



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

**PEDİATRİK NÖROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE 1995 – 2001
YILLARI ARASINDA DİRENÇLİ EPİLEPSİ TANISI
ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdulmelik DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA–2007



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

**PEDİATRİK NÖROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE 1995 – 2001
YILLARI ARASINDA DİRENÇLİ EPİLEPSİ TANISI
ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdulmelik DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet OKAN

BURSA–2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
KISALTMALAR	vi
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	28
TARTIŞMA VE SONUÇ	50
KAYNAKLAR	58
TEŞEKKÜR	64
ÖZGEÇMİŞ	65

ÖZET

Epilepsi tüm dünyada yaygın olarak görülen bir sağlık problemi olup çocuklarda en sık görülen nörolojik problemlerden bir tanesidir. Dirençli epilepsi tanımlaması hala tartışma konusudur. İki yıl epilepsi nedeni ile takip edilen, üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyonlar halinde ve etkin serum seviyesinde almasına rağmen üç ay içinde nöbeti olan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epilepsili hastalar olarak kabul edildi.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Polikliniğine Ocak 1995 ile Aralık 2001 yılları arasında başvuran dirençli epilepsili hastaların muhtemel risk faktörlerinin ortaya konulması amaçlandı.

Veriler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.1995–31.12.2001 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları incelenerek elde edildi.

Çalışmaya dirençli grup ve iyi kontrollü grup olmak üzere 2 hasta grubu dahil edildi. Dirençli grupta 60 ve iyi kontrol grubunda 80 tane olmak üzere toplam 140 hasta çalışmaya dahil edildi. Vakaların 53'ü (%37,9) kız, 87'si (%62,1) erkek çocuktan oluşmaktaydı. İlk şikayetin başlama yaşı 1 gün ile 11 yaş (ortalama $1,3 \pm 2$ y) arasında yer almaktaydı. İlk nöbetin başlama yaşı dirençli grupta $1,3 \pm 1,8$ yıl iken, iyi kontrollü grupta $1,3 \pm 2$ yıl olarak bulundu. Hastaların dirençli epilepsi tanı yaşları 2,3–16 yıl (ortalama $7 \pm 3,9$ y) arasında değişmekteydi. Hastaların izlem süreleri 2,1–13,9 yıl (ortalama $6,9 \pm 2,6$ y) arasındaydı.

Dirençli epilepsi ön belirteçleri (risk faktörleri) olarak çalışmamızda hastaların semptomatik epilepsi grubunda olması, nöromotor gelişme geriliğinin olması, kranial MRI' da patolojinin olması, başvuru anında sık nöbet geçirmesi (her gün), ikiden fazla tipte nöbet geçirmesi, status

epileptikus öyküsünün olması veya geçirmesi, Lennox Gastaut sendromu (LGS) tanısı almış olması şeklinde bulduk. Bu ön belirteçler literatürdeki çalışmalar ile uyumlu iken, ilk nöbetin başlama yaşının dirençli epilepsi riskini artırmadığını bulduk.

Dirençli gruptaki hastalar uzun süre nöbet geçirmeye devam ettiklerinden ve çok sayıda ilaç kullandıklarından, bunların sonucunda tıbbi, sosyal ve ekonomik boyutları ağırdır. Ayrıca bu gruptaki hastalarda ilaç yan etkilerinin görülme sıklığı, sık nöbet geçirmeye bağlı davranış ve psikolojik problemlerin görülme sıklığı yüksektir. Bundan dolayıdır ki; risk faktörlerine göre bu hasta grubunun tedavisinde erken dönemde vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, uygun vakalara epilepsi cerrahisi gibi değişik tedavi yöntemleri düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı epilepsileri, dirençli epilepsi, risk faktörleri.

SUMMARY

EVALUATION OF PATIENTS WHO HAD INTRACTABLE EPILEPSIA DIAGNOSIS IN PEDIATRIC NEUROLOGY DEPARTMENT BETWEEN 1995-2001

Epilepsia is a common health problem in the world and is one of the most common neurological problems in children. The definition of intractable epilepsy is still controversial. The children who were followed for epilepsy for 2 years, who were given three or more antiepileptic in combination or separately but had seizures in three months although effective serum concentration was achieved and who had at least one seizure in every month were accepted as intractable epilepsy patients.

The aim of this study was to define the risk factors of the intractable epilepsy patients who admitted to Uludag University Faculty of Medicine Department of Pediatric Neurology Policlinic between January 1995 and December 2001.

The data were obtained from the records of the epilepsy patients who were followed up at least for two years in the Uludag University Faculty of Medicine Department of Pediatric Neurology Policlinic between January 1995 and December 2001.

Two patient groups such as intractable group and well-controlled group were included in the study. There were total 140 patients whom of 60 were in intractable group and 80 were in well-controlled group. There were 53 female (62.1%) and 87 male (62.1%) patients. The initial symptoms first occurred between 1 day and 11 years (mean, 1.3 ± 2 y). The beginning of the symptoms were 1.3 ± 1.8 years and 1.3 ± 2 years in the intractable and well-controlled groups, respectively. The intractable epilepsy diagnosis of the

patients were 2.3-16 years (mean, $7\pm3,9y$). The follow-up period of the patients were 2,1–13,9 years (mean $6,9\pm2,6y$).

The risk factors for intractable epilepsy in our study were found as follows: the patients in symptomatic group, neuromotor development delay, pathology in cranial MRI, frequent seizure at admission (every day), had seizures more than two types, had or history of status epilepticus and diagnosis of Lennox-Gastaut Syndrome. Although these risk factors were similar to the literature, we found that the age of the first seizure did not increase the intractable seizure risk.

The intractable epilepsy patients had medical, social and economic problems due to the multiple medications and long term seizures. The frequency of adverse effects of the drugs and behavioural and psychological problems were also more common in these patient groups. Therefore, as according to the risk factors, different therapy strategies such as vagal nerve stimulation, ketogenic diet, and epilepsy surgery in appropriate cases must be considered in the early period in these patients.

Key words: Childhood epilepsies, intractable epilepsy, risk factors

KISALTMALAR

MRI: Magnetik rezonans görüntüleme
EEG: Elektroensefalografi
VEP: Görsel Uyarılmış Potansiyelleri
BERA: Beyin Sapı Uyarılmış potansiyelleri
DGTT: Denver gelişimsel tarama testi
SE: Status epileptikus
MR: Mental Retardasyon
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği
WS: West Sendromu
LGS: Lennox Gastaut sendromu
GTK: Generalize Tonik Konvülsiyon
GABA: Gama amino bütirik asit
Clz: Klonazepam
Cbz: Klobazam
VA: Valproik asit

GİRİŞ

Epilepsi, insanlık tarihinin başlangıcından beri bilinmektedir ve İsa'nın nöbetleri olan bir çocuğa şifa vermesi ile İncil'de, Shakespeare'nin Othello'su gibi karakterler ile edebiyatta kendine yer bulmuştur. Ayrıca Dostoyevski ve Van Gogh gibi büyük sanatçılarda bulunup onları etkilemiştir (1). Bunun yanı sıra St. Paul, Jan Darc ve Marthin Luther gibi dini düşünürler üzerindeki etkisi nedeni ile epilepsinin batılı medeniyetler üzerinde katkısı olduğu düşünülmektedir (2).

