilirler bile parsiyel nöbet olarak değerlendirilirler (14). Nöbetin ilk başlangıç bulgusu olan ve uzun yıllar "aura" olarak tanımlanan devre, anatomik veya fonksiyonel olarak lokalizasyonu belirtmede çok değerlidir.

Eğer uyanıklık durumunda değişiklik olmamış ve çevreyle ilgi kesilmemişse nöbet basit parsiyel olarak adlandırılır (15,16). Ancak hastanın bilinç durumunda bozulma, nöbet sırasında amnezi veya konfüzyon oluyorsa bu da kompleks parsiyel nöbet olarak adlandırılır (16).

Nöbetler ortaya çıkış nedenlerine göre incelenmek istenirse, idyopatik, kriptojenik ve semptomatik diye gruplanabilir. Semptomatik nöbetler; altta yatan nedeni bilinen veya şüphe edilen bir serebral disfonksiyona veya hastalığa sekonder olan nöbetlerdir (14). İdyopatik nöbetler; olası bir genetik yatkınlık dışında altta yatan başka nedenin bulunmadığı epilepsilerdir. İdyopatik epilepsiler yaşa bağlı başlangıçları, klinik ve EEG özellikleri ile olası genetik etyolojilerine göre değerlendirilir (14). Kriptojenik nöbetler; genetik yatkınlık dışında altta yatan bir neden

olduğundan şüphe edilen ancak semptomatik nöbetlerdeki gibi bu nedenin gösterilemediği nöbetlerdir (14).

Tablo-1: Epilepsiler ve Epileptik Sendromların ILAE' ye Göre Sınıflaması (1989)

A. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar.

A.1. 1 İdyopatik (başlangıç yaşına göre)

- Sentrot temporal dikenli selim çocukluk epilepsisi
- Oksipital paroksizmleri olan çocukluk epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

A.1. 2 Semptomatik

- Çocukluk çağının kronik ilerleyici epilepsia parsialis continua'sı (Kojewnikow Sendromu)
- Temporal, frontal, parietal ve oksipital lob epilepsileri
- Belirli aktivasyon yöntemleri ile uyarılan epilepsiler

A.1. 3 Kriptojenik epilepsiler

B. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

B.1 İdyopatik epilepsiler

- Bebeklik selim myoklonik epilepsisi
- Çocukluk absans / juvenil absans epilepsisi
- Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)
- Uyanıklıkta jeneralize tonik-klonik nöbetler
- Belirli aktivasyon yöntemleri ile uyarılan epilepsiler
- Diğer idyopatik jeneralize epilepsiler

B.2 Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler

- West Sendromu (infantil Spazm)
- Lennox - Gastaut Sendromu
- Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsi
- Myoklonik absansla karakterize epilepsiler

B.3 Semptomatik epilepsiler

B.3.1 Non- spesifik etyoloji

- Erken myoklonik ensefalopati
- Supresyon burstlu erken infantil epileptik ensefalopati

- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
- B.3. 2 Spesifik nörolojik hastalıklara bağlı epilepsiler
- C. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar
- C.1 Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler
 - Bebeklik ciddi myoklonik epilepsisi
 - Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalga gösteren epilepsi
 - Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner Sendromu)
 - Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler
- C.2 Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı durumlar
- D. Özel duruma bağlı epilepsiler
 - Febril konvülsiyonlar
 - İzole nöbetler veya status epileptikus
 - Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler

Tablo-2: Epilepsiler ve Epileptik Sendromların ILAE' ye Göre Yeni Sınıflama Önerisi (2001)

I- Sınırlı süreli epileptik nöbet tipleri

1. Jeneralize nöbetler

i. Tonik-klonik nöbetler (klonik veya myoklonik bir evreyle başlayan çeşitler de içinde)

ii. Klonik nöbetler

1. Tonik özellikli

2. Tonik özelliksiz

iii. Tipik absans nöbetleri

iv. Atipik absans nöbetleri

v. Myoklonik absans nöbetleri

vi. Tonik nöbetler

vii. Spazmlar

viii. Myoklonik nöbetler

ix. Göz kapağı myoklonisi

1. Absanssız

2. Absanslı

x. Myoklonik atonik nöbetler

- xı. Negatif myoklonus
- xıı. Atonik nöbetler
- xııı. Jeneralize epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler
- 2. Fokal nöbetler
 - ı. Fokal duysal nöbetler
 - 1. Yalın duysal belirtili (örneğin oksipital ve paryetal lob nöbetleri)
 - 2. Yaşantısal duysal belirtili (örneğin temporo-paryeto-oksipital kavşak nöbetleri)
 - ıı. Fokal motor nöbetler
 - 1. Yalın klonik motor bulgulu
 - 2. Asimetrik tonik motor bulgulu (örneğin ek motor alan nöbetleri)
 - 3. Tipik (temporal lob) otomatizmalı(örneğin mezyal temporal lob nöbetleri)
 - 4. Hiperkinetik otomatizmalı
 - 5. Fokal negatif myoklonuslu
 - 6. İnhibitör motor nöbetler
 - ııı. Jelastik nöbetler
 - ıv. Hemiklonik nöbetler
 - v. Sekonder jeneralize nöbetler
 - vi. Fokal epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler
- II- Süregiden epileptik nöbet tipleri
 - 1. Jeneralize status epileptikus
 - ı. Jeneralize tonik-klonik status epileptikus
 - ıı. Klonik status epileptikus
 - ııı. Absans status epileptikus
 - ıv. Tonik status epileptikus
 - v. Myoklonik status epileptikus
 - 2. Fokal status epileptikus
 - ı. Kojevnikov epilepsia partialis continua
 - ıı. Aura continua
 - ııı. Limbik status epileptikus (psikomotor status)
 - ıv. Hemiparezili hemikonvulzif status

Dirençli epilepsi hastanın nöbet tipine uygun ilaçları yeterli süre ve dozda kullanmasına rağmen nöbetlerin sürmesi olarak tanımlanır. Bu tanım için kullanılması gereken antiepileptik sayısı, nöbet sıklığı ve hastalık süresi üzerine görüş birliği sağlanamamıştır.

Epilepsili hastalarda dirençli epilepsi gelişmesi ile ilişkili olabilecek faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda erkek cinsiyet, nöbetlerin erken yaşta başlaması; nöbet başlangıcının bir yaşından önce olması, hastalık süresinin uzun olması, tedavi öncesi ve tedavi sırasında nöbet sayı ve sıklığının yüksek olması, nöbet tipi, tedavi süresince veya hastalık süresi boyunca statusta kalması, EEG'de zemin aktivitesi bozukluğu veya fokal / jeneralize aktivite bozukluğu, zekâ geriliği ve motor kayıp olması, nöroradyolojik anormal bulgu olması dirençli epilepsi gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Febril konvulsiyon veya ailede epilepsili birey bulunması dirençli epilepsi gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (16, 17).

Gelişmekte olan beyin nöbet geçirmeye yatkındır. Erken süt çocuğu döneminde yani beyinin en kırılgan döneminde diffüz merkezi sinir sistemi patolojileri ya da hasarı, yıkıcı epilepsilere neden olabilir. Beyin programlanmış sinaps oluşumu, apoptozis ve miyelinizasyon sürecindeyken, epilepsi bulguları değişkenlik gösterir ve yaşa bağımlı epileptik ensefalopatilerini oluşturur.

Yaşa bağımlı epileptik ensefalopatilerin kesin olarak tanısını koymak zordur. Klinisyenin kesin bir tanı koymasına yardım eden, nöbet tiplerinin ve EEG'nin klinik olarak araştırılmasıdır. Genetik kan testleri de spesifik epilepsi sendromlarının kesin tanısını koymak için kullanılmaktadır.

Sendromlar, nöbet tipleri, klinik bulgular, nörofizyoloji ve nörolojik görüntülemeler temel alınarak sınıflandırılır (8, 10). Her epileptik sendromun kendine özel bir hikâye, prognoz ve tedavisi vardır.

Epileptik sendromların terminolojisi ve tanımı sağlık personeli arasında hastalığı tanımda iletişimi kolaylaştırır; prognoz ve tedavide yol gösterici olabilir. Sendrom sınıflanması tüm hastalar için uygulanabilir olmayıp sadece sınırlı sayıda hastada uygulanabilir (10) .

Yenidoğan Dönemi Epileptik Sendromları

Yenidoğan dönemi nöbetlerindeki klinik ve EEG bulguları daha büyük yaşta görülenlerden farklıdır. Bu dönemde absans ve generalize tonik klonik nöbetler görülmezler. Bu farkın nedeni yenidoğan beynindeki nöroanatomik ve nörofizyolojik gelişimin tam olmamasıdır. Doğumda nöronların bulunmasına rağmen aksonal, dendritik dallanmalar, sinaptik bağlantılar ve myelinizasyon gelişmemiştir. İnhibitör ve eksitator reseptörler de vardır ancak bunlar da tam olarak fonksiyonel hale gelmemiştir. Generalize tonik klonik nöbetlerin olmamasının nedeni nöbet yayılımı için yeterli organizasyon ve interhemisferik bağlantıların bulunmamasıdır.

Normal gelişim süresince, olgunlaşmamış beyin çok yoğun bir organizasyon sürecine gidecek ve bu süreç yüksek seviyede nöronal aktivite ile birliktelik gösterecektir. Eğer organizasyon sürecinin ortasında duyarlı bir diffüz epileptik ensefalopati meydana gelirse gelişim ile ilişkili temel taşlar bozulur ve gerekli sınırlara ulaşamayabilir. Sonuç olarak sürekli nöbetler ve beraberinde eşlik eden kognitif ve motor bozukluklar olacaktır. Ne yazık ki nöbetler gelişmekte olan beyinde daha fazla nöbetleri doğuracaktır.

Hipoksik-iskemik ensefalopati yenidoğan dönemi konvulsiyonlarında en sık karşılaşılan nedendir. İntrakranial kanamalar, enfeksiyonlar, gelişimsel beyin defektleri, doğumsal metabolik hastalıkları (fenilketonüri, üre siklüs defekti, galaktozemi, yağ asidi oksidasyon defektleri gibi), metabolik bozukluklar (kalsiyum, glukoz, magnezyum ve elektrolit imbalansları), toksik nedenler (anestezik madde intoksikasyonu gibi), ilaç yoksunlukları etyolojide yer alır.

Bu döneme ait dört epileptik sendrom tanımlanmıştır.

- İyi Huylu Ailesel Yenidoğan Nöbetleri
- İyi Huylu Ailesel Olmayan Yenidoğan Nöbetleri
- Erken Süt Çocukluğu Epileptik Ensefalopati (Ohtahara Sendromu)
- Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME)

Ne yazık ki bu sendromlardan son ikisi diffüz merkezi sinir sistemi patolojileri, diffüz EEG anormallikleri ve kötü prognoz ile ilişkilidirler. Bu

sendromlar ile ilgili kötü prognoz çoğunlukla altta yatan patolojinin bir kombinasyonudur ve tıbbi açıdan nöbetlerle birlikte göreceli olarak meydana gelirler (18).

İyi Huylu Ailesel Yenidoğan Nöbetleri

Normal zamanında doğmuş ve herhangi bir problemi olmayan yenidoğanlarda 2.-3. günlerde klonik, tek tük tonik nöbetler ortaya çıkar. Nöbetler gün içinde birçok defa tekrar eder ve kural olarak bir hafta sonra ortadan kalkar. Geç dönemde bir iki nöbet daha görülebilir. EEG normal olabileceği gibi, sivri teta dalgalarından oluşan fokal veya multifokal değişiklikler gösterebilir. Pronoz iyidir, sadece çocukların %15'inde ilerleyen dönemlerde epilepsi nöbetleri ortaya çıkar. Teşhis aile anamnezine dayanır. Otozomal dominant kalıtılıp çalışmalar kromozom 20 ve 8 q'yu sorumlu tutmaktadır.

İyi Huylu Ailesel Olmayan Yenidoğan Nöbetleri

Yenidoğan nöbetlerinin %4-20'si bu grup içine alınabilir. Normal zamanında doğmuş ve herhangi bir problemi olmayan yenidoğanlarda 4-6. Günler arasında klonik fokal veya multifokal nöbetler ortaya çıkar. Tonik nöbet hiç bir zaman görülmez. Nöbetler status tarzında gelebilir. Birkaç gün içinde nöbetler biter. EEG iyi huylu ailesel yenidoğan nöbetlerindeki benzer. Prognoz genelde iyidir, ancak bazı çocuklarda gelişme geriliği ve ilerde epilepsi nöbetleri ortaya çıkabilmektedir.

Ohtahara'nin Epileptik Ensefalopatisi

Ohtahara'nın epileptik ensefalopatisinin yenidoğan dönemi ile erken süt çocukluk dönemi arasında başlama zamanı vardır. Epileptik ensefalopati çoğunlukla altta yatan yaygın kortikal gelişme bozukluğu, örneğin subependimal band heterotropisi ya da orta beyin displazisi yüzünden meydana gelebilir (19). Tekrarlayıcı, sık, tonik spazmlar düzenli ya da düzenli olmadan meydana gelirler. Nöbet esnasındaki EEG görüntüleri supresyon ve burst paterninden oluşup uyku ya da uyanıklık siklusunda çeşitlilik gösterir. Baskılanma (supresyon) periyodları 3 ila 10 saniye arasında sürmektedir (19). Boşalımlar (burst) EEG 'de 1 ila 5 saniye süren ve yüksek amplitütlü multifokal diken ve keskin dalgalar olarak izlenir. Tüm olgularda prognoz çok kötüdür. Tonik spazmların tedavisinde medikal tedavi etkin değildir.

Erken Myoklonik Epileptik Ensefalopati

Ohtahara'nin epileptik ensefalopatisine ters olarak erken myoklonik epileptik ensefalopati miyoklonik sıçramalar ya da myoklonik spazmlar ile karakterizedir (20). İnteriktal (nöbetler arası) EEG bulguları Ohtahara'nın epileptik ensefalopatisine benzer olarak değişkenlik gösteren bir patlayıcı ve sınırlanan örnek gösterirler (20) . Düzensiz myoklonik boşalmalar ile ilgili ya da ilgisiz olarak meydana gelebilir.

Erken myoklonik epileptik ensefalopatinin etiyolojisi sıklıkla doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Bu hastalıklar örneğin; pridoksin bağımlılığı, nonketotik hiperglisinemi, metil malonik asidemi ve propiyonik asidemi şeklinde sıralanabilir (20) . Bu da pridoksin bağımlı nöbetler ile birlikte süt çocuklarda piridoksin yükleme testlerinin önemini göz önüne sermektedir. Eğer bir pirdoksin testi başarısız olursa pridoksal 5 fosfat ve folinik asit'i denemek eş oranda önemlidir. Böylelikle bu süt çocuklarda altta yatan ve sadece piridoksal 5 fosfata yanıt veren bir piridoksin bağımlı durum olduğu anlaşılabilir. Folinik aside yanıt veren durumu olan süt çocukları da bu yaklaşım da sunulabilir. Folinik asit ile tedavi bu nöbetleri kontrol etmede çok etkili bulunmuştur (21).

Süt Çocuğu Döneminde Ortaya Çıkan Epileptik Sendromlar

- 1) Süt çocuğunun iyi huylu ailevi epilepsisi
- 2) Süt çocuğunun iyi huylu parsiyel epilepsisi
- 3) Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
- 4) West Sendromu (infantil spazm)
- 5) Süt çocuğunun ciddi myoklonik epilepsisi (Dravet sendromu)
- 6) Migratuar parsiyel epilepsi

Süt Çocuğunun İyi Huylu Ailevi Epilepsisi

İlk defa 1992 de Vigevano ve arkadaşları tarafından; 4-6 ay arasında başlayan iyi seyirli parsiyel nöbetlerle karakterize ve ailede süt çocukluğu dönemine ait selim nöbet öyküsü olan olgular için bu tanım kullanılmıştır. Bu bebeklerde nöbetler günde 4-10 kez şeklinde kümeler halinde gelir ve 2-4

gün sürer. Nöbet anında; psikomotor aktivite duraklar, bilinç bozular, baş gözler yavaşça bir tarafa döner, genel hipertoni ve vücudun bir yarısında (unilateral) başlayarak generalize olan klonik kasılmalar gelişir. Nöbet başlangıç yeri ve tutulan taraf nöbetten nöbete değişebilir. Nöbetler genellikle beş dakikayı geçmeyecek şekilde kısa sürer. İnteriktal EEG, nöbet kümelerinden önce ve sonraki dönemlerde normaldir. İktal EEG'de progresif olarak aynı tarafa ve karşı hemisfere yayılan ve amplitüdünü yükselen fokal boşalmalar (yavaş dalgalar, sonra dikenler, çoklu dikenler, keskin dalga kompleksleri)görülür.

Otozomal dominant geçiş gösteren bu sendromda 19. kromozom ile bağlantı bildirilmiştir. Prognozu iyidir. Nöbetler standart antiepileptik ilaçlarla kolay kontrol altına alınırlar. Nörolojik gelişim normal ilerler. Bazı olgularda, genellikle sıklıkla 10 yaş civarında paroksizmal distoni geliştiği bildirilmiş ve bu hastalarda 16. kromozom ile bağlantı gösterilmiştir.

Süt Çocuğunun İyi Huylu Parsiyel Epilepsisi

Watanabe ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Aynı sendrom daha önce "kompleks parsiyel nöbetli iyi huylu epilepsi" olarak bildirilmiş ve daha sonra sekonder generalize nöbetler nedeniyle "süt çocuğunda sekonder generalize nöbetlerle seyreden iyi huylu parsiyel epilepsi" olarak değiştirilmesi önerilmiştir.

Bu sendromda nöbetler 3 ile 20 ay arasında başlar, genellikle kümeler (1-10 kez/gün) halinde birkaç gün sürer ve 1-2 ay aralarla tekrar görülürler. Nöbetler motor duraklama ve sabit bakma ile başlar, basit otomatik semptomlar (ağız, baş, kol, bacak hareketleri), hafif konvülfif hareketler (yüz, göz veya ekstremitelerde kloniler, başta/gözlerde bir tarafa dönme, ekstremitelerde tonik kasılma gibi) eklenir ve sonunda generalize olurlar.