Hipokrat (MÖ 460–377) epilepsinin beyinle ilişkili olduğunu söyleyen ilk kişi olup, diyet ve ilaç ile tedavi edilebileceğini söylemiştir (3). Şeytanın vücudu ele geçirmesi ile ilgili boş inanışlar tanı ve tedavi açısından güçlüklerle yol açmıştır. Ancak, aşırı cinselliğin nöbetlere yol açtığı düşüncesi ilk antikonvülsan ilacın keşfiyle sonuçlanmıştır. Geçici cinsel işlev kaybına yol açtığı bilinen bromid, 1850'lerde ilk kez epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Bromidin etkili bir antikonvülsan olduğu anlaşılsa da yan etkileri nedeni ile kullanımı kısıtlı olmuştur (3).

Epileptik nöbetler beyindeki bir grup nöron kontrolsüz, istemsiz ve plansız olarak ortaya çıkan sınırlı süreli, aşırı veya hipersenkron aktivitesinin klinik göstergesi veya gösterileridir. Bu klinik gösteriler, hastanın kendisinin veya bir görgü tanığının algıladığı, bilinç bozulması veya motor, duyuşsal, otonomik ya da psişik gibi, ani ve geçici anormal olaylar biçimindedir (1).

Epilepsi terimi ise, tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle ayırt edilen kronik bir nörolojik durumu (epileptik bozukluk) veya epileptik bozukluk olarak değerlendirilebilecek olan ve kronik tekrarlayıcı epileptik nöbetlerin görüldüğü durumları (epilepsiler) anlatır. Bu tanıma göre bir tek epileptik nöbet epilepsi oluşturmaz (1,2). Epilepsi herhangi bir etken tarafından uyarılmadan ortaya çıkan iki ve daha fazla nöbet ve bunlar arasında 24 saatten uzun süre olması şeklinde tanımlanmıştır (4).

Epilepsi tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir (1). Gelişmekte olan ÷lkelerde yaşıa göre genel epilepsi insidansı yılda 25–50/100,000 kişı olup ÷mür boyu küm÷latif epilepsi sıklığı ise %3-4'dür. Prevalansı ise yaklaşık 5/1000 olarak bildirilmiştir (2). Epilepsi yaşamın uç noktaları diyebildiğimiz çocukluk dönemi ve ileri yaşlarda sık gör÷lmektedir. Bu sıklık yaşamın ilk yılında en yüksek seviyede olup, daha sonraki yıllarda giderek azalma göstermektedir (3). Genç erişkin döneminde insidansda hafif bir artış olup asıl artış geç erişkin döneminde olmaktadır (4). Epilepsi insidansı çocuklarda 3–6/1000 gibi yüksek orandadır (5,6).

Türkiye' de Uludağ Üniversitesi Tıp Fak÷ltesi Çocuk Nöroloji bilim dalı tarafından 1995 yılında çocuklarda nörolojik hastalıkların prevalansının araştırıldığı 559 çocuk hastanın alındığı çalışmada epilepsi prevalansı % 0,9 olarak bulunmuştur (7). Yine Türkiye' de yapılan başka bir çalışmada ise epilepsi prevalansı % 0,8 olarak bulunmuştur (8).

Epilepsi çocuklarda sık gör÷len nörolojik problemlerden birisidir. Bu epileptik çocukların büyük bir kısmında tek antiepileptik ilaçla nöbet kontrol÷ sağlanırken, diğlerlerinde ise çoklu antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen nöbet kontrol÷ sağlanamamaktadır. Yapılan çalışmalarda değışik ilaç kombinasyonlarına karşın vakaların %10–30' unda nöbet kontrol÷ sağlanamamakta ve bu grup dirençli epilepsileri oluşturmaktadır (9–17).

Pop÷lasyon bazlı çok sayıda çalışmada epilepsi ile ilgili spesifik etiyolojik risk faktörleri tanımlanmakla birlikte vakaların %70 inde herhangi bir sebep bulunamamıştır (18, 19). Epilepsi ile ilgili risk faktörleri epilepsi gelişim sıklığıyla ilişkili olup, yaşamın ileri dönemlerinde gör÷len epilepsi ile çocukluk çağı epilepsilerinin risk faktörleri arasında farklılık mevcuttur (20). Çocukluk çağı epilepsi risk faktörleri arasında kafa travması (21,22), perinatal hipoksi (23,24), konjenital yapısal bozukluklar, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu (25,26) ve febril konv÷lsiyonlar (27,28) sayılabilir. Bilindiğı üzere

febril konvülsiyon geçiren çocukların yaklaşık %3'ünde ileri dönemde epilepsi gelişmektedir (29).

Epilepsi etiyolojisinde genetik faktörlerin katkısı son zamanlarda çok daha iyi anlaşılmıştır (30). Ülkemizde de yaygın olan akraba evliliği, epilepsi dahil monogenik resesif hastalıkların insidansında artışa neden olabilmektedir (31).

Epilepsi düşük eğitim durumu, işsizlik, düşük gelir gibi sosyal ve ekonomik olumsuzluklarla bağlantı taşımaktadır (32,33). Bu bağlamda sosyal ve ekonomik açıdan yeterli seviyede olmayan aile ve ülkelerde epilepsi sıklığının daha fazla ortaya çıkabileceği hipotezi öne sürülebilir (34). Az sayıda epidemiyolojik çalışmada epilepsi prevalansı ile sosyal faktörlerin bağlantısı doğrulanmıştır. Ancak sosyoekonomik faktörlerle epilepsi insidansı arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılmamıştır (35).

Sınıflama

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (ILAE – International League Against Epilepsy) son kırk yıl içinde 5–6 yılda bir değişen sınıflamalarla epilepsi ve epileptik sendromları tanımlamaya çalışmıştır. Amaç, tanımlamanın tüm epilepsi türlerini kapsaması, her konvülsiyonun bir epilepsi olmadığı, epilepsi ile epileptik konvülsiyonun birbirinden ayırt edilmesi gereğinin açıkça belirlenmesi ve sonuçta antiepileptik tedavinin daha bilinçli yapılmasını sağlamaktır. Epileptik nöbetlerin sınıflandırması aşağıda belirtilmiştir.

ILAE' ye göre epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflandırılması (36)

Bebeklik Ve Çocukluk Çağının İdyopatik Fokal Epileptik Sendromları

Bening infantil nöbetler

Santro-temporal dikenlerle giden bening çocukluk çapı epilepsisi

Erken başlangıçlı çocukluk çağı bening oksipital lob epilepsisi
(Panayiotopoulos tipi)

Geç başlangıçlı çocukluk çağı bening oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi)

Ailesel Fokal Epilepsiler

Selim ailesel yenidoğan nöbetleri

Selim ailesel süt çocuğu nöbetleri

Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi

Ailesel temporal lob epilepsisi

Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi

Semptomatik Fokal Epilepsiler

Limbik epilepsiler

Hipokampal skleroz ile giden mezial temporal lob epilepsisi

Özgül etiyolojilere bağlı mezial temporal lob epilepsisi

Diğer tipler

Neokortikal epilepsiler

Rasmussen sendromu

Hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu

Diğer tipler

Bebeklik döneminin yer değiştiren parsiyel nöbetleri

İdiyopatik Generalize Epilepsiler

- Bebeklik döneminin selim myoklonik epilepsisi
- Miyoklonik absanslarla giden epilepsi
- Miyoklonik-astatik nöbetlerle giden epilepsi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Çeşitli fenotiplerin görülebildiği idiyopatik generalize epilepsiler
 - Juvenil absans epilepsi
 - Juvenil myoklonik epilepsi
 - Yalnızca generalize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi
- Febril nöbet artı generalize epilepsiler

Refleks Epilepsiler

- İdiyopatik ışığa duyarlı oksipital lob epilepsisi
- Diğer görsel duyarlı epilepsiler
- Primer okuma epilepsisi
- İrkilme Epilepsisi

Epileptik Ensefalopatiler

- Erken miyoklonik ensefalopati
- Ohtahara sendromu
- West sendromu
- Dravet sendromu
- İlerleyici olmayan ensefalopatilerdeki myoklonik status
- Lennox-Gestaut sendromu (LGS)
- Landau-Kleffner sendromu
- Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgali epilepsi

İlerleyici Miyoklonik Epilepsiler

- Steroid lipofuksinozis

Sialidoz
Lafora hastalığı
Unverricht-Lundborg hastalığı
Myoklonik epilepsi ve ragged red fiber (MERRF)
Dentatorubropallidoluysian atrofi
Diğer

Epilepsi Tanısını Gerektirmeyen Epileptik Nöbetler İle Giden Durumlar

Bening yenidoğan nöbetleri
Febril nöbetler
Refleks nöbetler
Alkol çekilme nöbetleri
İlaç ilişkili nöbetler
Erken posttravmatik nöbetler
Tek nöbet veya izole küme nöbetler
Seyrek tekrarlayan nöbetler

Epileptik nöbetler genel olarak generalize ve fokal olmak üzere iki temel gruba ayrılmıştır (37). Parsiyel veya fokal nöbetler genellikle tek bir serebral hemisferdeki sınırlı sayıdaki nöronun aktivasyonu ile başladıktan sonra ya lokalize kalır ya da beyin boyunca yayılır (generalizasyon). Generalize nöbetler ise her iki serebral hemisferde birden nöron aktivasyonu ile başlayarak ilk andan itibaren yaygın olarak seyrederek (38,39).

Sınıflamada kullanılan idiyopatik terimi olayın genetik kökenli olabileceğini ifade etmektedir. “Semptomatik” terimi, nedeni bilinen anlamında kullanılmıştır. Kriptojenik terimi de olayın nedeninin bilinmediğini ancak semptomatik olma olasılığının olabileceğini belirtir. Tüm çabalara rağmen bugüne kadar hiçbir sınıflama yeterince tatmin edici olmamıştır. Ancak bir kişideki nöbet tipinin tanımlanması tedavinin planlanması ve

prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Parsiyel başlangıçlı nöbetler, beraberinde generalize nöbetler olsun olmasın en sık görülen nöbet tipidir ve hastaların %60'ında görülür (38). Yüksek prevalansın yanı sıra parsiyel epilepsinin prognozu generalize epilepsiden daha kötüdür (38,40).

Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILAE) Sınıflaması

I. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler:

A. Basit Parsiyel Nöbetler: (Bilinç bozukluğu yoktur)

1. Motor semptomlu nöbetler
2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler
3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler
4. Psşik semptomlu nöbetler.

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Bilinç bulanıklığı vardır)

1. Basit parsiyel başlangıçlı bilinç bulanıklığının izlediği nöbetler
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bulanıklığı olan nöbetler

C. Sekonder Generalize Olan Parsiyel Nöbetler:

1. Basit parsiyel şeklinde başlayıp generalize olan nöbetler
2. Kompleks parsiyel şeklinde başlayıp generalize olan nöbetler
3. Basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiele dönüşüp generalize olan nöbetler.

II. Generalize Nöbetler (Konvülsif veya Nonkonvülsif)

- A. Absans nöbetler
- B. Myoklonik nöbetler
- C. Tonik nöbetler
- D. Klonik nöbetler
- E. Atonik nöbetler
- F. Tonik-klonik nöbetler

III. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

I. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler

Bir serebral hemisferin lokal bir bölgesindeki nöronların elektriksel boşalmaları sonucu ortaya çıkan, klinik ve elektroensefalografik bulgusu anatomik lokalizasyonla ilgili olan nöbetlerdir. Nöbet sırasında bilinç değişikliği olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Bilinç değişikliği olmazsa basit parsiyel nöbet, bilinç değişikliği olursa kompleks parsiyel nöbet olarak sınıflandırılır. Parsiyel bir nöbet yayılmadan sonlanabilir, korteksin diğer bölgelerine yayılabilir veya elektriksel boşalmaları yaygınlaşarak generalize nöbete dönüşebilir. Parsiyel nöbetler, generalize nöbete dönüşürse tam bilinç kaybı olur (41,42).

A. Basit Parsiyel Nöbetler:

1. Motor semptomlu nöbetler:

a) Fokal motor nöbetler:

Motor alandaki elektriksel boşalmaların başladığı yere göre, vücudun herhangi bir kısmından başlayabilirler. Sıklıkla bir yüz yarısından, ağız kenarından, bir elden özellikle de başparmaktan başlar. İstemsiz kasılmalar, sıçramalar şeklindedir (sıklıkla klonik kasılma şeklinde). Lokalize kalabildiği gibi bir sırayı takip ederek yayılabilirler. Bu duruma "Jacksonien march" denir. Bazen vücudun yarısına yayılabilir. Nöbetler genellikle birkaç dakika sürer. Uzun süren nöbetlerden sonra, tutulan ekstremitede, dakikalar nadiren saatler süren kuvvet azlığı olabilir. Buna Todd paralizi denir (43,44,45).

b) Versif nöbetler:

Motor semptomlu nöbetler, baş ve gözlerin bir tarafa (genellikle deşarjın karşı tarafına) dönmesi ile karakterize olabilir. Bunlara versif nöbetler denir. Baş ve gözlerde klonik hareketler görülür.

c) Fonator nöbetler:

Epileptik elektriksel boşalmalar konuşma merkezine yayılırsa, konuşmanın ani durması (speech arrest) veya vokalizasyon bozukluğu görülebilir.

d) Postural nöbetler:

Genellikle ek motor alandan kaynaklanan nöbetlerde görülür. Baş ve gövdenin bir tarafa dönmesi, kaba postural hareketler şeklinde ortaya çıkar. Fokal motor nöbetin uzun süre devam etmesi haline "epilepsia parsiyalis continua" denir.

2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler:

Somatosensoriyel nöbetler, post santral girustan kaynaklanan fokal elektriksel boşalmalar sonucu ortaya çıkar. Karşı vücut yarısında, elektriksel boşalmaların başladığı alana uyan bölgelerde (sıklıkla el ve yüzde) uyuşma, karıncalanma, elektriklenme, yanma gibi duygular şeklinde algılanır. Motor nöbetlerde olduğu gibi bir sıra takip ederek yayılabilir, tüm beden yarısını tutabilir. Yaygınlaşarak kompleks parsiyel nöbete veya generalize tonik-klonik nöbete dönüşebilir. Bu tür nöbetler psikosomatik yakınmalarla ve geçici iskemik ataklarla karışabilir.

Özel duysal nöbetlerden visüel (görsel) semptomlu olanlar oksipital korteksten kaynaklanırlar. Primer veya assosiyasyon korteksinin tutulmasına

göre, değişik görsel semptomlar ortaya çıkabilir. Tutulan korteksin karşı görme alanında parlayan ışık, şimşek çakması veya skotomlar en sık rastlanan semptomlardır. Manzara veya figüratif hallüsinasyonlar da olabilir. Objeler olduğundan yakın veya uzakta, olduğundan büyük veya küçük görülebilir.