İktal EEG bulguları süt çocuğunun iyi huylu ailevi epilepsisindeki iktal bulgulara benzer. Nöbet kümelerinden önce ve sonra yapılan interiktal EEG kayıtları normal bulunur. Ailede nöbet öyküsü yoktur. Kranial görüntüleme, metabolik testler gibi tüm incelemeler normal bulunmaktadır. Nöbetler kolay kontrol altına alınırlar. Yenidoğan döneminde nöbeti olmayan, nörolojik

gelişimi, interiktal EEG ve kranial görüntüleme bulguları normal olan olguların % 75'den fazlasında iyi prognoz bildirilmektedir.

Süt Çocukluğunun İyi Huylu Miyoklonik Epilepsisi

Dravet ve Bureau tarafından ilk kez 1981'de tanımlanmıştır. Üç yaş altındaki epilepsi hastalarının % 2'sinde, ilk yaş içindeki epilepsi hastalarının % 1,3'ünde iyi huylu miyoklonik epilepsi bildirilir.

Nörolojik gelişimi normal olan 6 ay–2 yaş arası bebeklerde, bilateral kısa miyoklonik nöbetlerle başlar. Miyokloniler vücudun üst yarısında daha belirgindir, başta ani fleksiyon ve kollarda yukarı veya yanlara ekstansiyon şeklinde görülür. Miyokloniler gün içinde herhangi bir zamanda tek atım halinde veya birkaç saniye süren seriler halinde olabilirler. Gözler geriye dönebilir ancak bilinç hiçbir zaman tam kaybolmaz, sadece, çok nadiren, bacaklar etkilendiği zaman çocuk yere düşer.

Her nöbet EEG' de generalize diken dalga ya da çoklu diken dalga boşalmaları ile birlikte belirir. Uyanık halde çekilen interiktal EEG genellikle normaldir, subklinik boşalım nadiren görülür. Buna karşın uyuklama hali, uykunun başlangıcı boşalmaları aktive eder (klinik nöbet olmayabilir), ancak farmakolojik sedasyon altında yapılan EEG kayıtları da normal bulunabilir, çünkü bu durumlarda uykunun başlangıcı kaydedilemez. Hastaların % 20'sinde EEG de fotosensitivite görülür.

Olgularının %20-25'inin ailesinde epilepsi ve/veya febril konvülsiyon öyküsü alınır. Yakın zamanda geniş bir ailede otozomal resesif geçiş gösteren 8 olgu bildirilmiş ve geni 16. kromozoma (16p13) haritalanmıştır. Süt çocuğunun iyi huylu miyoklonik epilepsisi bu yaşta görülen birçok nonepileptik (hiperekpleksia, uyku miyoklonileri, iyi huylu süt çocuğu miyoklonisi) ve epileptik (West sendromu, ağır miyoklonik epilepsi, miyoklonik astatik epilepsi, Lennox-Gastaut sendromu) paroksizmal olaylardan klinik ve EEG özellikleri ile ayırt edilebilir.

Bu hastalarda valproat tedavisi ile nöbet kontrolü çok iyidir, sadece bazı hastalarda ileri çocukluk döneminde tonik-klonik nöbetler bildirilir. Olguların %20-40'ında öğrenme güçlüğü bulunur. Hastaların bu bakımdan yakın izlenmesi gerekir. Ayrıca bu sorun sendromun "iyi huylu" terimi ile ilgili kuşklar doğurmaktadır.

West Sendromu (İnfantil Spazm)

West sendromu, infantil spazmların eşlik ettiği süt çocukluğu dönemine özgü bir epileptik ensefalopatidir. İlk kez 1841 yılında Dr. William West, dört aylık oğlunda infantil spazm için karakteristik olan nöbetleri tanımlamıştır (22). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 2001’de epilepsi sınıflandırılmasında epileptik ensefalopatilerin alt grubunda sınıflandırılmıştır (10). Hastalığın insidansı her 1000 canlı doğumda 0,16- 0,5 arasında değişmektedir.

West Sendromu’nun üç ana özelliği: 1.İnfantil spazmlar, 2.Psikomotor gelişimde duraksama ve gerileme, 3. EEG’de hipsaritmi bulgusudur. Sendrom literatürde selam nöbetleri, fleksiyon spazmları, masif myoklonik atımlar, infantil myoklonik nöbetler ve hipsaritmi olarak da anılmaktadır (23). 0-4 yaş arasında herhangi bir zamanda görülebilir fakat % 90 olguda 1 yaşından önce ve en sık 3-7 ay arasında ortaya çıkar. Hastalık cinsiyet farkı göstermemektedir.

Tipik spazmlar genellikle vücudun iki tarafında tüm kas gruplarını tutan, 2-5 saniye süren kasılmalar şeklinde, çok defa 5-30 saniye arayla seriler halinde gelirler. Fleksör (% 34-42), ekstensör (% 19-23) ya da en sık olarak aynı hastada her ikisinin de görüldüğü karışık (% 42-50) olmak üzere üç tip motor spazm tanımlanmıştır. Spazmlar, çok şiddetli veya gözle görülemeyecek kadar hafif olabilmektedir. Hastalarda spazmlar birden fazla tipte ve simetrik olarak ortaya çıkabildiği gibi asimetric de olabilmektedir. Motor spazmlardan sonra sıklıkla hastalarda bir duraklama evresi oluşmaktadır (24). Spazmlara birçok otonomik (kızarma, terleme, kalp hızı değişiklikleri), oküler (gözlerde deviasyon, pupiller dilatasyon, nistagmus) ve solunum hızı değişiklikleri eşlik etmektedir. Spazmlar, vakaların %47-84’ünde kümeler halinde ortaya çıkmakta, gece ve gündüz arasında sıklık farkı bulunmamaktadır. Uykuda spazmlar izlenmese de, uykudan uyanma evresinde sıklaşmaktadır.

Taktil uyarı, gürültü, beslenme, heyecan, korku, ateş, açlık ve aşırı sıcaklık nöbetleri tetikleyen başlıca uyaranlardır (25,26). Tipik spazmlardan başka izole kas gruplarında (yüz, göz, boyun, omuz gibi) minimal kasılmalarla seyreden “ subtle spazm “ diye adlandırılan birçok atipik

spazmlar tanımlanmıştır. Subtle spazmlar sadece boyun fleksiyonu, omuz silkme, göz açma ve kapama, nistagmus, gözleri aşağı yukarı döndürme, yüz kaslarında kasılma (esneme, sırtma) ve tam hareketsiz kalma şeklinde olabilmektedir. Bu yüzden atipik spazmları tanımak zordur, bunlar kolaylıkla gözden kaçabilir. O nedenle aynı tipte tekrarlayıcı nitelikte hareketler gözlenen ya da gelişimsel duraklama olan her süt çocuğunda West sendromu akla gelmelidir.

Tüm West Sendromlu olgularda dikkatli bir etiyolojik araştırma (öykü, klinik muayene, görüntüleme, ayrıntılı metabolik inceleme, gerektiğinde genetik inceleme esastır. West sendromunun patogenezi tam bilinmemekle birlikte, merkezi sinir sisteminin (MSS) olgunlaşma düzeyinin önemli rolü olduğu, beyin olgunlaşması yaşından geri olan bebeklerde beyinde hasar meydana getiren herhangi bir olayın West sendromuna neden olabileceği düşünülmektedir.

West sendromlu olguların yaklaşık 1/3' ünde (%17-38) bilinen veya kuşku duyulan bir etiyoloji saptanamaz, kriptojenik/ idiyopatik olarak belirtilir. Semptomatik West sendromlu olgularının çoğundan prenatal ve perinatal nedenler (gelişimsel beyin anomalileri /displaziler, perinatal komplikasyonlar, neonatal hipoglisemi / enfeksiyon, metabolik hastalıklar) sorumludur (27,28). Kraniyal görüntüleme %70-80 hastada patolojik bulguya rastlanır (29,30). Hastaların %4-5'inde ailevi epilepsi olguları bildirilir (31,32).

Hastalığın başlıca interiktal EEG bulgusu hipsaritmi olarak adlandırılan yüksek voltajlı yavaş ve diken dalga aktivitesidir. Bu dalgalar hem süre hem de lokalizasyon olarak dakikalar içinde değişiklik göstermektedir. Fokal olarak ortaya çıksalar bile birkaç saniye içinde multifokal özellik göstermektedirler. Sıklıkla dalgalar jeneralize olmakta fakat hiçbir zaman ritmik ve organize bir özellik göstermemektedirler (22). Hipsaritmi en sık görülen EEG paterni olsa da, bazı hastalarda fokal veya multifokal diken ve keskin dalga, anormal hızlı ve yavaş ritimler, yaygın yavaşlama, fokal yavaşlama görülebilmektedir (22).

West sendromunun tıbbi tedavisinde ACTH veya steroid, yüksek doz pridoksin, pridoksin+valproat ilk sıralarda kullanılan ilaçlardır (33, 34).

Nöbetleri dirençli olan ve EEG, PET veya MRG'de fokal kortikal anormalliği olan hastalarda epileptik cerrahi diğer bir tedavi seçeneğidir (35).

Prognoz ön planda etiyoloji ile ilişkilidir. Kriptojenik/ idiyopatik etiyoloji, geç başlangıç ve tedaviye hızlı yanıt iyi prognosisla ilişkilidir. Tüm olguların % 50'sinde spazmlar 2 yaşından önce kaybolur. %70' inde ağır mental gerilik, davranış bozukluğu (otizm, hiperaktivite), diğer tür epilepsiler ve %25-50'sinde Lennox- Gastaut sendromu (LGS) gelişir. Yalnızca % 5- 10 olgu normal veya normale yakın zekâ gelişimi gösterebilir (36,37).

Süt Çocuğunun Ciddi Myoklonik Epilepsisi (Dravet Sendromu)

Dravet tarafından 1978 ' de tanımlanmış, zamanla kendine özgü elektro-klinik özellikleri olan bir epilepsi sendromu olduğu anlaşılmıştır. ILAE tarafından bu sendroma 'Dravet sendromu' adı önerilmiştir.

Prevelansı 2000 bebekte 0,5-1 olarak hesaplanmaktadır. Dravet sendromu, hayatın 2–10. ayı arasında başlayan ve fokal veya jeneralize ateşli nöbetler ile karakterize bir epileptik ensefalopatidir. Ateşli nöbetler sık aralıklarla ortaya çıkar ve nöbetin süresi her atakta uzar. Nöbetlere yakın bir infeksiyon veya aşı öyküsü alınır. Sıcak su banyoları da nöbetleri tetikleyebilir. Hastalık ilerledikçe, 2-3 yaşlarında ateş olmaksızın da nöbetler devam eder.

Miyoklonus hayatın ikinci veya üçüncü yılında ortaya çıkar ve yaş ilerledikçe jeneralize, myoklonik ve absans nöbetlere parsiyel nöbetler eklenir. Hayatın ilk yıllarında klonik nöbetler, beş yaşından sonra da miyoklonik nöbetlerle karakterize status epileptikus epizodları sık görülmekte ve bu tablolar sıklıkla araya giren ateşli enfeksiyonlar ve ilaçların düzenli olarak kullanılmaması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Jeneralize miyoklonik atımlar hastalığın önemli bir bulgusudur ve hastaların düşmesine yol açabilecek kadar şiddetli olabilirler. Dravet sendromunda görülen myoklonik atımların önemli bir bulgusu ışığa duyarlı olması, karanlıkta ve uykuda kaybolmasıdır (38). Ancak tonik nöbetler genellikle görülmediğinden bunların varlığında tanıdan şüphe edilmelidir.

Hayatın ilk yıllarında interiktal EEG genelde normaldir. Hastalık ilerledikçe 2-3 yaşlarda jeneralize simetrik veya asimetrik diken dalga veya

çoklu diken dalgalar ortaya çıkmaktadır. Paroksizmal anormallikler uykuda artış göstermektedir. Zemin aktivitesi normal, düzensiz olabilir (39).

Bu hastaların metabolik incelemeleri, kraniyal görüntülemeleri normal bulunur. Genetik faktörler önemli rol oynar. Ailede febril veya afebril konvulsiyon öyküsü % 25-64 olguda bulunur (40) . Vakaların %30-80'inde SCN1A geninde mutasyon saptanmaktadır (41).

Dravet sendromunun prognozu kötüdür. Olgularda nöbet başlangıcından önceki nörolojik gelişim normaldir ve hayatın ilk yıllarında sık nöbetlere rağmen hastaların gelişimi normal seyretmekte, genellikle üçüncü yaştan sonra hastaların psikomotor gelişim yavaşlamakta, dil ve zekâ gelişiminde gecikme giderek belirginleşmekte, ataksi ve pramidal bulgular gelişmektedir.

Tedavide ilk yaklaşım ateş yapabilecek aşırı kullanmamak ve çok sıcak su ile banyo yapılmasını önlemektir (38). Nöbetler standart antiepileptik ilaçlara nadiren yanıt verirler. Bunlardan valproat ve benzodiazepinler en yararlı ilaçlardır. Sitokrom p450 inhibitörü olan stiripentol ve klobozam'ın beraber kullanımı bu hastalarda bu iki ilaç grubunun etkisini artırabilir (42,43). Status riski fazla olduğundan aileye uzayan nöbetlerde rektal diazepam uygulanmasının öğretilmesi çok yararlı olur. Topiramet, zonisamid, bromür ve myoklonik nöbeti olmayan olgularda vigabatrin alternatif ilaçlardır. Karbamazepin ve lamotrijin kullanımı ile nöbetler artmaktadır.

Migratuar Parsiyel Epilepsi

Migratuar parsiyel epilepsi ilk olarak 1995 yılında Coppola ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir epileptik ensefalopatidir. Hastalarda üçüncü ayda parsiyel nöbetler başlamakta, ilerleyen aylarda nöbetlerin sıklığı hızla artarak devamlı hale gelmekte ve sıklıkla ikincil olarak jeneralizasyon göstermektedir.

Elektroensefalografide (EEG), eş zamanlı her iki hemisferden köken alan birbirinden bağımsız ve migrasyon gösteren epileptik aktivite saptanmaktadır. Hastalarda şu ana kadar altta yatan gelişimsel bir beyin anomalisi veya metabolik bozukluk tanımlanmamıştır.

Yaş ilerledikçe nöbetlerin sıklığı azalsa da hastalarda ağır derecede mental-motor gerilik ortaya çıkmaktadır (43). Nöbetler neredeyse tüm

antiepileptik ilaçlara dirençli olup son yıllarda potasyum bromür ile nöbetlerin kontrol altına alınabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (44).

Erken Çocukluk Döneminin Ciddi Epileptik Sendromları

Erken çocukluk çağıda başlayan epileptik ensefalopatiler başlıca aşağıda sıralanan üç sendromdan oluşur.

- 1.Lennox-Gastaut sendromu
- 2.Landau Kleffner sendromu
3. Yavaş uykuda gelişen devamlı diken dalga statusu

Erken çocukluk çağı epileptik ensefalopatileri sıklıkla beynin olgulaşma döneminde meydana gelirler. Klinik, nöbet semiyolojisi ve EEG karakteristikleri devam eden epileptik ensefalopati varlığında değişecektir. Özellikle beyin artan bir oranda organize olurken, sinaptogenezis sürerken, apoptozis ve myelinizasyon devam ederken bunlar olmaktadır (10). Örneğin, erken süt çocuğu ensefalopatilerin tonik spazmları ya da myoklonik sıçramaları hem fleksör hem ekstensör infantil spazmlara dönüşebilirler. Dahası EEG karakteristikleri değişkenlik gösteren bir patlayıcı ve sınırlanan örnek gösterirler. Bu dönüşüm sonunda multifokal hipsiaritmi oluşur. Sonuçta eğer epileptik ensefalopati devam ederse ve bu beyinde artan myelinizasyon ve sinaptogenezis ile birliktelik gösterirse, artan bir EEG senkronu oluşacak ve bu da yaygın, yüksek amplitütlü senkronize yavaş diken dalga, çoklu dalga ve Lennox-Gastaut sendromunda görülen 1.5 ila 2.5 Hz arası yavaş dalgalar ile sonuçlanacaktır.

Lennox-Gastaut Sendromu

William Lennox sendromun klinik özelliklerini 1930'lu yıllarda tanımlamıştır ve ardından Lennox ve Davis sendromun özelliklerini raporlamışlardır (44). Başlıca tonik, atonik ve atipik absans nöbetlerden oluşan inatçı konvulsiyonlar, kognitif ve davranış anormallikleri ve EEG'de yavaş diken dalga aktivitesi ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir.

Başlangıç yaşı 1–10 yaş arasında ve en sık 3-5 yaşları arasında görülür. Erkeklerde görülme oranı biraz daha fazla olup erkek/kız oranı 3/2

şeklindedir. İnatçı konvülsiyonu olan çocuklar arasında görülme oranı %5-10 olarak verilmektedir. Etyoloji çok değişken olup prenatal, perinatal ve postnatal döneme ait nedenler Lennox-Gastaut Sendromuna neden olabilirler. Hastalık genellikle fokal, multifokal veya diffüz beyin hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. İskemi, malformasyon, travma enfeksiyon ve tuberoskleroz gibi herhangi bir çeşit beyin hasarı Lennox-Gastaut sendromu gelişimi ile sonuçlanabilir.

Konvülsiyonlar tonik, atonik, ve atipik absansın kombinasyonu şeklindedir. Tonik nöbetler en sık görülen ve Lennox -Gastaut için en karakteristik olan nöbet tipidir. Atonik düşmeler genellikle travmatik olup başlıca saçlı deri ve yüzde yaralanmalara neden olurlar. Myoklonik sızramalar hastaların %11-28 inde yalnız başlarına veya diğer nöbetlerle birlikte görülürler. Tonik-klonik nöbetler nadir olup, fokal nöbetler vakaların yarısından azında ortaya çıkmaktadır. Tonik, absans veya tonik-absans status epileptikus epizodları da sık olarak görülmektedir.