Odituar (işitsel) semptomlu nöbetler, işitme korteksinden (41.alan) kaynaklanırlar. Genellikle vızıltı, tıkırtı, çınlama şeklinde basit ses hallüsinasyonları ile seyrederek. Nadiren müzik şeklinde daha entegre hallüsinasyonlar olabilir.

Olfaktör semptomlar genellikle hoş gitmeyen kötü kokuların algılanması şeklindedir. Girus unsinatus'tan başlayan nöbetlerde görülür.

Gustatuar (tatla ilgili) semptomlu nöbetler, haz verici veya tiksinti verici tat hallüsinasyonları şeklinde olabilir. En çok metalik tat şeklinde tarif edilirler. Periinsuler korteks ve unkustan başlayan nöbetlerde görülür.

Vertiginöz semptomlu nöbetlerde kısa süreli baş dönmesi atakları, boşlukta yüzyormuş gibi olma duygusu şeklinde ataklar görülebilir. Temporal operkulumdan kaynaklanarlarda subjektif yakınmalar hâkimdir. Paryetal operkulumdan kaynaklanarlarda ise subjektif semptomlara ek olarak, atak sırasında denge bozukluğu, sendeleme ve düşme de görülebilir (43,44,45).

3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler:

Hipotalamus, amigdala, hipokampus, insula, meziyal ve orbitofrontal bölgeden kaynaklanan veya bu bölgelere yayılan nöbetler sırasında görülür. En sık rastlanan otonomik belirtiler; bulantı, kusma, karın ağrısı, terleme, taşikardi veya bradikardi, pupil değişiklikleri, lakrimasyon, salivasyon, yüzde kızarma veya solukluk şeklindedir.

4. Psişik semptomlu nöbetler

Bunlar beynin yüksek fonksiyon bozukluğuna ait belirtiler ile gelen konvülziyonlardır. Psişik semptomlar daha çok bilinç bulanıklığı ile birlikte olup, kompleks parsiyel epilepsilerde görülürler. Seyrek olarak bilinç değışikliği olmadan da görülebilirler. Bu semptomlar řu şekillerde ortaya çıkabilirler.

* Dismnezik belirtiler: rüya hali (dreamy state), ilk kez gördüğü kişi veya çevreyi önceden görmüş gibi olma duygusu (deja vu) veya bildiğı kişi veya çevreyi ilk kez görüyor gibi olma hali (jamais vu), eski yaşadığı olayların film şeridi gibi gözünün önünden geçmesi gibi ilginç tablolar olabilir.

*Kognitif belirtiler bir semptomdan ziyade epileptik kişilerin karakteri gibi belirerek yanılgıya yol açabilir. Depersonalizasyon, dış dünyayı gerçek değilmiş gibi algılama.

*Affektif belirtiler: korku, öfke, endişe, şiddet duyguları. Çocuklarda geniş bir semptom tablosu olarak karşımıza çıkar. Bu tür davranışlar bazen otistik görünüm dahi kazanabilir.

* İllüzyonlar: makropsi, mikropsi veya makroakuzi, mikroakuzi şeklinde karşımıza çıkabilir. Böyle belirtiler cisimlerin büyüyüp küçülmesi, mesafenin uzayıp kısalması, cisimlerin eğrilmesi gibi yanılgılar kişiyi doktora getirebilir.

* Hallusinasyonda somatosensoriyel, visuel, odituar, olfaktor, gustatuar gibi olmayan olaylar yaşanır, sesler ve müzik işitilir. Böyle belirtiler kişilerin eğitim durumunun önemi olabilir. Örneğın bir mühendisin rakamlar görmesi, müzisyenin müzik parçası işitmesi gibi.

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler:

Basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özelliğı, nöbet sırasında bilinç değışikliği (genellikle bilinç bulanıklığı şeklinde) olmasıdır. Bilinç değışikliği nöbetin başlangıcında veya nöbet basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiyel nöbetlerde olduğu gibi ileri dönemde gelişebilir. Bu nöbetlerin çoğı temporal lob kaynaklıdır. Limbik sistemin yanısıra neokortikal yapıları da tutarlar. Elektriksel boşalımların karşı taraf

hipokampusu yayılması ile birlikte bilinç kapanır. Kompleks parsiyel nöbetler daha seyrek olarak frontal lob kökenli olabilirler. Klinik tablo çok değişik olabilir. İktal fenomen psişik, motor, otonomik ve sensoriyel belirtilerle seyredebilir.

Epileptik aktivite temporo-okspital bölgeden başlarsa visuel semptomlar, temporoparyetal bölgeden başlarsa somatik semptomlar, superior temporal bölgeden başlarsa odituar semptomlar, girus unsinatustan başlarsa olfaktor semptomlar, insula veya periinsular bölgeden başlarsa gustatuar semptomlar, superior temporal (operkular) bölgeden başlarsa vertiginöz semptomlar ortaya çıkar. Epileptik aktivite hipokampus ve amigdaloid kompleksi içine alırsa agnozik ilüzyonlar (deja vu, jamais vu) ve rüya hali (dreamy state) tablosu görülür (46).

Sıklıkla bilinç bulanıklığı ile birlikte olan psikomotor otomatizma görülür. Otomatizma bilincin sislenmesi sırasında ortaya çıkan, az veya çok koordine istemsiz hareketlerdir. Otomatizmalar nöbet sırasında veya nöbetten sonra görülebilir ve genellikle bunları amnezi takip eder. Postural fonksiyonlar genellikle iyi korunmuştur, düşmeler enderdir. Otomatik hareketler sırasında hasta ayakta durmaya veya yürümeye devam edebilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin süresi 30 saniye ile birkaç dakika arasında değişir (genellikle bir dakikadan fazladır) (42).

El hareketleriyle birlikte olan otomatizmalar, kural olarak epileptik aktivite ile ipsilateral taraftadır. Ele geçen bir obje ile oynama, giyinme veya soyunma, amaçsız koşma, gülme (gelestik epilepsi) nisbeten sık rastlanan bazı otomatizma tipleridir. Adversif baş ve göz hareketleri ile distonik postür (epileptik aktivitenin karşı tarafında) sık görülen motor fenomenlerdir. Taşikardi, hipertansiyon, pupil dilatasyonu, salivasyon, yüzde kızarma veya solma gibi otonomik belirtiler de oldukça sık görülür (43,44).

Kompleks parsiyel nöbetler içinde en sık görüleni amigdala-hipokampal orijinli nöbetlerdir (meziyal temporal nöbet). Bu nöbetlerin başlangıcında hastaların iyi tanımlayamadıkları yabancı bir duygu, yaşantısal hallusinasyonlar ve illüzyonlar olabilir. Anksiyete ve korku şeklinde affekt değişikliklerine sıkça rastlanır. Bunu kısa süreli dona kalma (starring) ve ardından otomatizmalar (en sık oroalimenter = yutkunma, yalanma, çiğneme gibi) izler. Ayrıca yükselen epigastrik his ile bulantı, karın ağrısı, mide barsak hareketlerinde artma, lakrimasyon ve salivasyon gibi otonomik belirtiler nöbete eşlik edebilir. Ek olarak yüzde solukluk veya kızarma, pupil dilatasyonu, öğürme gibi otonomik belirtiler de görülebilir.

Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler daha kısa sürelidir. Çabuk generalize olurlar. Ardı sıra nöbetler (küme şeklinde) daha sık görülür. Postiktal konfüzyon olmaz. Tonik veya postural motor belirtiler (yüzüstü dönme, bacaklarda pedal çevirme şeklinde hareketler) ve vokalizasyon (en çok öğürme şeklinde) sıktır. Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler, psikojenik nöbetlerle sıklıkla karışır. Uzun süreli video-EEG monitorizasyonu ile ayırıcı tanı yapılması çok değerlidir. Otomatizma absans nöbetleri sırasında da görülebilir. Ancak absans nöbetleri ani başlangıçlı ve daha kısa sürelidir (çoğu 20 saniyeden az). Absans nöbetlerinde duraklama, bir noktaya bakma, göz kapaklarında miyokloni şeklinde titremeler sıktır. Ender olarak oral otomatizmalar veya ellerde otomatik hareketler (komplike absanslarda) görülebilir. EEG ayırıcı tanıda çok yardımcıdır (41,42,43,44,45).

II. Generalize Nöbetler:

A. Absans nöbetleri (petit mal) :

Esas olarak çocukluk çağı nöbetleridir. Sıklıkla nöbetleri 4-8 yaş arasında başlar. Büyük çoğunluğunda nöbetler pubertede sona erer veya sıklığı azalır. Bazen de generalize tonik-klonik nöbetlere (grand mal)

dönüşebilir. Çok kısa süreli nöbetlerdir. Süre birkaç saniye ile bir dakika arasında değişir. En sık 5–20 saniye sürelidir. Kısa süreli olmasına karşın, bir gün içinde çok sayıda tekrarlayabilir (bazen 40–50 kez). Başlangıç anidir. Yapılmakta olan aktivite aniden durur, hasta boş bakışlı hareketsiz hale gelir (dona kalma). Gözler yukarı doğru kayabilir. Bu sırada sorulara cevap vermez. Uzun süren nöbetlerde tam bir bilinç kaybı olmaksızın, sadece konfüzyona giren hasta, az çok otomatik bir davranışı sürdürebilir. Bu tür basit absanslar sırasında postural tonüs korunduğu için düşme olmaz (47).

Yukarıda özetlenen basit absanslar dışında başka klinik belirtilerin eşlik ettiği kompleks absans nöbetleri de vardır. Klonik komponentli kompleks absanslar sırasında, göz kapaklarında, ağız köşesinde veya diğer kaslarda miyoklonik jerkler vardır. Otomatizma ile giden kompleks absanslarda yutkunma, yalanma veya giysilerle oynama gibi otomatik el hareketleri görülebilir. Tonik ve atonik belirtili kompleks absanslar daha enderdir. Absans nöbetlerine de otonomik belirtiler eşlik edebilir. Birlikte generalize tonik klonik (GTK) nöbetler görülebilir. 10–12 yaş dolayında görülen juvenil absansta GTK nöbetler daha sık görülür (47).

Basit absanslarda EEG'de 3 Hz bilateral senkron ve simetrik diken-dalga kompleksi görülmesi tipiktir (47). Kompleks absanslarda ise irregüler diken dalga deşarjları, multiple diken-dalga deşarjları görülür. Absanslarda deşarjlar hiperventilasyona çok duyarlıdır. Bir kısmında fotosensitivite de görülür (48).

B. Miyoklonik Nöbetler:

Miyokloni kas gruplarının, istem dışı, ani ve hızlı sıçrama tarzında olan kasılmalarıdır. Sadece yüzde, gövdede bir veya birkaç ekstremitede veya generalize olabilirler. Aslında normal kişilerde de ani ses veya ışık uyararı ile ortaya çıkan sıçrama veya irkilmeler bir tür miyoklonik kasılmalardır. Ayrıca yine normal kişilerde uykuya dalarken ortaya çıkabilen sıçramalar absans ve

tonik-klonik nöbetlerle birlikte olabilir. Miyoklonus; epilepsi dışında birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Miyoklonik epilepsi nöbetleri ise ekstremitelerde özellikle üst ekstremitelerde hakim ani, çok kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon şeklinde kasılmalarla karakterizedir. Kasılmalar tek veya tekrarlayıcı olabilir. Senkron veya asenkron olabilirler. Uykuya dalarken ve uyanırken daha sık görülürler (48).

Miyoklonik epilepsiler arasında en sık görüleni 6p-15q kromozomlarına bağlı (49) genetik geçişli olan juvenil miyoklonik epilepsidir (JME). Bu hastaların birinci derece akrabalarında yaklaşık %5,5 oranında aynı epilepsi görülmektedir (50). Üst ekstremitelerde daha belirgin, sıçrama, irkilme şeklindeki kasılmalar, alt ekstremiteleri de tutarsa, ani kısa süreli düşmeler görülür. Uykusuz geçen bir gecenin sabahında miyoklonik kasılmaların (jerk) artması oldukça tipiktir. Hastaların yarısından çoğunda generalize tonik-klonik nöbetler (GTK) eşlik eder. Bazan GTK nöbetler miyoklonik jerklerden yıllar sonra ortaya çıkar. EEG'de zemin aktivitesinin normal olması, kısa süreli generalize dikenler ile multiple diken-dalga komplekslerinin ortaya çıkması oldukça tipiktir. Fotik uyarı ile deşarjların aktive olması (fotosensitivite) de sık görüldüğünden parlak ışıklı uyaranlardan kaçınmaları konusunda hastalar uyarılmalıdır (48).

C. Tonik Nöbetler:

Klonik faz olmadan, hastanın saniyeler süren opistotonus postürü almasıdır. Bu sırada genellikle gözler yukarı kayar, masseter kasının kasılmasına bağlı olarak dişler kilitlenir ve siyanoz görülebilir. Özellikle çocukluk çağındaki epilepsilerde ve uykuda ortaya çıkarlar. Tutulan kaslara göre sınıflandırılırlar (tonik aksiyel, aksorizomelik vs.). EEG'de düşük amplitüdlü hızlı aktivite veya 10 Hz'lik ritmik aktivite (recruiting ritm) görülür. Unilateral tonik nöbetler daha ender olup, nöronal hipereksitabilite durumlarında (hipokalsemi vs) ve değişik merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülür (48).

D. Klonik Nöbetler:

Hemen sadece çocuklarda görülen bir konvülziyon türüdür. Generalize klonik kasılmalar, tonik fazın olmadığı generalize epilepsilerde görülebilir. Klonik konvülziyonları myoklonilerden amplitüd ve frekansına göre ayırd edilebilir. Kloniler genelde ekstremitelerde görülür, yüzde kloniler çok enderdir. Şayet yüzde kloni görülürse her zaman bilinç bulanıklığı ile beraberdir. EEG bulgusu myoklonilere çok benzer. Sık olarak mültipl diken, yavaş dalgalar ve 10/sn. gelen dalgalar görülür. Bazen vücudun bir yarısında bir veya iki ekstremitede, fokal kalabilir. Ardı sıra fokal sıçramalar şeklinde olabilir. Klonik nöbetler çocuklarda, özellikle süt çocuklarında daha sık görülür. Tonik fazın kısa sürdüğü tonik-klonik konvülziyonlarla karışabileceği gibi myoklonik konvülziyonlarla da karışabilir (48).

E. Atonik Nöbetler:

Atonik nöbetlerde ani tonus kaybı sonucu dizler bükülür, baş ve gövde öne eğilir, ani düşmeler olur (51,52). Akinetik nöbetler ise ani hareketsiz kalma şeklindeki nöbetlerdir. Bu tür nöbetler daha çok Lennox-Gastaut sendromu olan çocuklarda görülür (46). Bu tür nöbetlerde genellikle bilinç kaybı olmaz, olursa da çok kısa sürelidir. Hasta düşmenin ardından hemen yerden kalkar.