Kriptojenik vakalarda altta yatan radyolojik bir anormallik bulunmamaktadır (45). Kortikal atrofi zaman içinde görülür.

Tanıda vazgeçilmez tetkik EEG'dir. İnteriktal EEG bulguları tonik nöbet sırasında görülen 1,5 ile 2 Hz hızlı ritmler ve atipik absansı karakterize eden yavaş aktiviteden oluşan zemin aktivite düzensizlikleri şeklindedir. Ayrıca interiktal dikenler, multifokal diken ve keskin dalgalar frontal ve temporal bölgelerde belirgindir. Uyku sırasında bu patolojik dalgalar daha da belirginleşir. İktal EEG'de atipik absans generalize diken dalga ile karakterize iken, tonik nöbetler vertekste ve ön bölgelerde bilateral gelen hızlı aktivite ile karakterizedir. Atonik ataklar ise generalize dikenler ve multi dikenler ve generalize diken dalga kompleksi ile karakterizedirler.

Başlangıcı genellikle sinsidir ancak vakaların bazılarında psikomotor gerilik, kognitif ve davranış anormallikleri konvülsiyon öncesi ortaya çıkabilir. Nöbetlerin başlamasını takiben ilk yılda hastaların nörokognitif fonksiyonları ilerleyici olarak bozulur. Nöbetlerin erken başlaması tipik olarak daha ağır derecelerde kognitif bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olur. Özellikle sık nöbet geçiren ve çoklu status epileptikus periyodları olan hastalarda kognitif bozulma daha belirgindir. Beyin hasarı, sık nöbetler, normal sosyal

stimülasyon eksikliği ya da antiepileptik ilaçların yan etkisi ile ilgili olabilir (44). İzlemede vakaların yaklaşık %5 kadarı kaybedilir, %80-90'ında konvülsiyonlar yetişkin yaşa kadar devam eder. Vakaların %85- 92'sinde ağır davranış bozuklukları ve mental motor gerilik görülür.

Tedavide hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın nöbetlerin kontrolü neredeyse imkânsız gibidir. Buradaki amaç nöbetlerin sıklık, şiddet ve süresini kısaltmaktır. Sodyum benzoat, sodyum valporat, klonazepam, fenitoin çok sık kullanılmaktadır. Yeni ilaçlardan lamotrigine, topiramet ve levetriasetam'ında etklili olduğu bildirilmektedir. Barbituratlar tonik statusu etkileyen başlıca anti-epileptik ilaçlarıdır (46). Düşme ataklarının kontrol altına alınabilmesi için anterior kolostomi seçilmiş vakalarda uygulanabilmektedir (44).

Landau-Kleffner Sendromu (LKS)

Landau-Kleffner Sendromu, kazanılmış olan dil yetisinin kaybı ile birlikte epileptiform EEG veya klinik nöbetler ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir.

Hastalık genellikle 3–8 yaşları arasında başlamaktadır. Erkeklerde sıklığı kızların iki katı kadardır. Konuşmada ilerleyici anormallikler tüm vakalarda görülürken bunların ancak 3/4'ünde konvülsiyonlar görülür. Konuşmada bozulma subakut seyirli olup ilerleyicidir. Zaman içinde afazinin her türü oluşabilir. Başlıca görülen nöbet tipleri parsiyel motor, klonik, jeneralize tonik klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerdir. Nöbetler antiepileptik ilaçlarla çok kolay kontrol altına alınabilmekte ve genellikle ergenlik döneminde sona ermektedir (47). Verbal işitsel agnozi hastalığın en önemli bulgusudur (48). Landau-Kleffner Sendromu muhtemelen konuşma korteksindeki epileptojenik fonksiyonel lezyon sonucu gelişir (49).

Beyin görüntülemeleri genellikle normaldir. Fonksiyonel beyin görüntülemelerinde temporal lopta anormallik gösterilebilir (47). EEG'de karakteristik olarak posterior temporal bölgelerde sıklıkla multifokal ve bisenkron olan, yavaş uykuda belirginleşen keskin yavaş dalga odağı görülür. Landau-Kleffner Sendromunda vakaların 3/4'ünden fazlasında kognitif ve hiperaktivite, dikkat eksikliği gibi davranış problemleri de görülür. Vakaların 3/4'ünde görülen konvülsiyonlar genelde iyi prognozludurlar. Nöbetler

genellikle 5-10 yaş civarında ortaya çıkar ve 13-15 yaşları civarında genellikle kaybolurlar. Nöbetler noktürnal olup tedaviye yanıtları iyidir. Nöbetlerin sıklığı ve şiddeti EEG anormallikleri veya konuşma ve davranış problemleri ile paralellik göstermez. Nöbetler ilerleyen yaşlarda dursa da dil yetisi kaybının sıklıkla geri dönüşümsüz olmasından ötürü hastalık epileptik ensefalopatiler içinde yer almaktadır.

Tedavide ilk seçenek sodyum valproat, etosüksimid, klonozepam/klobozam gibi ilaçlar olup bunlar tek veya birlikte kullanılabilir. Yüksek doz prednison ve intravenöz immunglobülinin dil gelişimi ve bilişsel fonksiyonları düzelttiğine dair yayınlar bulunmaktadır (50).

Yavaş Uyku Sırasında Görülen Devamlı Diken Dalgalı Epilepsi

Genellikle 5–7 yaşları arasında başlayan ve bilişsel ve davranışsal fonksiyonlarda azalma ile karakterize epileptik bir ensefalopatidir. Hastalık başlayana kadar vakaların çoğu normal gelişim sürecine sahip olsa da yaklaşık hastaların üçte birinde nörolojik anormallik bulunmaktadır (51). Konvülsiyonlar 1-10 yaşları arasında başlarsa da en sık 4-5 yaş civarında görülürler. Erkeklerde görülme sıklığı kızlara göre daha fazladır.

Hastalığın gelişimi üç dönemde olur. İlk dönemde klinik olarak noktürnal fokal motor nöbetler, sıklıkla hemiklonik status epileptikus, EEG de ise fokal, bisenkron veya generalize boşalımalar görülür. İkinci dönem sıklıkla ilk nöbetten 1-2 yıl sonra gelişir. Konvülsiyonlar zaman içerisinde çok daha sık ve değişik nöbetlerin bir arada görülmesi şeklinde daha komplike olarak gelirler. Genel görüş tonik nöbetlerin görülmediği şeklindedir. Ayrıca nöropsikolojik durumun bozulması ve davranış anormallikleri önemli klinik bulgulardandır. Klasik EEG bulgusu non-REM uykusunda görülen diffüz yavaşlama ve jeneralize yavaş diken ve dalgadır (52). Bu bozukluk trasenin %85'inden fazlasını kaplamaktadır. Vakaların yaklaşık %30-60'ında görüntüleme atrofisi ve polimikrogiri gibi gelişimsel beyin anormallikleri saptanmaktadır. Üçüncü dönemde agresif davranışlar genellikle düzelmeye başlar. Prognoz olarak tüm vakalarda konvülsiyonlar zamanla durur ve kognitif bozukluklar ve davranış anormallikleri konvülsiyonlar durduktan sonra genel olarak düzelirler.

Tedavide Sodyum valproat ve benzodiazepin kombinasyonları iyi bir seçimdir. Karbamezepin burada görülen yavaş diken dalgaları artırabilir. Sadece benzodiazepinler ve ACTH un elektriksel durumu baskıladığı dil fonksiyonu da düzelttiği bildirilmektedir (52).

Çocukluk Çağının Epileptik Sendromları

Çocuklukta ve ergenlikte başlayan epilepsiler; bening rolandik epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsi, juvenil absans epilepsisi, absansla birlikte göz kapağı myoklonisi, absansla birlikte ağız çevresi myoklonisi, juvenil myoklonik epilepsi ve myoklonik absans epilepsi 'dir.

Bening Rolandik Epilepsi

Çocukluk çağının en sık rastlanılan ateşli olmayan konvülsiyonlarından birini oluşturur. Pediatrik epileptik hasta topluluğunda %15-20'lik bir gurubu oluşturur (53). Beş ile 10 yaş grubunda görülme sıklığı %76 olup, en sık görülme sıklığı 9 yaş olarak bildirilmiştir. Kural olarak birinci dekatta başlayıp, ergenlik döneminde son bulur. Erkek çocuklarında görülme sıklığı %60 olarak belirtilmektedir (54).

Hastaların özgeçmişinde genellikle bir özellik görülmez. Yüzde %7 ile 9 oranında daha önce geçirilmiş febril konvülsiyon görülebilir (55). Migren bulguları, bu hasta grubunda sık bildirilmiştir. Bazı hastalarda ikinci dekattan sonra tipik migren şikâyetleri ortaya çıkabilir (54).

Nöbetler genellikle nokturnal sekonder jeneralize tonik klonik kasılmalar ve/veya fokal hemifasiyal bulgular içerir. Nöbetler genellikle sabaha doğru görülür. Motor konvülsiyonlar sırasında üst, daha az sıklıkla alt ekstremiteler tutulabilir. Hemifasiyal bulgular klonik atımlar veya tonik ağız kenarının kasılmaları şeklinde olabilir. Atak esnasında hastada konuşma bozulabilir (55). Bu konuşma bozukluğunun post-iktal afazik bulguya bağımlı olması muhtemel olup, fokal fasiyal motor pareziye bağılı olma ihtimali de yüksektir. Bu nokturnal nöbetler genellikle 3 tipte görülür.1- Kısa süreli hemifasiyal nöbetler; Konuşma etkilenebilir. Hasta uykudan somatosensorial motor bulgular ile uyanabilir. 2- Orofaringial nöbetler; Boğulma, öğürme gibi seslerin duyulması ve hastanın tam bir bilinç kaybı ile seyreder. Nöbet

genellikle kusma ile sonlanır. 3- Jeneralize konvülsiyonlar; Genellikle sekonder jeneralizasyon gösterir (56, 57). Nokturnal nöbetlerde, başlangıç kısmının tespit edilmesi güç olduğu için fokal bulgular her zaman tesbit edilemeyebilir. Bu tip nöbetler birkaç dakikadan yarım saate kadar uzayabilir. Bu uzamış nöbetlerde Todd paralizi/post-iktal parezi görülebilir (58).

Bening rolandik epilepsi, elektrofizyolojik olarak iyi tanımlanmış bir epileptik sendromdur. EEG bulguları tanıda önemli önemli bir yer tutar. Karakteristik interiktal EEG bulgularına, santral, temporal veya santro-temporal keskin dalgalar eşlik eder. Bu keskin dalgalar normal zemin aktivitesini bozmadan beraber görülür. Morfolojisi ve amplitüdü stereotipik bir özellik gösterir (59). Yüksek voltajlı, difazik keskin epileptik dalgalar tipik morfolojisini oluşturur. Bulgular unilateral, bilateral senkronize veya bilateral birbirinden bağımsız temporal ve/veya santral bölgelerde görülen keskin dalgalar şeklindedir. EEG bulguları, yüksek amplitüdü olup, özellikle uyku fazında daha belirgindir (60).

Klinik seyir genellikle iyidir ve nöbetler sık tekrarlamaz. Fakat bazı hasta serilerinde, %20 ye varan oranda konvülsiyonlar sık tekrarlayabilir (61). İster uyku döneminde, ister gündüz nöbetlerde olsun, prognozu her zaman iyidir. Nokturnal nöbetler kural olarak daha uzun sürer ve daha şiddetli olabilir (62). Bazı vakalarda konvülsiyonlar uzayabilir ve status olarak kabul edilir (54).

Karbamazepin tedavide ilk seçenek olarak kullanılır. Bu epileptik sendromun klinik seyrini tamamladıktan sonra ileri ergenlik döneminde gerilemesi ve EEG bulgularının kaybolması beklenir (63).

Absans Epilepsi

Absans epilepsiler jeneralize nöbetler alt grubunda, bilincin bozulmasıyla kendini gösteren, elektroensefalografide (EEG) 2,5 -4 Hz 'lik jeneralize diken ve yavaş dalga boşalmaları ile karakterize epileptik nöbetlerdir. Ortalama insidansı 6,3-8/100.000 'dir ve okul yaşı grubundaki çocuklardaki epilepsilerin %8'ini oluşturur. 1982 de Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından tipik absans epilepsi ile beraber olan dört epileptik sendrom tanımlanmıştır: Bunlar çocukluk çağı absans epilepsi, juvenil absans epilepsi, juvenil myoklonik epilepsi ve myoklonik epilepsidir.

Panayiotopoulos, tipik absanslarla birlikte başka epileptik sendromların da absans epilepsi sendromlarının alt grubu olabileceği görüşünü belirtmiştir. Absansla birlikte göz kapağı myoklonisi (jeavons sendromu) (64, 65), absansla birlikte ağız çevresi myoklonisi (66).

Klinik ve EEG bulgularını birleştiren video-EEG monitorizasyonun kullanımıyla sendromik farklılıklar ilk kez tanımlanmıştır. Sendromik sınıflama nöbetlerin fenotipleri, süreleri, uyaranlara duyarlılığı; EEG 'de iktal dönemde diken ve dalga şeklindeki boşalmaların karakteri, ritmi sayısı; interiktal dönemde zemin ritmi bulguları dikkate alınarak yapılır (67). Fenotip, prognoz, tedaviye yanıt ve tedavi planındaki farklılıklar daha kesin sendromik tanıya varmayı zorunlu hale getirmektedir. Absans epilepsilerin alt gruplandırılması ve sınıflandırılması yapılmadan çok önceleri ataklar klinisyenler tarafından tanındı ve tanımlandı (68). 1705 'te Poupart, absans ve jeneralize tonik klonik nöbetleri olan bir kız tarif etti. Gowers "aşikâr nöbetler olmadan" diyerek 1881 de en doğru absans nöbet tanımını verdi.

Çocukluk Çağı Absans Epilepsi

Başlangıç yaşı 4-10 yıl, zirvesi 5-7 yıl arasındadır. Normal nörolojik durum ve gelişim gösteren çocuklarda ani ve şiddetli olarak bilinçte bozulma ile birlikte kısa (4-20 saniye, nadiren uzun) ve sık (günde onlarca kez) dalma nöbetleri görülür. Burada otomatizmalar da sık olup, tanıda önemleri yoktur. Absans epilepsili hastalarda, nöbet başlangıç yaşı küçük olanlarda bellek karışıklıklarını da içeren bilişsel işlev bozuklukları bildirilmiştir (69). Absans epilepsilerin tedavisinde etosüksimid, sodyum valporat ilk seçenek olarak kullanılırken, lamotrijin ikinci seçenek ilaç olarak veya kombine tedavide kullanılmaktadır (70).

Çocukluk çağı absans epilepsisi genetik olarak kalıtılan, aile öyküsü %15-45 pozitif olan generalize epilepsidir (69). Onaltı yaşından küçük çocuklar için yıllık insidansı 6-8 /100.000 verilmiştir (71). Prevelansı % 10-12 ' dir. Etkilenen çocukların % 60-70 ' i kız çocuğudur. Nöbeti ortaya çıkaran faktörler: hiperventilasyon, fotik uyarı, kızgınlık, keder, korku, şaşırma, sıkıntı, ilgisizlik, dikkatin azalması, uyanma, uykusuzluk, stres, kan şekerinde düşme, aspartam (72) ve hareketsizlik şeklinde sıralanabilir. Çocukluk çağı absans epilepsisinde iyi sonuç göstergeleri normal IQ, hiperventilasyonla

diken ve dalgaların tetiklenmemesi, erkek cinsiyet, normal nörolojik bulgular olarak bildirilir (73).

Kötü sonuç göstergeleri olarak absans statusunun varlığı, antiepileptik tedavi sırasında miyoklonus veya jeneralize tonik klonik nöbetlerin görülmesi, EEG de zemin aktivitesinde yavaşlama, birinci derece akrabalarda jeneralize nöbet hikayesinin varlığı ve tanı anında kognitif güçlükler şeklinde sıralanabilir (74, 75). Uzun süre nöbetsiz dönemden sonra nöbet tekrarının en sık nedeni düzensiz ilaç kullanımındır (76). Nöbet kontrolü çok ilaçla sağlanan çocuklarda antiepileptik ilaç kesimindeki relaps riski tek ilaçla tedavi olanlardan daha fazladır (77). Absans epilepsiyi takiben Juvenil Miyoklonik Epilepsi gelişimi için kötü sonuç göstergeleri ilk yıl içinde antiepileptik tedaviye yanıtın olmaması, absans statusu, EEG de zemin aktivitesinde yavaşlama, birinci derece akrabalarda jeneralize nöbet öyküsüdür (74).

Juvenil Absans Epilepsi

Normal zihinsel ve motor gelişim göstermiş 9-15 yaşlarındaki çocuklarda gün içinde çocukluk çağı absans epilepsiden farklı olarak daha az tekrarlayan dalma nöbetlerinden oluşan bir epilepsi tipidir. Cinsiyet dağılımı eşittir (69). Aile hikayesi siktir ; hastanın birinci derece akrabalarının % 27-35 'inde epilepsi hikayesi vardır (78).

Nöbet anında , bilinç kaybı görülür, fakat çocukluk çağı absans epilepsisinde görülen kadar ciddi değildir. Farkında olma, algılama, uyarılabilme , hafıza ve hatırlatma, gibi belirtiler aynı hastada nöbetten nöbete değişkenlik gösterse bile derin olarak bozulmamıştır. Absans nöbeti sırasında hasta farkında olabilme ve uyarılabilme yetisini sürdürebilir. Buradaki dalmaların süresi genellikle uzundur. Vakaların %80 inde jeneralize tonik klonik nöbetler görülür (74). Jeneralize tonik klonik nöbetler tedaviye uyumsuz hastalarda, sıklıkla uykusuzluk, alkol alımı, yorgunluk sonrası olur.