F. Tonik-Klonik Nöbetler

Generalize tonik-klonik nöbetler grand mal nöbet olarak da adlandırılır, en ağır ve en çok bilinen nöbet tipidir. Bu çeşit nöbetler primer olarak başlayabildiği gibi (primer generalize nöbet), basit veya kompleks parsiyel tipteki nöbetlerin yayılmasıyla oluşabilir (sekonder generalize nöbet). Generalize tonik-klonik nöbetlerden önce bazen huzursuzluk, sinirlilik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler görülebilir. Ayrıca parsiyel nöbetleri izliyorsa motor, duysal veya psişik semptomlar nöbetin hemen öncesinde gelebilir

(aura). Nöbet başlarken hasta çığlık şeklinde ani bir ses çıkarabilir (epileptic cry). Bu ses, akciğerlerdeki havanın, kapalı olan pilika vokalisler arasından basınçla çıkması sırasında duyulur. Bu sırada tüm çizgili kasların ani ve tonik kasılması sonucunda hasta yere yıkılır, yaralanabilir. Kol ve bacaklar gerilir, gözler bir tarafa deviye olabilir, baş-boyun geriye doğru kasılabilir veya bir yana doğru dönebilir. Çoğu kez dişlerini sıkar, dilini veya dudağını ısırabilir. Solunum baskılandığından siyanoz oluşabilir. Salivasyon veya köpük görülebilir. Tonik faz ortalama 10-20 saniye sürdükten sonra klonik hareketler ve hırıltılı solunum başlar. Kasılmalar azalıp, gevşeme dönemleri arttıkça klonik hareketler giderek azalır. Klonik dönem ortalama 40-60 saniye kadar sürer. Bu sırada mesane ve anal kontrolün ortadan kalkması nedeniyle idrar daha seyrek olarak da dışkı inkontinansı olabilir. Klonik kasılmaların bitmesinden sonra hasta derin bir uykuya dalabilir veya konfüzyon ve ajitasyon gösterebilir (postiktal dönem). Bu dönem dakikalar, nadiren saatlerce sürebilir. Nöbet parsiyel motor şeklinde başlayıp generalize olmuşsa, bir ekstremitede veya vücudun bir yarısında kuvvet azlığı oluşabilir. Todd paralizi denen bu durum dakikalarca nadiren saatlerce sürebilir. Generalize tonik-klonik nöbetlerden sonra hasta yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı ve kas ağrılarından şikayet eder. EEG'de tonik fazda yaygın ve senkron diken deşarjları görülür. Klonik fazda dikenler yavaş dalgalarla kesilir. Postiktal dönemde EEG'de yaygın yavaşlama görülür. Yavaşlamanın bir hemisferde veya hemisferin belirli bir bölgesinde hakimiyet göstermesi, nöbetin fokal başlangıçlı olduğunun göstergesi olabilir (53).

Fizyopatolojisi

Fokal nöbetler tek taraflı anormal hareketler veya duyumlarla şekillenirler; kimi zaman da serebral hemisferlerin bazı spesifik bölgelerinin patolojik uyarılması sonucu stereotipik davranış özellikleri şeklinde ortaya çıkabilirler. Bu nöbetler çoğunlukla gri cevheri etkileyen skatris, tümör, arteriovenöz malformasyonlar veya yerel inflamasyon gibi anatomik olarak sınırları belirli lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkarlar. Generalize nöbetler ise

en azından kısa süreli bilinç kaybının eşlik ettiği bilateral motor anormalliklerle kendini gösterirler. Ya yaygın olarak beyin hücrelerinin hipereksitabilite eğiliminde olduklarına ya da merkezi yerleşimli subkortikal uyarıcı mekanizmaları etkileyen derin epileptojenik bir anomalinin varlığına işaret ederler. Bazen fokal başlayan nöbetler bu aktiviteyi iki taraflı olarak önbeyne yayarak generalize bir nöbetin ortaya çıkmasına neden olurlar. Epileptik boşalmalar genellikle frontal loblar, medial temporal loblar (limbik sistem), diensefalik retiküler formasyon ve daha nadir olarak da oksipital loblar gibi beynin belirli bölgelerinden kaynaklanırlar.

Genetik faktörler de hem generalize hem de fokal nöbetlerin etyopatogenezinde rol oynarlar. Absans nöbetler ve febril konvülsiyonlar gibi generalize epilepsiler genellikle değişik geçiş özelliği taşıyan otozomal dominant bir eğilim gösterirler. Temporal lobdan köken alan kronik fokal nöbetleri olan hastaların akrabalarında her türlü epileptik hastalık insidansı normale göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bazen de nöbetler yaşa özeldir (İnfanıl spazm).

Beyinde epileptik boşalmaların başlamasına, yayılmasına ve durmasına neden olan spesifik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen görüşler şöyle özetlenebilir.

1. İyonik iletide bir bozukluğa yol açabilecek intrinsik nöronal membran ve moleküler kanal değişiklikleri;(voltaja bağımlı Na⁺ kanalları)
2. İnhibitör nörotransmitterlerde yetersizliğe ya da eksitatör olanlarda fazlalığa yol açacak anormal nörotransmitter sentezi;(GABA ve Glutamat)
3. Nöronların ve glial hücrelerin iyon pompalama ve repolarizasyonlarını düzenleyen genetik kontrollü hücre içi enzim yetersizliği. Ancak bunların hiçbirisi tam olarak kanıtlanamamıştır.

Nöbetlerin süresi genellikle birkaç saniye ile birkaç dakika arasında değişebilir ve nöbet sırasında karşılaşılan bulgular nöbet odağının fonksiyonel anatomisini yansıtır. Nöbetler ve etkilerini birkaç döneme ayırarak

incelemek olasıdır: “Aura” veya ilk hissedilen semptom nöbetin başladığı anatomik bölgeyi işaret eder. Bunun ardından nöbetin kendisi gelir ve daha sonra bunu postiktal (nöbet sonrası) dönem izler. Postiktal dönem çoğunlukla birkaç dakika bazen saatlerce, nadiren de günlerce sürebilir. Bu sırada baş ağrısı, uyku hali ve fokal nörolojik bozukluklar olabilir (54,55).

Tedavi

Geçmişte ateşli veya ateşsiz ilk nöbet sonrasında antiepileptik ilaç tedavisi başlanması önerilirdi (56). Bunun nedeni tek nöbeti olan çocuğun nöbetlerinin tekrarlayacağı, kısa sürse bile beyne zarar vereceği ve giderek dirençli hale geleceği düşüncesi idi (76). Oysa bugün bu varsayımların geçersiz olduğu kabul edilmektedir. Eldeki bilimsel veriler, nöbetin gelecekte yeni nöbet oluşumunu artırmayacağı (57), pek çok epileptik çocuğun nöbetlerinin kendiliğinden duracağı ve kısa nöbetlerin akut nörolojik bir olay olmadığı sürece nadiren beyin hasarı yapacağını göstermiştir (56,58).

Tek nöbetten sonra genellikle hiçbir çocukta tedavi başlatılmamalıdır. Ancak bu çocuklarda iki yıl içerisinde genel olarak nöbetin tekrarlama riski %40–50 civarındadır. Bu nedenle bu grup çocukları konvülsiyon tekrarı açısından yüksek ve düşük riskli diye ayırtmak, yüksek riskli hastalara ilaç başlamak gerekmektedir. Yüksek riskli gruptaki hastalarda nöbetin tekrarlama oranı %80–90 civarındadır. Bu gruptaki hastaları; ciddi nörolojik bulgusu olanlar, kompleks parsiyel nöbet geçirenler, EEG’de epileptik bulgusu olanlar şeklinde sıralanabilir. Düşük riskli gruptaki hastalarda ise nöbetin tekrarlama oranı %30 civarındadır. Bu gruptaki hastalar ise nörolojik muayenesi normal olanlar, generalize tonik-klonik nöbet geçirenler ve EEG’si normal olan hastalar olarak sıralanabilir.