EEG bulguları çocukluk çağı absans epilepsisine benzerdir. Diken dalga frekansı 3Hz den daha hızlıdır (3.5-4.5 Hz). Tedavide sodyum valporat ilk seçenektir. Vakaların %70-80 inde etkili olur. Eğer valporat yetersiz olursa tedaviye lamotrijin ve etosüksimid eklenebilir (69). Valporat tedavisinin başlangıcından önceki jeneralize tonik klonik nöbet sıklığının tedavi başarısı

üzerine ters etkisi vardır (74) ve absansların kontrolü sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetlerinin iyi kontrolü ile ilişkilidir (69). Uygun tedaviye erken yanıt en önemli iyi sonuç göstergesidir (74). Tedavi hayat boyu olabilir çünkü ilacın bırakılması nöbetsiz birçok yıldan sonra dahi tekrara yol açmıştır (69).

Juvenil Myoklonik Epilepsi

Ergenler ve erişkinlerde çocuklara göre daha siktir (79). Sıklıkla myoklonik seğirmelerin tanımlanmaması nedeniyle yanlış veya geç tanı alırlar (80). Genellikle cinsiyet dağılımının eşit olduğunun kabul edilmesine rağmen bayanların sayıca hafif üstünlüğü vardır. Epilepsi 8-26 yaşları arasında başlar (81). Vakaların % 17- 65 inde aile hikâyesi vardır (79).

Erken çocuklukta geçirilmiş febril konvulsiyon öyküsü juvenil myoklonik epilepsilerin vakalarının % 4-10'ünde vardır (79). Tipik myoklonik seğirmeler tanı için şarttır. Tipik olarak sabah uyandıktan ilk yarım saat sonra meydana gelirler. Myoklonik status, ilacın ani bırakılması veya yetersiz antikonvülzan alımı sonrası bilinç kaybı olmadan görülebilir, jeneralize tonik klonik nöbetler ile sonlanabilir. Bazı seğirmeler düşmeye neden olacak kadar şiddetlidir. Nöbet sırasında göğüs ve larinks kaslarının tutumu ile ses çıkarma olabilir (79, 81). Jeneralize tonik klonik nöbetler , vakaların %80-95 inde görülür. Duyumsal aura yoktur. Tonik faz uzun olup, opistotonus, siyanoz ve dilin ısırılmasına yol açabilir. Nöbetler genellikle sabaha karşı olur. Jeneralize status epileptikus gelişebilir. Juvenil myoklonik epilepsili vakaların %10-33 ünde dalma nöbetleri vardır. Bu dalmalar gün içinde birçok kez olabilir, şiddeti yaşa bağlıdır (82, 83).

Sıklıkla uykusuzluk, stress, alkol alımı myoklonik seğirmeleri ve jeneralize tonik klonik nöbetleri ortaya çıkarır. Nöbeti tetikleyen diğer faktörler sinirlilik, mensturasyon, konsantrasyon, parlayan ışıklar, video oyunlarıdır (84).

Karakteristik iktal EEG bulgusu frontotemporal bölgede belirgin iki yanlı simetrik çok dikenli dalga boşalımlardır. EEG boşalımları 12-16 Hz lik 5-20 diken içerir. Farklı frekanslarda ve genlikteki yavaş dalgalar birçok dikenden önce veya sonra meydana gelebilir ve 2-4 saniye süren çok dikenli dalga kompleksini oluşturur. Eğer myoklonik seğirme hafif ise , birkaç diken ve daha belirgin yavaş komponent vardır (79). Zemin aktivitesi normaldir.

İnteriktal dönemde birçok diken dalga kompleksleri juvenil myoklonik epilepsi için tanı koyduru değildir çünkü erken çocukluk çağının myoklonik epilepsisinde ve bazı jeneralize tonik klonik nöbetlerde de görülebilir (79). Hiperventilasyon epileptik boşalmaları daha belirgin hale getirebilir (84). Işık duyarlılığının klinik hikayesi ve aralıklı ışık uyarana fotokonvülsif yanıt vakaların yarısında bulunur göz kapama birçok diken dalga boşalmaları ve seyirmeleri kolaylaştırır.

Juvenil myoklonik epilepside en etkili tedavi valporattır. Şiddetli myoklonik seğirmeleri olan ve jeneralize tonik klonik nöbetleri kontrol altına alınmasına rağmen seğirmeleri devam eden hastalarda tedaviye klonazepam eklenebilir. İkinci derecede seçilecek ilaçlar arasında fenobarbital, pimidon ve sayılabilir (84). Bu vakalarda yaşam boyu antikonvülzan tedavi gereklidir. İyi kontrollü hastalarda ilacın bırakılması, nöbetlere ve status epileptikusa yol açabilir. Nadir nöbeti olan hastalarda özellikle 4. dekattan sonra ilacın miktarını azaltmak güvenli olabilir (79, 81,84).

Absansla Birlikte Göz Kapağı Myoklonisi (Jeavons sendromu)

İlk kez Jeavons tarafından 1977 de tanımlanmıştır. Hastaların başlangıç yaşı tipik absans epilepsilerine benzer fakat ergenlik sırasında gelişen ışık duyarlı epilepsilere benzemez (64). Ortalama başlangıç yaşı 6' dır. Ailede epilepsi öyküsü sıktır. Göz kapağı myoklonisi olan aynı hastada absans da görülebilir. EEG absans epilepsine benzerdir. En önemli uyaran faktör göz kapamadır. Tedavide valporat tek başına veya etosüksimid, lamotrijin, topiramid ile kombine olarak muhtemelen yaşam boyu kullanılabilir (65). Nöbet tedaviye dirençlidir. Yatışma beklenmez. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir.

Absanlarla Birlikte Ağız Çevresi Myoklonisi

Başlangıç yaşı 2-13 arasında değişir. Aile öyküsü pozitifdir. Hastaların zekâları ve nörolojik bulguları normaldir. Absans nöbetlerinin tipik özelliği, dudakların büzülmesine neden olan orbikularis oris kasının ritmik kasılması ve dudak kenarının seğirmesine yol açan depressör anguli oris kasının kasılmasını içeren ağız çevresi myoklonisidir. Nöbet sıklığı günde çok sayıdan haftada bir ikiye kadar, bilinç kaybı hafiften şiddetliye kadar değişir. Absanslar kısadır, ortalama 3-7 saniye sürer. Tüm hastalarda jeneralize tonik

klonik nöbetler gelişir, vakaların yarısında absansların başlangıcından önce görülürler. Absans statusu sık görülür. İktal EEG birçok diken ve 3-4 hzlik yavaş dalgaların jeneralize boşalmılarından oluşur. Nöbetler sıklıkla tedaviye dirençlidir ve erişkin hayatta devam eder. Tedavide valporat kullanılabilir.

Myoklonik Absans Epilepsi

Epilepsi vakalarının % 0.5 -1 ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Başlangıç yaşı 11 aydan 12 yaşa kadar değişir (ortalama 7 yaş). Diğer absans çeşitlerine göre 2 yaş öncesinde görülmesi daha sıktır (85) .

Vakaların % 20 sinde ailede epilepsi öyküsü vardır. Nörolojik muayene normaldir. Fakat hastalık öncesinde ve sırasında mental gerilik görülebilir.

Myokloniler genelde omuz, kol ve bacak kaslarını tutar. Göz kapağı seğirmesi yoktur fakat ağız çevresi myoklonileri sıktır. Seğirmelerin beraberindeki tonik kasılmalar üst ekstremitelerin yukarı kaldırılmasına neden olur. Eğer hasta ayakta ise düşme nadirdir ama öne veya arkaya sallanma görülebilir. Absansların süresi 10-60 saniye arasında görülebilir. Çoğunlukla hiperventilasyonla ortaya çıkar. Işığa duyarlılık vakaların % 14 ünde vardır.

EEG tüm vakalarda normal zemin aktivitesi görülür. Çocukluk çağı absans epilepside oksipital bölgede görülebilen yavaş ritm gözlenmez. Jeneralize diken ve dalgalar vakaların 1/ 3 ünde ve daha seyrek olarak tek veya çok odaklı dikenler ve diken dalgalar not edilir. İktal EEG, çocukluk absans epilepside olduğu gibi iki yanlı eş zamanlı ritmik 3 hzlik diken dalga boşalmı içerir.

Tedavide etosüksimid veya lamotrijin ile birlikte yüksek doz sodyum valporat kullanılır (69). Vakaların yarısında ortalama 5.5 yıl sonra nöbetler geçer. Diğer vakalarda atipik absanslar, klinik veya subklinik tonik nöbetler ortaya çıkabilir, Lennox Gastaut sendromu gelişebilir. Psikomotor gerilik görülebilir (85).

Son 20 yılda özellikle çocukluk çağı epileptik sendromlarının tanınması için önemli çaba harcanmaktadır (86). Her epileptik sendromun kendine özel bir hikâye, prognoz ve tedavisi vardır. Epileptik sendromların terminolojisi ve tanımı sağlık personeli arasında hastalığı tanımada iletişimi

kolaylaştırır; prognoz ve tedavide yol gösterici olabilir. Epileptik sendrom tedavisine en uygun yaklaşımları geliştirmek, tedavi stratejilerinin etkinliğini değerlendirmek ve daha da önemlisi epileptik sendrom gelişimini önleyecek yöntemlerini belirlemek; epileptik sendrom sıklığı, doğal gidişi ve nedenleri konusunda geçerli ve güvenilir bilgilere gereksinim vardır. Bu çalışmamızda çocuk nöroloji polikliniğimize başvuran epileptik hastalar arasında epileptik sendrom tanılı hastaların sıklığını ve özelliklerini belirleyerek literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2011 - Haziran 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğinde 6 ay boyunca izlenen 4400 çocuk çalışma kapsamına alındı. Çalışma planlandıktan sonra UÜTF Etik Kurul Komitesi'nden onay alındı (08.02.2011 tarih ve 2011-4/12 Nolu karar). Araştırma grubundaki hastaların ailelerine bilgi verilerek çalışma için izinleri alındı. Yaşları 3 ay 17.5 yaş arasında değişen 100 hasta epileptik sendrom tanısını aldı. Hastaların öyküleri, fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin EEG bulguları, radyolojik görüntüleme özellikleri ve psikoelementer özellikleri Epilepsiler ve Epileptik Sendromların ILAE' ye göre irdelenerek epileptik sınıflandırma yapılmış, sıklığa ait veriler tamamlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 16 paketi ile yapılmıştır. Çalışmadaki veriler için tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) kullanıldı, veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Ortalamalarla birlikte standart sapma hesaplandı, p değeri < 0.05 olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar Pearson ki-kare ve oran testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Çalışma grubu 47 kız (%47) ve 53 erkek (%53) çocuktan oluşmaktadır. Hastaların ilk semptom yaşları 3 ay ile 17.5 yaş arasında değişmektedir. Tablo-1'de değerlendirmeye alınan hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımları verilmiştir.

Tablo-1: Olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımları

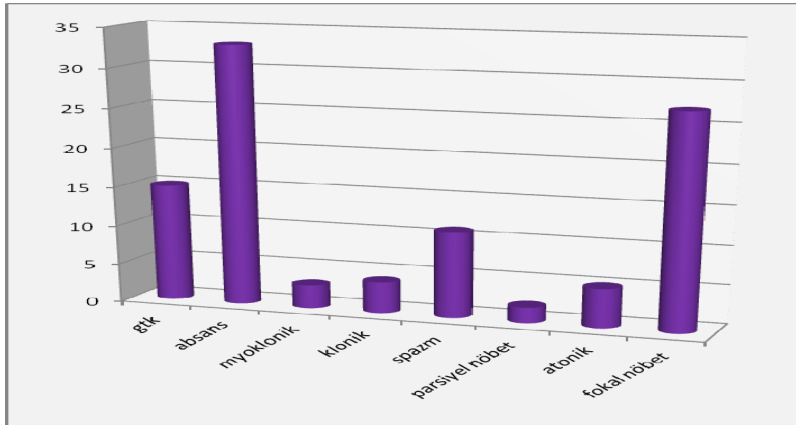
Cinsiyet (%)	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı
Erkek	53	53
Kız	47	47
Yaş (%)	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı
3- 6 ay	3	3
6 ay-1 yaş	10	10
1-3 yaş	2	2
3-6 yaş	11	11
6-10 yaş	27	27
10-15 yaş	39	39
15-18 yaş	8	8
Total	100	100

Başvuru şikâyeti bir veya birden fazla olup bunlara sıklık sırasıyla bakacak olursak 32 (%32) hastada dalma, 20 (%20) hastada tek taraflı kasılma, 18 (%18) hastada tüm vücutta kasılma, 11 (%11) hastada sıçrama şikâyetleri izlenmekteydi. Diğer ilk başvuru şikâyetleri arasında tek taraflı kolda atımlar, konuşamama, baş düşmesi, kendini salma olarak belirlenmiştir. Bazı olgular birden fazla şikâyet ile başvurmuşlardır. Değerlendirilmeye alınan hastaların ilk başvuru şikâyetleri tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: Değerlendirmeye alınan hastaların ilk başvuru şikâyetleri

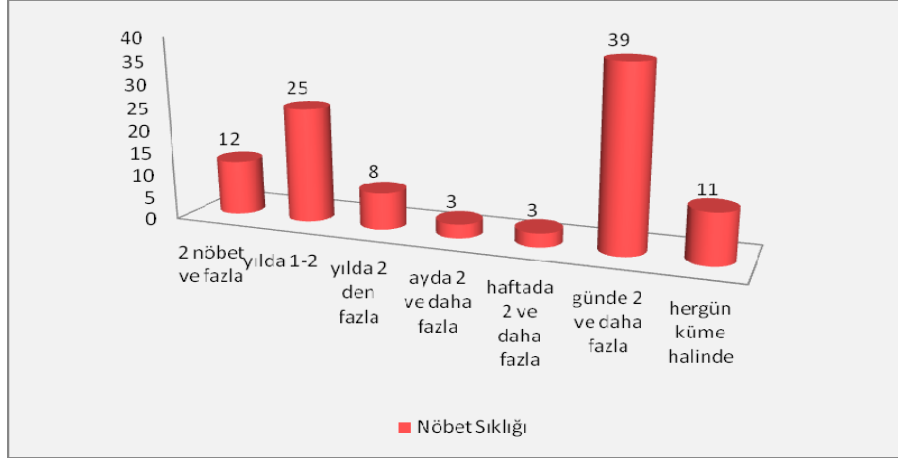
Şikâyet	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı %
Dalma	33	33
Tek taraflı kasılma	21	21
Tüm vücutta kasılma	19	19
Sıçrama	11	11
Tek taraflı atımlar	6	6
Tek taraflı kasılma ve konuşamama	3	3
Konuşamama	2	2
Baş düşmesi	3	3
Kendini salma (tüm vücutta gevşeme)	2	2

Değerlendirmeye alınan olguların sıklık sırasıyla nöbet tiplerine bakacak olursak absans nöbet 33 (% 33) hastada en sık görülmekle beraber bunu fokal nöbet 20 (% 20) hastada ve generalize tonik klonik nöbet 14(% 14) hastada izlemekteydi. Değerlendirmeye alınan olguların nöbet tipleri şekil-1’de verilmiştir.



Şekil-1: Değerlendirmeye alınan olguların nöbet tipleri

Nöbet sıklığı, olgu yakınlarının ifadesine göre yılda 1 den günde 20 ye kadar değişmektedir. Nöbetler 33(%33) hastada uykuda 65(%65) olguda uyanıkken ve 2(%2) olguda uykuda ve uyanıkken gözlenmiştir. Hastalardaki nöbet sıklığı şekil-2’ de görülmektedir.



Şekil-2: Değerlendirmeye alınan olgulardaki nöbet sıklığı

Nöbeti tetiklediği düşünülen nedenlere bakıldığında vakaların büyük bir kısmında herhangi bir faktör saptanmazken bir kısmında da birden fazla nedenin nöbeti uyardığı düşünülmüştür. Bunlar sıklık sırasıyla 21(%21) hastada hiperventilasyon, 4 (%4) hastada televizyon izleme, 2 (%2) hastada heyecanlanma, 1 (%1) hastada banyo yapma şeklinde sıralanmıştır. Buradan anlaşıldığı üzere 32 (%32) hastada nöbete yol açan faktörler saptanırken 68 (%68) hastada nöbeti uyarıcı bir faktör saptanmamıştır. Tablo-3’de olgularda nöbeti tetikleyen faktörlerin dağılımı görülmektedir.

Tablo-3: Olgularda nöbeti tetikleyen faktörlerin dağılımı

Tetikleyici faktörler	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Hiperventilasyon	21	21
Televizyon izleme	4	4
Ateş yüksekliği ve aşı olma	3	3
Heyecanlanma	2	2
Ateş yüksekliği	1	1
Banyo yapma	1	1
Total	32	32

Hastaların soy geçmişlerine bakıldığında 3 (%3) olgunun ailesinde febril konvulsiyon öyküsü, 17 (%17) olgunun ailesinde de epilepsi öyküsü

saptandı. Ayrıca 13 (% 13) olguda daha önce geçirilmiş febril konvulsiyon öyküsü vardı. Tablo-4’de olgularda daha önce geçirilmiş febril konvulsiyon, ailede febril konvulsiyon ve epilepsi dağılımı görülmektedir.

Tablo-4: Olguların ailelerinde ve kendilerinde geçirilmiş febril konvulsiyon ve epilepsi öyküsünün dağılımı

Ailede geçirilmiş febril konvulsiyon öyküsü	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Var Yok	3 97	3 97
Ailede epilepsi öyküsü	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Var Yok	17 83	17 83
Olgularda geçirilmiş febril konvulsiyon öyküsü	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Var Yok	13 87	13 87

Natal öykülerden 5 (%5) hastanın prematür doğduğu ve toplam 20 (%20) olguda hipoksi olduğu öğrenilmiştir. Postnatal öykülerde ise herhangi bir hazırlayıcı neden saptanmamıştır. Ancak 21(%21) olguda gelişim basamakları geri bulunmuştur. Olguların hipoksi öyküsü ve nöbet öncesi nöromotor gerilik durumları Tablo-5’de görülmektedir.

Tablo-5: Olguların hipoksi öyküsü ve nöbet öncesi nöromotor değerlendirme

Hipoksi öyküsü	Vaka sayısı n(100)	Görülme sıklığı (%)
Var Yok	20 80	20 80
Nöromotor gerilik	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Var Yok	21 79	21 79

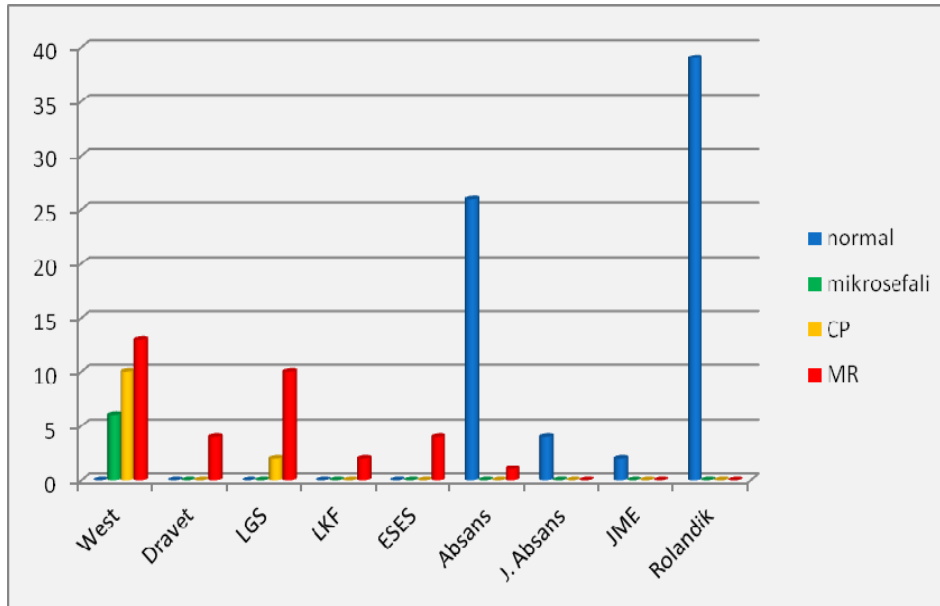
Hastaların nörolojik muayenelerinde epilepsi/ epileptik sendrom ile ilişkili değişik patolojiler saptanmıştır. Bunlar sıklık sırasına göre orta derece mental retardasyon 13 (%13) olguda, serebral palsi 7 (%7) olguda, mikrosefali ve serebral palsi 5(%5) olguda saptanmıştır. Nörolojik sorunlarından ayrı olarak 5 (%5) olgu prematürite, 6 (%6) olgu konjenital kalp hastalığı, 1(%1) olgu konjenital hipotroidi, 1 (%1) olgu metabolik hastalık açısından hastanemizin diğer ünitelerinde izlenmektedir. Tablo-6'de hastaların nörolojik muayene bulguları ve ek hastalıkları gösterilmektedir.

Tablo-6: Hastaların Nörolojik Muayene Bulguları ve Ek hastalıkları

Nörolojik muayene	Vaka sayısı (n)	Görülme sıklığı (%)
Normal	66	66
Orta MR	13	13
CP	7	7
Mikrosefali ve CP	5	5
Ağır MR	4	4
Afazi ve Orta MR	2	2
Hafif MR	2	2
Hemiparezi ve ağır MR	1	1
Total	100	100
Ek hastalık	Vaka sayısı (n)	Görülme sıklığı (%)
Yok	86	86
KKH	4	4
Prematürite ve N. Konvulsiyon	3	3
N. konvulsiyon	2	2
Prematürite	1	1
KKH ve prematürite	1	1
Konjenital hipotroidi	1	1
KKH ve N. Konvulsiyon	1	1
MTHFR pozitifliği	1	1
Total	100	100

Tanı gruplarında mental retardasyon, serebral palsi ve mikrosefali görülme sıklığına bakacak olursak West sendromlu 13 olguda, Dravet sendromlu 4 olguda, Lennox-Gastaut sendromlu 10 olguda, Landau Kleffner sendromlu 2 ve ESES tanılı 4 olguda olmak üzere olguların tamamında değişik derecelerde mental gerilik saptanırken juvenil absans epilepsi, juvenil myoklonik epilepsi ve rolandik epilepsi grubunda olgularımızda mental gerilik saptanmamıştır. Çocukluk çağı absans epilepsi de yalnız 1 (%3,7) olguda hafif derece mental gerilik saptanmıştır.

Serebral palsi bulguları ise West sendromlu 10 (% 76) olguda ve Lennox–Gastaut sendromlu 2 olguda (%20) saptanmıştır. Tanı gruplarında mental retardasyon, serebral palsi ve mikrosefali görülme sıklığı şekil-3’de görülmektedir.

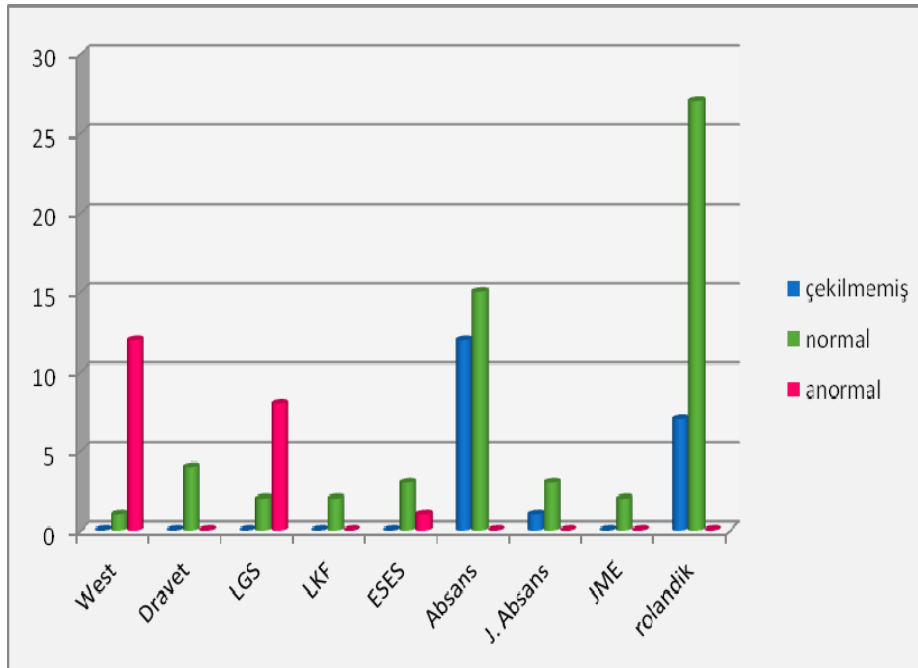


Şekil-3: Tanı gruplarında mental retardasyon, serebral palsi ve mikrosefali görülme sıklığı

Kranial MR görüntülemesi 78 olguda çekilmiş ve bunların 59 (%75) da herhangi bir patoloji saptanmazken 19 (%25) unda değişik patolojiler saptanmıştır. Tablo-7’de ve Şekil-4’de olguların Kranial MR bulguları görülmektedir.

Tablo-7: Olguların Kranial MR bulguları

KR MR bulguları	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
MR çekilmemiş	22	22
Normal	59	59
Kortikal atrofi	11	11
Serebral gelişim kusuru	4	4
Kistik lezyon	2	2
Atrofi ve serebral gelişim kusuru	1	1
Total	100	100



Şekil-4: Tanı gruplarında Kranial MR bulguları

Tanı grupları arasında MRG de anormal bulgu saptama bakımından West sendromu grubunda ($p < 0.001$) ve Lennox -Gestaut sendromu

grubunda ($p < 0.003$) anlamlı fark gözlenmektedir. Diğer tanı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir.

Değerlendirmeye alınan olguların EEG bulgularına bakacak olursak sırasıyla zemin aktivitesi korunmuş santro- temporal epileptik deşarj 36 (%36) olguda, myoklonik epileptiform anomali 20(%20) olguda, epileptiform anomali 15 (%15) olguda, 3 Hz diken yavaş dalga aktivitesi 14 (%14) olguda, hipsaritmi 8 (%8) olguda, 4 (%4) olguda yavaş uykuda devamlı diken dalga statusu, 3(%3) olguda ise disritmik olarak yorumlanmıştır. Tablo-8’de tüm olguların EEG bulguları görülmektedir.

Tablo-8: Olguların EEG bulguları

EEG bulguları	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Zemin aktivitesi korunmuş, santro temporal epileptik deşarj	36	36
Myoklonik epileptiform anomali	20	20
Epileptiform anomali	15	15
3 Hz diken yavaş dalga aktivitesi	14	14
Hipsaritmi	8	8
Yavaş uykuda devamlı diken dalga statusu	4	4
Disritmik	3	3
Total	100	100

Olguların 74 (%74) ünde tekli antiepileptik ilaç ile nöbetler kontrol altına alınmıştır. 26 (%26) olguda ek ilaç kullanımı gerekmiştir. Tablo-9’ da olguların antiepileptik tedavi kullanımı gösterilmektedir.

Tablo-9: Olguların son antiepileptik tedavi dağılımları

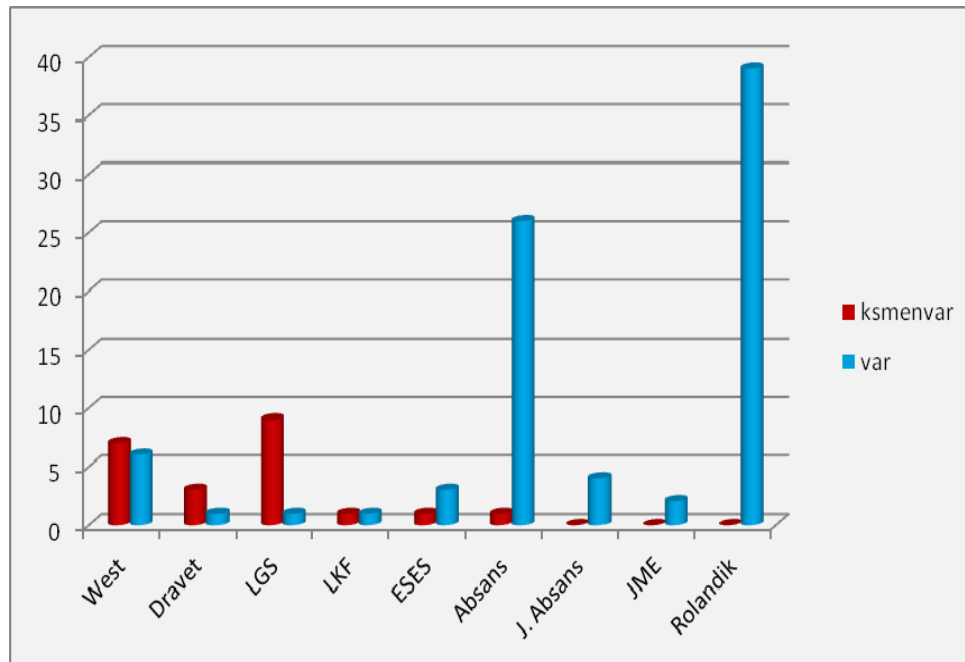
	Tek ilaç kullanan olgu sayısı	Çoklu ilaç kullanan olgu sayısı	Toplam
West Sendromu	10	3	13
Dravet Sendromu	0	4	4
Lennox-Gastaut Sendromu	2	8	10
Landau Kleffner Sendromu	1	1	2
Yavaş Uykuda Diken Dalga Statusu	2	2	4
Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi	21	6	27
Juvevil Absans Epilepsi	2	0	2
Juvenil Myoklonik Epilepsi	4	0	4
Rolandik Epilepsi	32	2	34
Toplam	74	26	100

Bu tedaviler sonucu hastaların 78 (%78) inde tam bir nöbet kontrolü sağlanırken 22 (% 22) sinde kısmen nöbet kontrolü sağlanmıştır.

İlaçların gözlenen yan etkilerine bakıldığında 25 (%25) olguda değişik ilaç yan etkisi görülmüştür. Kilo alma 8 (%8) olguda, saç dökülmesi 5 (%5) olguda, enfeksiyon 5 (% 5) olguda görülmüştür. Tablo-10'de ve şekil-5'de antiepileptik tedavi altında görülen yan etkiler ve bunların görülme sıklığı görülmektedir.

Tablo-10: Antiepileptik tedavi altında nöbet kontrolü ve görülen yan etkiler

Nöbet kontrolü	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Var	78	78
Kismen var	22	22
Yan Etki	Vaka sayısı n (100)	Görülme sıklığı (%)
Yok	75	75
Kilo alma	8	8
Saç Dökülmesi	5	5
Enfeksiyon	5	5
Trombositopeni	3	3
Allerjik deri döküntüleri	1	1
Derin Ven Trombozu	1	1
Tüülenme	1	1
Pankreatit	1	1
Total	100	100



Şekil-5: Tanı gruplarında antiepileptik tedavi altında nöbet kontrolü dağılımı

Prenatal, natal ve postnatal öyküleri, aile öyküleri, nöbet başlangıç yaşları, nöbet klinikleri ve sıklıkları, nörolojik muayeneleri, rutin EEG incelemeleri ve nöbeti tetikleyen faktörler ile hastaların tanısı konmuştur. Gerekli olgularda Kranial MR çekilmiştir. Tablo-11’de olguların tanı dağılımları görülmektedir.

Tablo-11: Olguların tanı ve cinsiyet dağılımları

TANI	CİNSİYET		Total
	Kız	Erkek	
West Sendromu	4	9	13
Dravet Sendromu	0	4	4
Lennox Gastaut Sendromu	1	9	10
Landau Kleffner Sendromu	1	1	2
ESES	3	1	4
Çocukluk Çağı Absans Epilepsi	17	10	27
Juvenil Absans Epilepsi	1	1	2
Juvenil Myoklonik Epilepsi	1	3	4
Rolandik Epilepsi	19	15	34
Total	47	53	100

Hipoksi dokuların yeterince oksijen alamama durumu olarak tanımlanmaktadır. Gelişen tüm bakım ve teknik olanaklara rağmen anne karnında, doğum sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek hipoksi mortalite ve morbidite açısından önemli bir etmendir. Tablo-12’de epileptik sendrom tanısı alan hastalarda tanı gruplarında hipoksi dağılımı görülmektedir.

Tablo-12: Tanı gruplarında hipoksi dağılımları

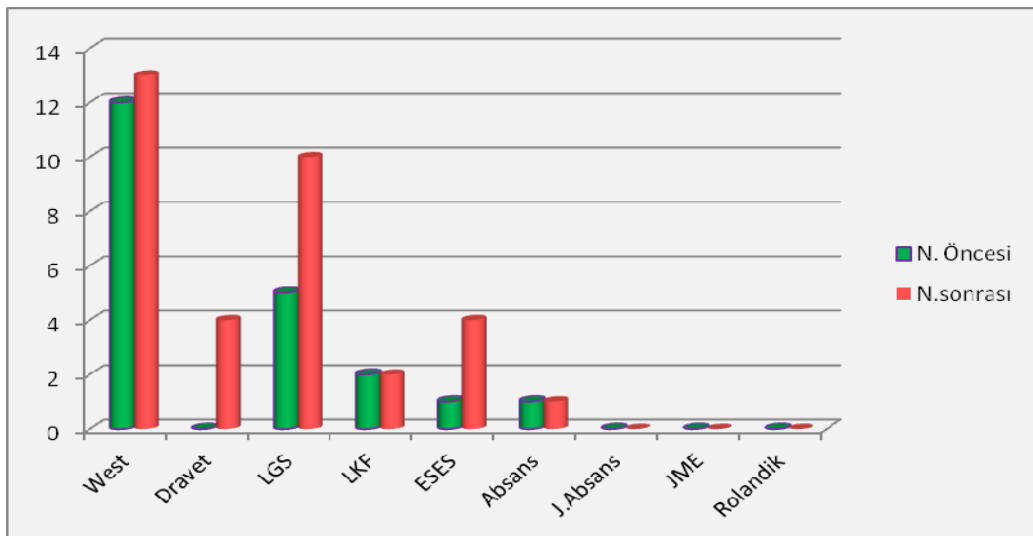
TANI	HİPOKSI	
	Saptanmayan	Saptanan
West Sendromu	5 (%38,5)	8 (%61,5)
Dravet Sendromu	4(% 100)	0(% 0)
Lennox Gastaut Sendromu	4 (% 40)	6 (% 60)
Landau Kleffner Sendromu	2(% 100)	0 (% 0)
ESES	3 (% 75)	1 (% 25)
Çocukluk Çağı Absans Epilepsi	26 (% 96)	1 (% 4)
Juvenil Absans Epilepsi	2 (100)	0 (% 0)
Juvenil Myoklonik Epilepsi	4 (100)	0 (%0)
Rolandik Epilepsi	30 (% 88)	4 (% 12)
Total	80(%80)	20 (%20)

Tanı gruplarında hipoksi görülme dağılımına bakıldığında West sendromu grubunda ($p < 0.001$) ve Lennox-Gestaut sendromu grubunda ($p < 0.004$) anlamlı olarak fazla gözlenmektedir. Diğer tanı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir.

Nöromotor gerilik epileptik sendromlu hastaların prognozunu belirlemede önemli bir gösterge olması nedeniyle önemlidir. Tanı gruplarında nöromotor gerilik dağılımı tablo-13 te ve şekil-6 da gösterilmiştir.