İkinci nöbet sonrası ise iki yıl içinde nöbetin tekrarlama riski %80–90 civarındadır. Bu nedenle ikinci nöbet sonrası genellikle tedavi başlanılmalıdır. Ancak iki nöbet arasındaki süre bir yıldan daha uzun ise, hasta rolandik epilepsi tanısı almış ise, nöbet sadece aura şeklinde

belirmişse, nöbet sadece basit parsiyel şeklinde ise ilaç başlanmasında acele edilmeyebilir.

Konvülsiyon tedavisinde kullanılan ilaçların sayısı gittikçe artmaktadır. İlaç seçiminde öykü en önemli rolü oynar. Nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcıdır. Ancak pratikte her konvülsiyonu sınıflandırmak mümkün değildir. Böyle durumlarda çocuğun yaşı da göz önüne alınarak geniş etkili bir antiepileptik ile tedaviye başlanır ve ilerleyen aylarda hastayı daha iyi tanıyarak epilepsi türü belirlenmeye çalışılır. Konvülsiyonun cinsine ve EEG bulgusuna göre seçilen ilaca düşük dozlarda başlanır. Erişilmesi gereken tedavi dozlarına 8–10 günde varmakta yarar vardır.

Tedaviye her zaman tek ilaç ile başlanır. Tedavi süresince belirli aralıklarla verilen ilacın yan etkileri ve kan düzeyinin saptanması gerekir. Özellikle ilacın etkisiz olduğu veya iki ilacın bir arada kullanıldığı durumlarda bu önemlidir. Kombine tedavide ilaç etkileşimini bilmek önemlidir. Uzun süreli tedavide ilaçların yan etkileri göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle belirli aralıklarla ilacın yan etkisine göre laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.

Genel olarak iki yıl ve üzeri nöbeti olmayan hastalarda ilaç ile remisyon sağlanma olasılığı çok yüksektir (64). İki-dört yıl ilaç kullanımı ile nöbetsiz kalan hastalarda ilaç kesim sonrası %60–75 remisyonun sürdüğü gösterilmiştir (59,60). İlaç kesiminde EEG’de patolojinin varlığı nüks için risk oluşturmaktadır (61). Ortalama iki veya dört yıl konvülsiyon geçirmeyen hastalarda ilaç yavaş yavaş azaltılıp kesilebilir. İlacın kesilmesi en az üç ay, ortalama altı ay sürmelidir. İlaç kesildikten sonra nöbet tekrarlama oranı %20–25 iken, bu tekrarın %70–80’ni ilk yıl içinde olmaktadır (76).

Tedaviye başlamadan önce hastalık hakkında aile ile ayrıntılı ve yeterli zaman verilerek konuşulmalı, bilgi verilmelidir. Tanının tam olarak

netleşmediği durumlarda hastalığın epilepsi olarak aileye bildirilmesi ailede korku ve endişe yaratabileceği için dikkatli olunmalıdır.

Verilen ilaçların etkilerinin başlamasının 10–15 günü bulabileceği aileye söylenmelidir. Ayrıca epileptik hastaların yaşam tarzı düzenli olmalı, bu çocuklar her türlü aşırılıktan ve uykusuzluktan uzak tutulmalıdır. Tablo–1’ de antikonvülsan ilaçların özellikleri özetlenmiştir.

Tablo-1 Antiepileptik İlaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Kullanıldığı Nöbet Tipleri	Doz	Yan etkileri
Fenobarbital	GABA'yı artırır, Glutamat aktivitesini azaltır	Generalize tonik/klonik Parsiyel, Status epileptikus	3-5 mg/kg/gün, 2 dozda	Hiperaktivite, iritabilite, dikkat eksikliği, uyku bozukluğu, Stevens-Johnson sendromu, bilişsel işlevlerde bozukluk
Fenitoin	Na kanal blokajı yapar	Fokal, Generalize tonik/klonik Status epileptikus	5-10 mg/kg/gün 2 dozda	Hirsutizm, diş eti hipertrofisi, ataksi, döküntü, Stevens- Johnson sendromu, nistagmus, bulantı, kusma, hematolojik bozukluklar, osteomalazi, folat eksikliği
Valproik asit	Na ve Ca kanal blokajı, GABA'yı artırır	Generalize tonik/klonik Absans, Miyoklonik, parsiyel	10-60mg/kg/gün 2-3 dozda	Bulantı, kusma, iştahsızlık, uyku hali, amenore, kilo alımı, saç dökülmesi, hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu
Karbamazepin	Na kanal blokajı	Parsiyel, Generalize tonik/klonik	10-20mg/kg/gün 2-3 doz	Baş dönmesi, uyku hali, diplopi, ataksi Karaciğer disfonksiyonu, kemik iliği süpresyonu, döküntü, Stevens-Johnson sendromu, aritmi, Uygunsuz ADH salgısı
Benzodiazepinler	GABA'yı artırır	Absans, Miyoklonik, Akinetik nöbetler Parsiyel, Lennox-Gastaut, Infantil spazm	Clz:0,001-0,2mg/kg/gün Cbz:0,1-0,8mg/kg/gün 1-2 doz	Uyku hali, iritabilite, davranış bozuklukları, depresyon, hipersalivasyon
Lamotrijin	Na kanal blokajı, Ca kanal blokajı	Diğer ilaçlara yanıtız tüm konvülsiyonlar	VA (+) 1-5mg/kg/gün VA (-) 5-15mg/kg/gün 2 dozda	Döküntü, baş dönmesi, ataksi, Uyku hali, diplopi, baş ağrısı, kusma Stevens- Johnson sendromu
Topiramat	Na kanal blokajı, GABA'yı artırır, Glutamat aktivitesini azaltır	Diğer ilaçlara yanıtız tüm konvülsiyonlar	5-9 mg/kg/gün 1-2 dozda	Ataksi, dikkat bozukluğu, somnolans, böbrek taşı, terleme azlığı, kilo kaybı
Vigabatrin	GABA'yı artırır	İnfanıl spazm, Diğer ilaçlara yanıtız konvülsiyonlar	50-150mg/kg/gün 2 dozda	Hiperaktivite, ajitasyon, uyku hali, ağırlık artması, optik nörit
Levetirasetam	Hücre içi Ca salınımını azaltır, Ca kanal blokajı	Generalize tonik/klonik Miyoklonik, parsiyel	5-60mg/kg/gn 2 dozda	Baş dönmesi, Uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk
Okskarbazepin	Na kanal blokajı	Parsiyel, Generalize tonik/klonik	10-40mg/kg/gün 2 dozda	Baş dönmesi, sedasyon, yorgunluk, hiponatremi

GABA; gama amino bütirik asit, Clz; klonazepam, Cbz; klobazam, VA; valproik asit,

Dirençli Epilepsi

Epilepsi tüm dünyada yaygın görülen bir sağlık problemi olup çocuklarda en sık görülen nörolojik problemlerden bir tanesidir (1). Bu çocukların büyük bir kısmında tek antiepileptik ilaçla, daha az bir kısmında çoklu antiepileptik ilaçla nöbet kontrolü sağlanırken diğerlerinde ise çoklu antiepileptik ilaç kullanımasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. İşte bu çoklu antiepileptiklere rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan vakalar dirençli epilepsi grubunu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda uygun ve etkin tıbbi tedaviye karşın vakaların %10–30'unda nöbet kontrolü sağlanamamakta ve bu vakalar dirençli gruba girmektedir (9–17).