Tablo-13: Tanı gruplarında nöromotor gerilik dağılımı

TANI	Vaka sayısı n (100)	Nöbet öncesi nöromotor gerilik	Nöbet sonrası nöromotor gerilik
West Sendromu	13	12 (%92)	13 (%100)
Dravet Sendromu	4	0 (% 0)	4 (%100)
Lennox-Gastaut Sendromu	10	5 (% 50)	10 (%100)
Landau Kleffner Sendromu	2	2 (%100)	2 (%100)
Yavaş Uykuda Diken Dalga Statusu	4	1 (% 25)	4 (%100)
Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi	27	1 (% 4)	1 (% 4)
Juvevil Absans Epilepsi	2	0 (% 0)	0 (% 0)
Juvenil Myoklonik Epilepsi	4	0 (% 0)	0 (% 0)
Rolandik Epilepsi	34	0 (% 0)	0 (% 0)
Toplam	100	21 (%21)	34 (%34)



Şekil-6: Tanı gruplarında nöbet öncesi ve sonrası nöromotor gerilik dağılımı

Epileptik sendromlu hastaların bir kısmının medikal tedavilerin tüm formlarına dirençli olduğu bilinmektedir. Tanı gruplarımızda nöbet kontrolü tablo-14 te görülmektedir.

Tablo-14: Tanı gruplarında nöbet kontrolü dağılımı

TANI	NÖBET KONTROLÜ		Total
	Var	Kısmen Var	
West Sendromu	6 (% 46)	7 (% 54)	13
Dravet Sendromu	1 (% 25)	3 (% 75)	4
Lennox Gastaut Sendromu	1 (% 10)	9 (% 90)	10
Landau Kleffner Sendromu	1 (% 50)	1 (% 50)	2
ESES	3 (% 75)	1(% 25)	4
Çocukluk Çağı Absans Epilepsi	26 (% 96)	1 (% 4)	27
Juvenil Absans Epilepsi	2 (% 100)	0(%0)	2
Juvenil Myoklonik Epilepsi	4 (%100)	0 (% 0)	4
Rolandik Epilepsi	34 (% 100)	0 (%0)	34
Total	78 (%78)	22(%22)	100

Tanı gruplarında nöbet kontrolü dağılımına bakıldığında nöbet kontrolü açısından olumlu yönde anlamlı fark gözlenen gruplar çocukluk çağı absans epilepsi grubu ($p<0.016$) ve Rolandik epilepsi grubu ($p<0.001$) dur. Olumsuz yönde anlamlı fark gözlenen gruplar ise West sendromu ($p<0.007$), Dravet sendromu ($p<0.032$) ve Lennox Gestaut sendrom grubu ($p<0.001$) dur. Diğer tanı gruplarında nöbet kontrolü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir.

Birçok epileptik sendromda genetik geçiş olduğu ve ailede epilepsi öyküsü olduğu bilinmektedir. Epileptik sendromların genetik geçiş ile ilişkisi hakkında bilgi edinmek amacıyla ailede epilepsi öyküsü incelenmektedir.

Tablo-15'te hastaların ailelerinde epilepsi öyküsünün tanı gruplarında dağılımı görülmektedir

Tablo-15: Tanı gruplarında ailede epilepsi öyküsünün dağılımı

TANI	AİLEDE EPİLEPSİ		Total
	Yok	Var	
West Sendromu	12 (% 92)	1 (%8)	13
Dravet Sendromu	3 (% 75)	1 (% 25)	4
Lennox Gastaut Sendromu	9 (% 90)	1(% 10)	10
Landau Kleffner Sendromu	2(% 100)	0 (% 0)	2
ESES	2 (% 50)	2 (% 50)	4
Çocukluk Çağı Absans Epilepsi	27 (% 100)	0 (% 0)	27
Juvenil Absans Epilepsi	1 (% 50)	1(% 50)	2
Juvenil Myoklonik Epilepsi	4 (% 100)	0 (% 0)	4
Rolandik Epilepsi	23 (% 68)	11 (% 32)*	34
Total	87 (% 87)	13 (% 13)	100

*p 0.008

Tanı gruplarında ailede epilepsi görülme dağılımına bakıldığında West sendromlu hastaların ailelerinin %8 'inde, Dravet sendromlu hastaların ailelerin % 25 inde, Lennox Gastaut sendromlu hastaların ailelerinin % 10 unda, ESES li hastaların ailelerinin % 50 sinde, Juvenil absanslı hastaların ailelerin % 50 sinde, Rolandik epilepsili hastaların ailelerin %32 sinde epilepsi saptandı.

Febril konvulsiyon geçirme toplumda sık görüldüğünden epileptik sendromlu hastalarda daha önceden geçirilmiş febril konvulsiyon öyküsü dikkat çekicidir. Tablo-16 da tanı gruplarında daha önceden geçirilmiş febril konvulsiyon görülme dağılımı görülmektedir.

Tablo-16: Tanı gruplarında daha önceden geçirilmiş febril konvülsiyon görülme dağılımı

TANI	FEBRİL KONVÜLSİYON		Total
	Yok	Var	
West Sendromu	13 (% 100)	0 (% 0)	13
Dravet Sendromu	0 (% 0)	4 (% 100) *	4
Lennox Gastaut Sendromu	8 (% 80)	2 (% 20)	10
Landau Kleffner Sendromu	1 (%50)	1 (%50)	2
ESES	3 (% 75)	1 (% 25)	4
Çocukluk Çağı Absans Epilepsi	23 (% 85)	4 (% 15)	27
Juvenil Absans Epilepsi	2 (% 100)	0 (% 0)	2
Juvenil Myoklonik Epilepsi	4 (% 100)	0 (% 0)	4
Rolandik Epilepsi	33 (% 97)	1 (% 3)	34
Total	87 (% 87)	13 (% 13)	100

*p:< 0.001

Tanı gruplarında daha önceden febril konvülsiyon görülme dağılımına bakıldığında bu Dravet sendromlu vakaların % 100 ünde, Lennox-Gastaut sendromlu hastaların % 20 sinde, Landau-Kleffner sendromlu hastaların % 50 sinde, ESES'li hastaların % 25 inde, çocukluk çağı absans epilepsili hastaların % 15 inde, Rolandik epilepsili hastaların % 3 ünde daha önce febril konvülsiyon geçirme öyküsü vardır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son 20 yılda özellikle çocukluk çağı epileptik sendromlarının tanınması için önemli çaba harcanmaktadır (86). Sendromik yaklaşım, hastaları klinik ve EEG temelinde daha homojen gruplara ayırır (69,87). Hastanın probleminin altında yatan birçok faktör gözden geçirilir ve prognozu belirlemede kullanılır. Örneğin beyin hasarı, zekâ geriliği, anormal EEG, zemin aktivitesi düzensizliği veya atipik diken dalga boşalimleri daha kötü prognozu gösterir (88). Sendromik yaklaşımda tipik vakalar kolaylıkla tanı alabilir ve prognoz hakkında doğru bilgi verebilir. Eksik olan yanı tüm hastaların sınıflandırılmamasıdır.

Epileptik Sendromlarda Etyoloji ve İnsidans

Epileptik sendrom insidansı ile ilişkin olarak literatürde çok az çalışma vardır. Araştırma yöntemlerinin uygulanmasının güç ve fazla zaman alıcı olması, çok sayıda eğitilmiş araştırmacı ve iyi bir örgütlenme gereksinimi gösterdiğinden; insidans çalışmaları genel olarak batı kaynaklıdır. Bildirilen çalışmalarda, farklı araştırma yöntemlerinin kullanılmasına ya da çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyo-demografik farklılıklara bağlı olarak değişik insidans hızları verilmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve anormal doğum oranları yüksektir. Süt çocukluğu dönemi ve erken çocukluk döneminde menenjit, tüberküloz, kafa travması da yaygındır. Bu durumun çocuk popülasyonunda entelektüel bozukluğa yol açması ve sekonder (semptomatik) epilepsi insidansını arttırması beklenir. Süt çocuğu döneminde görülen West sendromunun insidansı çeşitli serilerde %0.25 ve %0.42 arasındadır (89) ve 14 yaşına kadar olan kümülatif insidans Finlandiya'lıların yaptığı bir çalışmada %0.6 olarak bildirilmiştir (90). Trevathan ve ark. 'nın (91) çalışmasında, West sendromunun kümülatif insidansı 10000 canlı doğumda 2.9 ve yaşa bağlı prevalans, 10 yaş altı çocuklarda 10000 de 2

bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da altı aylık süre içerisinde 100 epileptik sendromlu hastanın 13 tanesi West Sendromu tanısı almış olup altı aylık süre içerisinde sendromlu gruba alınan olguların % 13'ünü oluşturmaktadır. Bu olguların 10 tanesinde serebral palsi bulguları, 3 tanesinde de orta ve ağır derecede mental retardasyon mevcuttu. Bu gruptaki olguların öykülerine bakıldığında 3 olgunun prematür doğduğu, 2 olgunun miadında ancak düşük apgar skoru ile doğduğu, 3 olguda operasyon gerektirmeyen konjenital kalp hastalığının olduğu, 1 olguda da konjenital hipotroidi olduğu saptandı. West sendromu tanısı alan olguların etyolojisinde hipoksi diğer nedenlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Sendromik gruptaki West sendromlu olgu sayımızın yüksekliğinin nedeni bu sendromun sık görülmesinden ve ayrıca tüm dünyada olduğu gibi son dönemde gelişen yenidoğan yoğun bakımı ile yaşatılan prematür, düşük doğum ağırlıklı ve düşük apgarlı olguların sayısının artışıdır.

Süt çocuğu döneminin bir diğer epileptik sendromu Dravet Sendromunun toplumdaki sıklığı bilinmemektedir. Hurst (92) 1/ 20.000-40,000 gibi bir insidans ileriye sürmüştür, ancak bu oran farklı tanı kriterlerinin kullanılması ve araştırılan topluma göre değişebilmektedir. Büyük bir olasılıkla bu sendroma sahip vakaların büyük çoğunluğuna tanı konulamamaktadır. Tüm dünyada hastalık hakkında hekimlerin bilgisinin artmasına bağlı olarak son yıllarda Dravet Sendromu tanısı alan olgu sayısı da artmıştır. Teodoro Dura ve ark. 'nın (93) İspanyada 2002- 2005 yılları arasında yaptığı çalışmada 3 olgu Dravet Sendromu tanısı alırken, Fransada 2008 yılında 333 olgu (94) , Japonya da 2009 yılında 31 olgu (95), 2010 yılında ülkemizde Dr. Çalışkan ve ark. (96) 9 olgu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da altı aylık süre içerisinde 100 epileptik sendromlu olgudan 4 (%4) tanesi Dravet Sendromu olarak tespit edildi. Gerçekten de çocuk nöroloji polikliniğimizde tanı alan tüm Dravet Sendromlu olgulara bakıldığında bunların çoğunun son birkaç yıldır tanı alan olgular olduğu görülmektedir.

Erken çocukluk çağı epileptik sendromları; Lennox-Gastaut sendromu, Landau-Kleffner sendromu, yavaş uykuda diken dalga statusu bu dönemin diğer sendromlarına kıyasla daha nadir görülürler. LGS' nun

sıklığının çocukluk çağı epilepsilerinin % 1 ile % 10'u arasında olduğu tahmin edilmektedir (97). Bunların % 1 şeklinde bildirilen oran muhtemelen gerçeğe daha yakındır ancak bunun yanı sıra dirençli hastalarla uğraşan epilepsi merkezlerinde yüksek insidans gözlenmektedir. Toplum içindeki gerçek insidans başvuran hastaların seçimi ve kullanılan farklı tanımlamalar nedeniyle tam bilinmemektedir. LGS 'nin mental retarde çocuklardaki prevalansı 1000'de 0.06 olarak bildirilmiştir (98). Kurumlarda bulunan mental retarde hastalardaki LGS yüzdesi ise % 16,3 kadar yüksek olabilir (99). Avrupada LGS epidemiyolojik toplum bazlı çalışmalarda yıllık insidansı yaklaşık olarak 2/ 100.000 olduğu USA 'da canlı doğumlarda 0.26/ 1000 doğum insidansı ile birlikte rapor edilmiştir (100). 2003 yılında İstanbul Üniversitesinde Dr. Çalışkan ve ark. 'nın (101) yaptığı bir çalışmada 6 olgu LGS tanısı alırken, 2010 yılında İspanya 'da 50 farklı hastane kaynaklı çalışmada 331 olgunun LGS tanısı aldığı rapor edilmiştir (102). Kendi çalışmamızda ise altı aylık süre içerisinde 100 epileptik sendromlu olgunun 10 tanesi Lennox Gastaut sendromu tanısı almıştır.

Landau-Kleffner sendromu ile ilgili son 32 yılda en az 248 yayın sunulmuş olup (103) bu sendromun tanısında giderek artış gözlenmektedir (104). Yaptığımız çalışmada altı aylık süre içerisinde 100 epileptik sendromlu olgunun 2 tanesi Landau-Kleffner sendromu tanısı almıştır.

ESES insidansı İspanyada 2002-2005 yılları arasında yapılan çalışmada % 0,5 olarak rapor edilmiştir (105). Bu sendromun tanısının konulabilmesi için gerekli olan uykuda EEG kaydı yapılmadığı takdirde bu tablonun gözden kaçması kaçınılmazdır. Bizim çalışmamızda altı aylık süre içerisinde 100 epileptik sendromlu olgunun 4 tanesi ESES sendromu tanısı almıştır.

Rolandik epilepsi çocukluktaki parsiyel motor epilepsilerin en sık görülen tipi olup 15 yaşından önce başlayan epilepsilerin % 16 sını (106) , 5-14 yaş arasında ortaya çıkan nöbetlerin % 24 'ünü (107) oluşturmaktadır. Rolandik epilepsinin çocuklarda insidansı 100.000'de 21 olarak tahmin edilmektedir. Özelleşmiş epilepsi merkezlerinde, Rolandik epilepsi idyopatik parsiyel epilepsilerin %62 ile %67' sini oluşturmaktadır (108). Deonna ve ark. (109) muhtemelen daha az önyargının olduğu seride Rolandik epilepsi sıklığı

% 36 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda literatür bilgisi ile uyumlu olarak 100 epileptik sendromlu olgunun 34 tanesi Rolandik epilepsi tanısı aldı. Rolandik epilepsi kendi grubumuzda en sık görülen epileptik sendromdur.

Absans epilepsilerinin epidemiyolojisi iyi bilinmemektedir. Burada olguların belirlenmesi, tanımlanması ve seçimiyle ilgili problemler söz konusudur. Çocukluk çağı absans epilepsi insidansı 100,000 de 0,7-4,6 arasındadır(110). Granieri ve ark. (111) İtalya'da bu oranın 100,000'de 1,9 olduğunu, Hauser ve ark. (112) Minnesota'da yıllık oranın 100,000 de 1,3 ve Fransa'da insidansın 100,000 de 1,4 olduğunu bildirmişlerdir. Juvenil myoklonik epilepsi insidansı ise çocukluk çağı absans epilepsi insidansından daha azdır ve %0,4-0,9 olarak bildirilmiştir (113-114). Bizim çalışmamızda 100 epileptik sendromlu olgunun 27 tanesi çocukluk çağı absans epilepsisi, 4 tanesi JME ve 2 tanesi Juvenil absans epilepsi tanısı almıştır.

Farklı popülasyonlarda predispozan faktörlerin değişkenliği gibi hastalığı belirleyen parametreler arası eşitsizlikten dolayı farklı popülasyonlardaki gerçek insidans bilinmemektedir. Bu dikkatli olgu değerlendirmeleri ve çocuk nörologları tarafından doğrulanmış ileriye yönelik toplanmış veriler ile tam olarak çocukluk çağı epileptik sendromların yükünü tahmin edebilmeyi planlıyoruz.

Epileptik Sendromlarda Aile Öyküsü ve Genetik Geçiş

Epilepsinin ailesel olarak yoğunlaştığı gözlemleri, yüzyıllardan beri genetik faktörlerin epilepsi etyolojisinde önemli bir rolünün olabileceğinden şüphe ettirmiştir. Yakın zamanda epileptik sendromlara göre hastalığın sonuçlarının ve genetik risklerinin belirlenmesine yönelik ve epileptik sendromlarının tahmin gücünü artırması umulan çabalar olmuştur. Ancak, ailelerdeki dışavurumun farklılıkları, olası genetik heterojenite ve şiddetteki değişiklikler gibi bazı kontrol edilemeyen etmenler, tahmin yapmayı güçleştirmektedir. Yine de çalışmalar sonucunda elde edilen hatırı sayılır düzeyde kanıt epileptogenezde genetik etmenlerin güçlü rolü olduğunu düşündürmektedir.

West sendromuna baktığımızda West sendromunda aile öyküsü sık değildir, olguların %4 'ünde West sendromu bulunmuştur (32). Olguların % 6-17 'sinde ise herhangi bir tip epilepsi nöbetinin aile öyküsü bulunmuştur (115) ; bu oran yaşamın ilk yılında başlayan diğer epilepsi türlerine göre düşük bir rakamdır (116). Ancak, Matsumoto ve ark. (117) kriptojenik olguların % 40'ında, perinatal gruptaki hastaların ise % 9,3 ünde ailede epilepsi öyküsü pozitif bulunmuştur. West sendromunun ailesel olanları olasılıkla çeşitli genetik bozuklukları temsil eder. Bu tür bozukluklardan bazıları lökodistrofi (118), tuberoskleroz (119), X 'e bağlı mental retardasyon tablosudur (120). Diğer genetik bozukluklar enderdir ve bunların kalıtım özelliği ya resesif geçişli (121) ya da belirlenmemiştir (122). Bizim çalışmamızda literatür bilgisi ile uyumlu olarak West sendromlu olgularımızın % 8 'inde ailede epilepsi öyküsü alındı.

Dravet sendromunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çoğunlukla ailede epilepsi ya da nöbet öyküsü bulunmaktadır. Bu oran % 25 'den (38) % 57 'ye (123) kadar değişebilmekle birlikte, ortalama olarak yaklaşık % 50 (124) olarak saptanmıştır. İkizlerden monozigot çiftlerin etkilendiği (38) ve kardeşlerde benzer sendromların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da literatür bilgisi ile uyumlu olarak Dravet sendromlu vakaların % 25 'inde ailesinde epilepsi öyküsü alındı. Claes ve ark. (41) yedi çocukta, kromozom 2q üzerinde, sodyum kanalı SCN1A'nın alt ünitesini kodlayan genlerde bulmuşlardır. Farklı serilerde oldukça değişik oranlarda bulunması nedeniyle Dravet sendromlu olgularda SCN1A kanal mutasyonun sıklığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Japon grubunda %77-82 sıklığında mutasyon bulunmuştur (124). Türkiyede 2010 yılında Dr. Çalışkan ve ark. (96) 13 vakada SCN1A kanal mutasyonun görülme sıklığını % 46 olarak saptamıştır.

LGS ' deki etyoloji ise değişkendir. Genelde beyin hasarı en önemli rol oynar, genetik faktörler ise daha az önem taşır. Ancak aile öyküsünde epilepsi varlığının sıklığı % 2,5 ile % 47,8 arasında değişmektedir (125). Bu büyük farklılık olasılıkla kullanılan farklı tanı kriterleri nedeniyle ortaya çıkabilir. LGS vakalarımızın % 10 'unda ailesel epilepsi öyküsü alındı.

ESES'li olguların % 20 ile 30'unda gösterilmiş beyin patolojisi olduğunu bildirmişler, ailede epilepsi veya febril nöbet açısından düşük oranda pozitif bilgi bulunmuştur; hastaların % 3'ünde ailede epilepsi öyküsü saptanmıştır. Hastalıktan etkilenen bir çift monozigot ikiz de kaydedilmiştir (51). Yaptığımız çalışmada ESES 'li olgularımızın % 50 'sinde ailesel epilepsi öyküsü alındı.

Çoğu epileptik sendrom gibi JME, ÇAE ve JAE multifaktoriyel hastalıklardır (126). İlk olarak 1961'de Metrakos ve ark. (127) absans epilepsisinin karakteristik EEG bulgusu olan 3Hz'lik diken dalga paterninin otozomal dominant bir genle kalıtıldığını ileri sürmüşlerdir. Çocukluk çağı absans epilepsinin nedenleri arasında genetik faktörlerin büyük önem taşıdığı düşünülmektedir. Aile çalışmaları, birinci derece akrabalarda nöbetlerin veya EEG'de paroksizmal anomalilerin insidansının % 15-44 arasında olduğunu göstermektedir (128). İkinci tipik absans epilepsi olgusunun hastanın kardeşinde, ebeveynlerinden birinde görülmesi ender değildir (129). Ancak hastaların akrabalarında diğer epilepsi formlarının bulunması tipik absans epilepsinin görülmesinden daha sıktır. İkiz çalışmalarında (130) tek yumurta ikizlerinde tipik absans nöbetlerinin konkordansı % 75, EEG anomalilerinin ki % 84 olarak bulunulmuştur; buna karşın çift yumurta ikizlerinde konkordans saptanmamıştır. Birçok araştırmacı (131) baskın bir kalıtım şeklinin olduğunu savunmuşlardır ama polijenik kalıtım daha olası gibi görünmektedir (40). Bazı olgularda 8q24, 15q14 ve 6p 'de dahil olmak üzere birçok lokusta tipik absans bağlantısı bulunmuştur. Juvenil myoklonik epilepsili olguların % 17-65 'inde ailesinde epilepsi öyküsü bildirilmiştir. (79). Bizim çalışmamızda çocukluk çağı absans epilepsi'li ve JME 'li olguların ailelerinde epilepsi öyküsü alınmazken, Juvenil absanslı grupta bir olguda aile öyküsü vardı. JME, ÇAE ve JAE'li hastaların ailelerinin dalma gibi şikâyetlerinin farkedilememesine ve nadir olan GTK nöbetlerin hatırlanmamasına bağlı olarak tanı ve tedavi almamış olabilecekleri düşünüldü.

Otozomal dominant geçişi öngörülen, Rolandik epilepsi tanısı alan çocukların yakın akrabalarında epilepsi sıklığı, normal kontrollere göre daha yüksek bulunulmuştur (132, 133). Yapılan başka bir çalışmada ailede epilepsi öyküsü % 18-36 arasında bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda da literatür

bilgisi ile uyumlu olarak Rolandik Epilepsi grubunda 11 olguda (% 32) ailede epilepsi öyküsü alındı.

Epileptik Sendromlarda Görüntüleme Bulguları

Epileptik sendromda altta yatan etyolojiyi aydınlatmak çok önemlidir. Serebral korteks malformasyonları ilaca dirençli çocukluk çağı epileptik sendromlarının en azından %40'ından sorumludur (135). Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), ve Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), günümüzde, özellikle ilaç tedavisine dirençli epilepsiler başta olmak üzere, epilepsinin araştırılmasında başvurulan bir yöntemdir. Anormal gelişim gösteren, fiziksel incelemelerinde anormal bulguları olan veya semptomatik nöbet sergileyen çocuklarda kranial görüntülemenin yapılması önerilirken idyopatik epilepsili hastalara rutin uygulanması tavsiye edilmemektedir (136).

MRG, epileptijonik lezyonların anatomik olarak tanımda ve EEG'de tespit edilen elektrofizyolojik bir anomalite bölgesi içinde uzanan kortikal bozuklukları görüntüleyerek tahmin edilen epileptijonik zonu tanımlamada önemli role sahiptir (137). Pratik anlamda BBT'nin, MRG' nin olduğu bir yerde epilepsinin araştırılmasında hemen hemen hiç bir role sahip olmadığı, ancak acil durumlarda, subaraknoid hemorajinin veya kalsifiye olmuş lezyonların (tuberoskleroz gibi) gösterilebilmesinde kullanılabileceği görüşü yaygındır. Buna karşın MRG, düşük dereceli tümörler, ekstraaksiyel menenjiomlar, kavernöz malformasyonlar, beyin sapı ve posterior fossa lezyonları, diğer vasküler malformasyonlar, displaziler ve migrasyon anomalileri, apselerin erken fazları, akut aşamada iskemik inme, beyaz cevher hastalıkları ve meziyal temporal sklerozun gösterilmesinde BBT' den daha üstündür (138).

Çalışmamızda 100 epileptik sendromlu olgunun 22' sine tanı aşamasında Kranial MR çekilmemişti. Bu olgular çocukluk çağı absans epilepsi ve Rolandik epilepsi tanılı olgulardır. Görüntüleme yapılan olguların 18 'inde (%23) MRG' de anormal bulgu saptandı. Tanı grupları arasında MRG de anormal bulgu saptama bakımından West sendromu grubunda (p <0.001) ve Lennox-Gestaut sendromu grubunda (p<0.003) anlamlı fark gözlemlendi (tablo-7, şekil-3). Çalışkan ve ark.(139) West sendromlu hastalarla

2008'de yaptığı çalışmada da % 85 oranında Kranial MR'da anormal bulgu saptandığı bildirilmektedir. Goldsmith ve ark.'nın (100) yaptığı çalışmada LGS'lı olguların % 50 sinde bizim bulgularımıza benzer olarak Kranial MR'da anormal bulgu saptanmıştı.

Genel olarak bakıldığında olgularda en sık olarak tespit ettiğimiz anormal Kranial MR bulgusu kortikal atrofi (% 11) idi. 4 olguda serebral gelişim kusuru, 1 olguda atrofi ve serebral gelişim kusuru, 2 olguda kistik ensefalomalomalazi saptandı. Gulati ve ark. (94), 170 epileptik çocuk hastanın kranial MR sonuçları sırası ile tüberkülom, nörosistiserkoz, menenjit ve kortikal atrofi olarak sınıflandırmıştır. Çocukluk çağı epilepsilerinde MRG ile ilgili Türkiye de yapılan bir çalışmada sonuçlarında % 38 normal, % 16 serebral ve/veya serebellar atrofi, % 12 meziyal temporal skleroz, % 10 beyaz cevher lezyonları, % 10 intrakraniyal kitle, % 6 infarkt ve % 8 oranında hidrosefali, mikrosefali, şizensefali ve lokal kortikal kalsifikasyon olarak bildirilmektedir (140).

Çeşitli serilerde epileptik hastalarda yapılan MRG sonuçlarının oranları, popülasyonlar arasındaki sosyoekonomik, teknik ve hasta gruplarının farklılıklarından dolayı değişiklik gösterebilmektedir.

Epileptik Sendromlarda Prognoz

Epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda nöbetler uygun medikal tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Çalışmalar epilepsili hastaların %20-30'unun medikal tedavilerin tüm formlarına dirençli olduğunu göstermiştir. Direnç kriterleri üzerine herhangi bir ortak karar verilmemiştir. Buna rağmen uygun antiepileptik ilacın yeterli ve uygun zaman diliminde kullanılmasına rağmen epileptik nöbetlerin tekrarlaması şeklinde tanımlanmıştır. Son olarak kabul gören tarife göre dirençli epilepsi, en az iki antiepileptik ilacın uygun dozda ve aralıkta en az 6 ay kullanılmasına rağmen ayda bir ya da daha fazla epileptik nöbetin olması şeklinde açıklanmıştır (141). Epileptik nöbeti olan olguların prognozu büyük ölçüde nöbetlerden sorumlu epileptik sendromun tipine bağlıdır. Yaptığımız çalışmada değişik epileptik sendromu olan 22 olguda (% 22) antiepileptiklere direnç saptandı ve bu vakalarda nöbet

kontrolü kısmen sağlanabildi. Sendrom bazında baktığımızda West sendromlu olgularda %54, Dravet sendromlu olgularda % 75, LGS'da % 90, Landau-Kleffner sendromlu olgularda % 50, ESES'de %100, çocukluk çağı absans epilepsili olgularda %4 oranında antiepileptiklere direnç izlendi. Rolandik epilepsili, Juvenil absans epilepsili ve juvenil myoklonik epilepsili tüm olgularda antiepileptik tedavi ile nöbet kontrolü sağlandı.

Tedavideki başarı sadece nöbet kontrolü ile değil bilişsel, davranışsal, psikolojik ve eğitsel tüm sorunları beraber değerlendirebilmektir. Epileptik sendromlu çocuklar konuşma, öğrenme ve dikkat eksikliği gibi nöropsikolojik sorunlar açısından risk altındadır. Bu nedenle epileptik sendrom ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki son yıllarda araştırmacıların üzerinde ciddiyetle çalıştığı bir konu niteliğindedir.

Mental gerilik yaygınlığı normal toplumda %1 iken, epilepsi hastalarında %20–30 oranında olduğu bildirilmiştir (142). Bizim çalışmamızda öyküye bakarak nöbet öncesi nöromotor gerilik 21 olgu (%21) da saptanırken epilepsinin şiddeti ile birlikte nöromotor gerilik sıklığında (%34) artış gözlenmiştir. 2008'de Behçet Uz, çocuk nöroloji bölümünde yapılan bir çalışmada antiepileptiğe dirençli 24 hastanın % 83' ünde mental gerilik olduğu bildirilmektedir (143). Bazı epileptik sendromların, hastalığın doğası gereği zihinsel yıkıma yol açtığı sıklıkla vurgulanmaktadır. Erken başlangıçlı epileptik sendromlarda görülen mental geriliğin geç başlangıçlı olgulara göre daha şiddetli olduğu da saptanmıştır (144). İdyopatik infantil spazmlar, uzamış statusla giden süt çocukluğu dönem nöbetleri, erken çocukluğun ilerleyici olmayan ensefalopatilerinde gelişim normal başlar, fakat ardından durur veya alt düzeyde seyredir. Nöbetlerin kontrol altına alınmadığı epileptik ensefalopati sendromlarında zihinsel yıkım gelişir (örn. Lennox-Gastaut sendromu). Bizim çalışmamızda da antiepileptiklere dirençli, zihinsel yıkım ile giden West sendromlu 13 hasta (%100), Dravet sendromlu 4 (% 100) ve LGS' lu 10 (%100) hastada mental gerilik gözlemlendi. ESES' li tüm olgularda da hastalığın doğası gereği değişik derecelerde mental gerilik mevcuttu. Çocukluk çağı absans epilepsisinde 1(%4) olguda hafif derecede mental gerilik saptandı. Mental yıkımın olmadığı Juvenil absans epilepsisi,


Juvenil Myoklonik Epilepsi ve Rolandik Epilepsi grubunda mental gerilik saptanmadı.

Çocuklarda antiepileptik ilaç tedavisinin ana amacı yaşam kalitesini artırmak ve yan etkiler olmaksızın tam nöbet kontrolü sağlamaktır. Dirençli epilepsilerde hastaların klinik durumları ve ilaç kan düzeyleri yakından izlenerek değişik kombinasyonlar denenebilir. Tek ilaç etkili değilse ikinci ilacı eklemek yerine etkili olabilecek bir başka ilacı denemek gerekir. İkinci ilaç etkili olunca ilk ilaç azaltılarak kesilir. İlk ilaç 6-8 haftada azaltılarak kesilmeli ve ilaç kesimine de ikinci başlanan ilacın etkili düzeye çıkması ile başlanmalıdır (141). Epileptik çocukların %25'ten fazlasında antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetler görülmekte veya ilacın tolere edilemeyen yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda uygun antiepileptik ilaç seçimi kolay değildir. Çünkü farklı epilepsi tiplerinin ilaca yanıtı da farklı olabilmekte, çocuklarda mental gerilik, davranış bozuklukları gibi eşlik eden durumlar antiepileptik ilaç seçimini etkileyebilmektedir. Çalışmamızın sonunda hastalarımızın almakta olduğu tedavilere baktığımızda 72 hastanın (%72) Na valporat, 15 hastanın (%15) karbamazepin, 16 hastanın (%16) fenobarbital, 3 hastanın (%3) fenitoin aldığı; topomax, lamotrijin, etosüksimid, barbitüratların da 2. ve 3.antiepileptik ilaç olarak tedaviye eklendiği görülmüştür. Özetle hastaların 26 tanesine (%26) ikili veya daha fazla antiepileptik tedaviye devam etmek zorunda kalmıştır.

SONUÇ

Epileptik sendrom tedavisine en uygun yaklaşımları geliştirmek, tedavi stratejilerinin etkinliğini değerlendirmek ve daha da önemlisi epileptik sendrom gelişimini önleyecek yöntemlerini belirlemek; epileptik sendrom sıklığı, doğal gidişi ve nedenleri konusunda geçerli ve güvenilir bilgilere gereksinim vardır. Bu konuda daha çok çalışma yapılmalıdır.

EK-1: Onam Formu

	Ü-ŞK ARAŞTIRMA ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU		
	Dok.Kodu : FR-HYH-20	İlk Yay.Tarihi : 04 Ocak 2011	Sayfa 1/4
	Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sayın

Sizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD: Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda yürütülen "Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji Bilim Dalına Başvuran Epileptik Hastalar Arasında Epileptik Sendrom Tanılı Hastaların Sıklığının Ve Özelliklerinin Belirlenmesi " başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Prof. Dr. Mehmet Sait Okan

Araştırmanın Amacı:

Çocukluk çağında görülen epileptik sendrom sıklığı, türü ve özellikleri konusunda bilgi birikimini arttırmak

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Çocuğun sistemik ve nörolojik muayeneleri yapılacaktır. Şikâyetlere yönelik rutinde yapılan araştırma tetkiklerinden ayrı bir tetkik yapılmayacaktır. Söz konusu bu tetkikler; hemogram, biyokimya, TFT, kan aminoasitleri, kan gazı, EEG, Denver, Kranial MRG' dir.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD: Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Dr. Aysel Zengin

Araştırmanın Süresi: 6 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 100

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Çocukluk çağında görülen epileptik sendrom sıklığı, türü ve özellikleri konusunda bilgi birikiminin artırılmasına katkınız olacaktır.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

Getirebileceği ek risk ve rahatsızlık yoktur.

Masraflar:

Masraflar: Yoktur.

İletişim Kurulacak Kişi(ler): Dr. Aysel Zengin Tel: 02242950518

Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] yukarıdaki metni okudum. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini anladım.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine ve,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgiler bilimsel yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa ölkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../..../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../..../.....

Bu çalışma U.Ü. Tıp Fakóltesi "Tıbbi Araştırma Etik Kurulu" tarafından onaylanmıştır.

Onay Tarihi: 08.02.2011

Onay No: 2011-4/12

EK-2: Kısaltmalar

EME: Erken Myoklonik Ensefalopati

LGS: Lennox-Gastaut Sendromu

ESES: Yavaş uykuda diken dalga statusu

CCA: Çocukluk çağı absans epilepsisi

JAE: Juvenil absans epilepsisi

JME: Juvenil myoklonik epilepsi

GTK: Jeneralize tonik klonik konvülsiyon

N. konvülsiyon: Neonatal konvülsiyon

KKH: Konjenital kalp hastalığı

CP: Serebral palsi

EEG: Elektroensefalogram

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

MRG: Magnetic Rezonans Görüntüleme

KAYNAKLAR

1. Tahrp BR. One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987; 28: 36–45.
2. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499–524.
3. Menkes HJ, Sarnat BH, Maria LB. Child Neurology. In: Sankar R (ed). *Paroxysmal Disorders*. 7th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 857-940.
4. Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K (eds). *Epilepsy in children*. 2nd edition. London: Arnold; 2004. 21–5.
5. Okan MS, Eralp Ö. The prevalence of Neurological Disorders among Children in Gemlik. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1995; 37: 597-603.
6. Holmes GL. Electroencephalographic and neuroradiologic evaluation of children with epilepsy. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 395–420.
7. Wada JA, Sino M. Classification of seizures and Epilepsies. In: Wada JA, Ellingson RJ (Eds). *Clinical neurophysiology of Epilepsy*. 1st edition. Netherlands: J Child Neurol; 1990. 3–36.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
10. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796–803.
11. Steinlein OK. New insights into the molecular mechanism underlying idiopathic generalized epilepsies. *Clinical genetics* 1998; 54: 169-75.
12. Hopkins A, Shorvon S. Definitions and epidemiology of epilepsy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (eds). *Epilepsy*. 2nd edition. London: Chapman and Hall Medical; 1995. 1-11.
13. Morrell MJ. Differential diagnosis of seizures. In: Devinsky O. W.B. (ed). *Epilepsy: Diagnosis and treatment, Neurologic Clinics*. 1st edition. Philadelphia: Saunders Company; 1993. 737- 54.
14. Steinlein OK. Idiopathic epilepsies with a monogenic mode of inheritance. *Epilepsia*. 1999; 40: 9- 11.
15. Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. *Curent opinion in genetics and development*. 2000; 10: 286- 91.
16. Fang PC, Chen YJ, Lee IC. Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2008; 30: 527-32.
17. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. *Epilepsia*. 1996; 37: 14-27.
18. Donat JF. The age-dependent epileptic encephalopathies. *J Child Neurol* 1992; 7: 7-21.

19. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev* 1987; 9: 371-6.
20. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7: 380-408.
21. Hyland K, Arnold LA. Value of lumbar puncture in the diagnosis of infantile epilepsy and folinic acid-responsive seizures. *J Child Neurol* 2002; 17: 348-55.
22. Aicardi J. Infantile Spasms and Related Syndromes. In: Aicardi J(ed). *Epilepsy in Children*, 3 nd edition. New York: A Wolters Kluwer Company; 2004. 14-38.
23. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (Infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiology* 2003; 20: 408-25.
24. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, N Schor (eds). *Swaiman's Pediatric Neurology*. 5 th edition. USA: Elsevier Health Sciences; 2011.
25. Anandam R. Clinical and electroencephalographic study of infantile spasms. *Indian J Pediatr* 1983; 50: 515-8.
26. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system. In: Kellaway P, Noebels JL (eds). *Problems and concepts in developmental neurophysiology*. 1st edition. Baltimore: Johns Hopkins Universty Press; 1989; 131-47.
27. Frost JD Jr, Hrachovy RA (eds). *Infantile spasms*. 1st edition. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003.
28. Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasm morbidity. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37; 232-8.
29. Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M, Tonguç E. Neuroradiologic aspects of West Syndrome. *Pediatr Neurol*. 1998; 19; 211-6.
30. Singer WD, Haller JS, Suiivan LR, Wolpert S, Mills C, Rabe EF. The value of neuroradiology in infantile spasms. *J Pediatr* 1982; 2; 47-50.
31. Pavone L, Mollica F, Incorpora G. Infantile spasms syndrome in monozygotic twins. *Arch Dis Child* 1980; 55; 870-2.
32. Sugai K, Fukuyama Y, Yasuda K, et al. Clinical and pedigree study on familial cases of West syndrome in Japan. *Brain Dev* 2001; 23; 558-64.
33. Apak S. *Pediatric Epileptoloji ve Antikonvülzif İlaç Tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul: Sanal Matbaacılık; 1986.
34. Low NL. Infantile spasms with mental retardation. Treatment with cortisone and adrenocorticotropin. *Pediatrics* 1958; 22; 1165-9.
35. Chugani HT, Shields WD, Shewrnon DA et al. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27; 406-13.
36. Mukaddes MN, Kılınçaslan A, Küçükyazıcı G, Sevketoglu T, Tuncer S. Autism in visually impaired individuals. *Psyc Clin Neurosci* 2007; 61; 39-44.
37. Bildt A, Sytema S, Ketelaars C, Kraijer D, Volkmar F, Minderaa R. Measuring pervasive developmental disorders in children and adolescents with mental retardation: a comparison of two screening instruments used in a

- study of the total mentally retarded population from a designated area. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 595-605.
38. Dravet C, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd edition. London/Paris: John Libbey; 1992. 75-88.
39. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd edition. London/Paris: John Libbey; 2002. 81-103.
40. Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998; 29: 229-38.
41. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium channel gene SCNA1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-32.
42. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29: 147-54.
43. Perez J, Chiron C, Musial C, et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1618-26.
44. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000; 22: 56-59.
44. Dulac O, N'Guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 7-17.
45. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Kobayashi K. Lennox-Gastaut syndrome: a new vista. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 49: 179-83.
46. Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-7.
47. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd edition. London/Paris: John Libbey; 1992. 231- 43.
48. Rapin I, Mattis S, Rowan AJ, et al. Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 197-207.
49. Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991; 3: 288-98.
50. Gross-Sebeck G. Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 1995; 26: 45-50.
51. Bureau M. Outstanding cases of ESES and LKS: Analysis of the data sheets provided to the participants. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al (eds). *Continuous spikes and waves during slow sleep: Electrical status epilepticus during slow sleep*. 1st edition. London: John Libby; 1995. 17-26.
52. McVicar KA, Shinnar S. Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 144-9.

53. Ma CK, Chan KY. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. *Brain Dev* 2003; 25: 390-5.
54. Bouma PA, Vovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: A meta-analysis. *Neurology* 1997; 48: 430-7.
54. Aicardi J. Atypical semeiology of rolandic epilepsy in some related syndromes. *Epileptic Disord* 2000; 1: 5-9.
55. Peters JM, Camfield CS, Camfield PR. Population study of benign rolandic epilepsy: is treatment needed? *Neurology* 2001; 57: 537-9.
56. Neubauer BA, Hahn A, Stephani U, Doose H. Clinical spectrum and genetics of Rolandic epilepsy. *Adv Neurol* 2002; 89: 475-9.
57. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, et al. Benign focal epilepsy of childhood. In: Lüders H, Lesser RP (eds). *Epilepsy: electroclinical syndromes*. 1st edition. Berlin: Springer; 1987. 303-46.
58. Dai AI, Weinstock A. Postictal paresis in children with benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2005; 20: 834-6.
59. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R et. al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1071-9.
60. Sheerani M, Ali S, Khealani B, Hassan A, Punjwani H. Dipole in benign rolandic epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005; 15: 828-9.
61. Loiseau P, Duche B. Benign rolandic epilepsy. *Advances in Neurology* 1992; 57: 411-7.
62. Berroya AM, Bleasel AF, Stevermuer TL, Lawson J, Bye AM. Spike morphology, location, and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *J Child Neurol* 2005; 20: 188-94.
63. Tavares S, Almeida RM, Figueiroa SM, Temudo T. Rolandic epilepsy. An analysis of the clinical and electrophysiological characteristics, treatment and prognosis in 87 patients. *Rev Neurol* 2005; 41: 327-30.
64. Appleton RE, Panayiotopoulos CP, Acomb BA. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 1312-6.
65. Giannakodimos, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video – EEG study. *Epilepsia* 1996; 37: 36-44.
66. Panayiotopoulos CP, Chroni, Daskalopoulos, Baker, Rowlinson, Walsh P. Typical absence in seizures in adults: clinical, EEG, video-EEG findings and diagnostic/syndromic considerations. *J Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 1002-8.
67. Kotsopoulos IAW, Merode T, Kessels FGH, Krom MC, Knottnerus JA. Systemic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 1402-9.
68. Porter RJ. The absence epilepsies. *Epilepsia* 1993; 34: 42-8.
69. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Giannakodimos S, et al. Perioral myoclonia with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds). *Typical absences and related syndromes*. 1st edition. London: Churchill Communication Europe; 1995: 221-30.
70. Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR, Incorpora G, Pavone A, Parone E. Neurophysiologic assesment in children with absence epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 1047-51.

71. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy, 1. Concept and incidence. *Acta Paediatr* 1988; 77: 860-6.
72. Esquivel E, Chaussain M, Plouin P, Ponsot G, Arthuis, M. Physical exercise and voluntary hyperventilation in childhood absence epilepsy. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1991; 79: 127-32.
73. Folis A, Malandrini F, Mostardini, R. Clinical experiences of petit mal. *Brain Dev* 1987; 9: 54-9.
74. Wirrell EC. Natural history of absence epilepsy in children. *Can J Neurol Sci* 2003; 30; 184-8.
75. Janz D. The idiopathic generalised epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 1997; 38: 4-11.
76. Gastaut H, Zifkin BG, Marini E, Puig JS. The long-term course of primary generalized epilepsy with persisting absences. *Neurology* 1986; 36: 1021-8.
77. Dieterich E, Baier WK, Dose H, Tuxhornl. Long term follow-up of childhood epilepsy with absences 1. Epilepsy with absences at onset. *Neuropediatrics* 1985; 16: 149-54.
78. Wolf P, Inoue Y. Juvenile absence epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, P. Wolf (eds) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd edition. Eastleigh: John Libbey & Co; 2002. 331-4.
79. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991; 32: 672-6.
80. Matricardi M, Brinciotti M, Paciello F. Reading epilepsy with absences, television-induced seizures, and pattern sensitivity. *Epilepsy Res* 1991; 9: 145-7.
81. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel J ve Pedley TA (eds). *Epilepsy: Comprehensive Textbook*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. 2389-400.
82. Delgado-Escuta AV, Enrile-Bascal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34: 285-94.
83. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-96.
84. Thomas P, Genton P, Gelisse, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd edition. Eastleigh: John Libbey & Co. Ltd; 2002. 335-55
85. Wolf P, Inoue Y, Röder-Wanner UU, Tsai JJ. Psychiatric complication of absence therapy and relation to alteration of sleep. *Epilepsia* 1984; 25: 56-9.
86. Karlovassitou-Koniari A, Alexiou D, Angelopoulos P et al. Low dose sodium valproate in the treatment of Juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2002; 249: 396-9.
87. Guilhoto, Manreza, Yacubian. Syndromic classification of patients with typical absence seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 580-7.
88. Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* 1987; 37: 993-1000.
89. Brna PM, Gordon KE, Dooley JM, et. al. The epidemiology of infantile spasms. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 309-12.

90. Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasm from 1960 to 1976: a population study in Finland. *Dev Med Neurol* 1972; 1: 333-43.
91. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999; 40: 748-51.
92. Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397-400.
93. Teodoro Dura et al. Epilepsias y síndromes epilépticos durante el primer año de vida. *Rev Neurol* 2009; 48: 281-4
94. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009; 46: 183-191
95. Xiyushi, Sawa Yasumoto et al. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet sendrome. *Brain and Develepment* 2009; 31: 758-762.
96. Özmen M, Dilber C, Tatlı B, Aydınli N, Çalışkan M, Ekici B. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): Clinical and genetic features of nine Turkish patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2011; 14: 178–81.
97. Luna D, Chiron C, Dulac O, Pajot N et al. Epidemiologie des epilepsies de l' enfant dans le departement de l' Oise (France). In: Jallon P (ed). *Epidemiologie des Epilepsies, Journees d'etude de la Ligue Française contre l' epilepsie*. 3rd edition. London: John Libbey; 1988. 41-53.
98. Stefenburg U, Hedstrom A, Lindroth A et al. Intractable epilepsy in a population- based study of mentally retarded children. *Epilepsia* 1998; 39: 767-75.
99. Mariani E, Ferini-Strambi L, Sala M, et al. Epilepsy in insitutionalized patientswith encephalopathy: clinical aspects and nosological considerations. *AmJ Ment Retard* 1993; 98: 27- 33.
100. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. *Epilepsia*. 2000; 41: 395-9.
101. Yılmaz K, Tatlı B, Aydınli N, Çalışkan M, Özmen M Meral. Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Topiramatin Etkinliği. *Epilepsi* 2003; 9: 151-4.
102. Herranz JL, Casas-Fernández C et al. Lennox-Gastaut syndrome in Spain: a descriptive retrospective epidemiological study. *Rev Neurol*. 2010; 50: 711-7.
103. Panayiotopoulos CP (ed). *Bening childhood partial seziures and related epileptic syndromes*. 1st edition. London: John Libbey; 1999.
104. Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox- Gastaut syndome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C (eds). *Epileptic syndomes in infancy, childhood and adolescence*. 3 rd edition. London: John Libbey; 1992.115-32.
105. Dura Trave T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F. Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. *An Pediatr* 2007; 67: 37-43.
106. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena (Italy). *Epilepsi* 1980; 21: 57-63.
107. Beaussart M. Bening epilepsy of children with rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci: a clinical entity, study of 22 cases. *Epilepsia* 1972; 13: 795-811.

108. Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C. Idiopathic partial epilepsies. In: Dam M, Gram L (eds). *Comprehensive epileptology*. New York: Raven Press; 1990. 155-70.
109. Deonna T, Ziegler AL, Despland PA, et al. Partial epilepsy in neurologically normal children: clinical syndromes and prognosis. *Epilepsia* 1986; 27: 241-7.
110. Sander JW. The epidemiology and prognosis of typical absence seizures. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds). *Typical absence and related syndromes*. 1st edition. London: Churchill Communication Europe; 1995. 135-44.
111. Granieri E, Rosati G, Tola R, et al. A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964-1978. *Epilapsia* 1983; 24: 502-14.
112. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-45.
113. Trescher HW, Lesser RP. The Epilepsies. In: Bradley GW, Daroff BR (eds). *Neurology in Clinical Practice*. 3rd edition. USA: Butterworth-Heinemann; 2000: 1745-79.
114. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan RA. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5 -Year Prospective Study. *Epilepsia*. 1994; 35: 285- 96.
115. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6: 355-64.
116. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: etiologic factors. *Epilepsia* 1977; 18: 489-98.
117. Matsumoto A, Watanebe K, Negoro T, et al. Infantile spasms: etyologic factors, clinical aspects, and long term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr* 1981; 135: 239-44
118. Coleman M, Hart PN, Randall J, et al. Serotonin levels in the blood and central nervous system of a patient with sudanophilic leukodystrophy. *Neuropediatric* 1977; 8: 459-66.
119. Riikonen R. Infantile spasms: modern practical aspects. *Acta Pediatr Scand* 1984; 73: 1-12.
120. Stromme P, Sundet K, Mork C, et al. X linked mental retardation and infantile spasm in a family: new clinical data and linkage to Xp11.4-Xp22.11. *J. Med Genet* 1999; 36: 374-8.
121. Ciardo F, Zamponi N, Specchio N, et al. Autosomal recessive polymicrogyria with infantile spasms and limb deformities. *Neuropediatrics* 2001; 32: 325-9.
122. Reiter E, Tiefenthaler M, Freilling M, et al. Familial idiopathic West syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 249-52.
123. Scheffer IE. Severe infantile epilepsies: molecular genetics. *Brain* 2003; 126: 513-4.
124. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126: 531-46.
125. Dravet C, Roger J. The Lennox-Gastaut syndrome: historical aspects from 1966 to 1987. In: Niedermeyer E, Degan R (eds). *The Lennox- Gastaut syndrome*. 1st edition. New York: Alan R. Liss; 1988. 9-23.
126. Bird T. Major patterns of human inheritance: Relevance to the epilepsies. *Epilepsia* 1994; 35: 2-6.

127. Zara F, Labuda M, Gaetana Garofalo P, Durisotti C, Bianchi A. Unusual EEG pattern linked to 3p in a family with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 493- 8.
128. Degen R, Degen HE. Some genetic aspects of rolandic epilepsy: waking and sleep EEG's in siblings. *Epilepsia* 1990; 32: 515-22.
129. Loiseau P, Cohadon F(eds). *Le petit mal et ses frontieres*. 1st edition. Paris: Masson; 1970.
130. Lennox WG, Lennox MA (eds). *Epilepsy and related disorders*. 1st edition. Boston: Little, Brown and Company; 1960.
131. Metrakos JD, Metrakos K. Genetic factors in epilepsy. In: Niedermeyer E (ed). *Epilepsy: modern problems in pharmacopsychiatry*. 1st edition. New York: Karger; 1970. 71-86.
132. Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Bening epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci. *Epilepsia* 1975; 16: 285-93.
133. Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal Spikes. In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2008. 2503-9.
134. Dalla Bernardina B, Fontana E, Darra F. Myoclonic epilepsy in non-progressive encephalopathies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd edition. London: John Libbey; 2002. 137-44.
135. Kuzniecky R, Murro A, King D, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993; 43: 681-87.
136. Pedley TA , Scheuer ML , Walczak TS. Epilepsy. In: Rowland LP (ed) *Merritt's textbook of neurology*. 9th edition. Baltimore: Williams; 1995. 855-6.
137. Bronen RA, Fulbright RK, Kim JH, et al. A systematic approach for interpreting MR images of the seizure patient. *AJR* 1997; 169: 241-7.
138. Gulati P, Jena A, Tripathi RP, et al. Magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Indian Pediatrics* 1991; 28: 761 -5.
139. Hançerli S, Çalışkan M, Mukaddes MN Tatlı B, Özmen M, Aydınli N. West sendromunda otistik bozukluk. *Türk Pediatri arşivi* 2011; 46: 1.
140. Aydıngöz Ü, Cila A. Manyetik rezonans görüntülemenin çocukluk çağı epilepsilerinin değerlendirilmesindeki yeri. *Radyoloji ve Tıbbi Görüntüleme Dergisi* 1993; 3: 37-47.
141. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-120.
142. Bowley C, Kerr M. Epilepsy and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000; 44: 529-43.
143. Unalp A, Uran N, Öztürk A, Öztürk E. Çocukluk çağı Dirençli epilepsilerinde Levetirasetam Ek- Tedavisi: Bir çocuk Hastanesindeki klinik deneyim. *J Neurosurg Sci* 2008; 25: 11-17.
144. Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Arch Neurol* 1996; 53: 904-12.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nöroloji Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Sait Okan olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesinde geğen asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman her konuda yanımda ve yardımcım olan sevgili dostum Dr. Gönül Bayram'a,

Tez çalıŐmamda yanımda olan Uzm. Dr. Meltem Uzun'a,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıŐtıėım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm çocuklara ve ailelerine,

Zor alıŐma dönemimde bana her zaman destek olan, varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını asla esirgemeyen canım annem, babam ve kardeŐime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Aysel Zengin

ÖZGEÇMİŞ

6 Nisan 1979'da Bursa'da doğdum. İlköğrenimi 1989 yılında Osmangazi İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimine 1993 yılında Bursa Çelebi Mehmet Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nde başladım, 1997 yılında mezun oldum. 1998 yılında Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp öğrenimime başladım, 2004 yılında mezun oldum. 2005 yılının Haziran ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