Dirençli epilepsi tanımlaması hala tartışma konusudur. Berg ve Shinnar' in (62) 1996 yılında yaptığı çalışmada en az 3 antiepileptik ilaç kullanan ve 2 yıl boyunca takip edilen, takip süresi boyunca her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epilepsi olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada nöbet geçirirken acile başvuran hastalarda kullanılan ilaçlar, status esnasında kullanılan ilaçlar, ilaç düzeyi oluşturulamadığından veya ilaç yan etkisinden dolayı kesilen ilaçlar dahil edilmemiştir. Çalışmaya 500 hasta alınmış ve dirençli epilepsi oranı %15,2 olarak bulunmuştur.

Berg ve Shinnar' in (63) 2001' de yaptığı tanımlamada en az ikiden fazla antiepileptik ilacı uygun dozda kullanan, 18 ay boyunca takip edilen ve takip süresi boyunca üç ay arka arkaya nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli olarak kabul edilmelidir şeklinde belirtilmiştir. Çalışmaya 613 hasta alınmış ve dirençli epilepsi oranı %13,3 olarak bulunmuştur.

Sanjay ve ark.'ları (64) 2002 yılında Hindistan' da 100 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada dirençli epilepsi; en az iki antiepileptik ilacı uygun dozda kullanan ve 6 ay boyunca takip edilen, her ay en az bir nöbet geçirme şeklinde tanımlanmıştır.

Aithala ve ark (65) 2006 yılında Birleşik Arap Emirliklerinde 550 hastanın alındığı çalışmada dirençli epilepsi; en az üç antiepileptik ilacı tek tek veya kombine şekilde kullanan ve 2 yıl boyunca takip edilen, her ay en az bir nöbet geçiren hastalar şeklinde tanımlanmış ve dirençli epilepsi oranı %14 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda en az iki yıl Uludağ Üniversitesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinden epilepsi tanısı ile takip edilen, üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyonlar halinde ve etkin serum seviyesinde almasına rağmen üç ay nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epileptik hastalar olarak kabul edildi. Konvülsiyon nedeni ile acilde kullanılan, epileptik status esnasında kullanılan, ilaç düzeyi oluşturulamadan veya ilaç yan etkisi ortaya çıktığından kesilen ilaçlar üç ilaca dahil edilmedi.

Bu çalışmayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Polikliniğine Ocak 1995 ile Aralık 2001 yılları arasında başvuran dirençli epilepsili hastaların muhtemel risk faktörlerini ortaya koymak için planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.1995–31.12.2001 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları incelenerek veriler elde edildi.

Hastaların dosya kayıtlarından;

1. Adı-soyadı, yaş, cinsiyet, doğum tarihi, şikayetin başlama yaşı, polikliniğe başvuru tarihi, son değerlendirme tarihi
2. Gebelik haftası
3. Doğum yeri, doğum şekli, doğum kilosu, doğumda hipoksi varlığı
4. Yenidoğan sarılığının varlığı, yenidoğan konvülsiyon öyküsü, yenidoğan döneminde hipoglisemi öyküsü
5. Menenjit, ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit varlığı
6. Travma, intrakranial kanama, tromboz, infark varlığı
7. İntrakranial kitle, hidrosefali varlığı
8. Febril, afebril nöbet öyküsü
9. Ailede febril, afebril nöbet öyküsü
10. Mikrosefali, makrosefalinin varlığı
11. Annede sistemik hastalık varlığı, annede gebelik esnasında problem yaşanıp yaşanmadığı
12. Akraba evliliği varlığı
13. Mental durumu (MR), konuşma bozukluğu, öğrenme bozukluğu, hiperaktivitenin varlığı, eşlik eden hastalık varlığı
14. Hemogram, rutin biyokimya, antiepileptik ilaç düzeyi, kan aminoasitleri, kranial görüntüleme sonuçları, Elektroensefalogram sonuçları (EEG), Görsel Uyarılmış Potansiyelleri (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış potansiyelleri (BERA), Denver gelişimsel tarama testi (DGTT) sonuçları
15. Kullanılan antiepileptik ilaçlar ve kullanım süreleri, nöbetin kontrol altına alındığı antiepileptik ilaç veya kombinasyonlar.

16.Nöbet tipi, epilepsi tipi, nöbet çeşidi, nöbet geçirme sıklığı, status epileptikus geçirip geçirmediği, tipi ve sayısı, ilk status geçirme yaşı ve klinik izlemi kayda alındı.

Neonatal hipoglisemi, doğum haftası ve kilosuna bakılmaksızın kan şekerinin tam kanda 47 mg/dl' nin altında olması olarak kabul edildi (66).

Hipoksi; Apgar Skoru 1. dakika 4 ve 5. dakika 7' nin altında olması, müdahaleli doğum, zor doğum, geç ağlama ve solunumun geç başlaması veya doğumda resüsitasyona gereksinim duyulması olarak tanımlandı (67).

Yenidoğan sarılığı, doğum haftası, doğum kilosu ve sarılık nedenine bakılmaksızın bilirubin değerinin fototerapi veya kan değişimi sınırının üzerinde olması olarak tanımlandı.

Ensefalit; bilinç bozukluğu, kişilik değişikliği ve konvülsiyon gibi bulgulardan en az ikisi ile başvuran hastanın beyin omurilik sıvısında hücre artışı (pleositoz) saptanması olarak tanımlandı.

Pürülan menenjit; klinik ve muayene bulguları ile menenjit şüphesi olan hastaların beyin omurilik sıvı kültüründe bakteri üretilmesi veya hücre artışı (mm^3 'te 1000-10000 lökosit, lökositlerin %85'den fazlasının nötrofil olması) ile birlikte biyokimyasal olarak beyin omurilik sıvısı protein düzeyinin yüksek (genellikle 100–500 mg/dl), şekerinin düşük olması (kan şekerinin %40'ının altında veya < 40mg/dl) olarak tanımlandı.

Çalışma planlandıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite'sinden onay alındı.

İstatistik

Değişkenler arasındaki ilişkiler SPSS 13.0 istatistik programı kullanarak incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ve Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi ve bağımlı örneklem t testi kullanıldı. İkiiden fazla grupların karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) alındı.

BULGULAR

Ocak 1995 – Aralık 2001 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğine konvülsiyon nedeni ile başvurarak epilepsi tanısı alan 872 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalar arasından en az iki yıl düzenli takibe gelen ve dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 140 hasta çalışmaya alındı. İlk iki yılda en az üç antiepileptik ilaç alan ve klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyip izlemde klasik antiepileptik ilaçların yanına veya tek başına yeni jenerasyon antiepileptik ilaç eklendikten sonra nöbet kontrolü tam veya kısmi sağlanan hastalar iyi kontrollü grup olarak alındı. Dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 140 hastadan 80'i daha sonra bu gruba dahil edildi. Yeni jenerasyon antiepileptik ilaçlara rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan hastalar ise dirençli grup olarak alındı. Dirençli epilepsinin muhtemel risk faktörleri araştırılırken bu iki grup hastanın bulguları karşılaştırıldı.

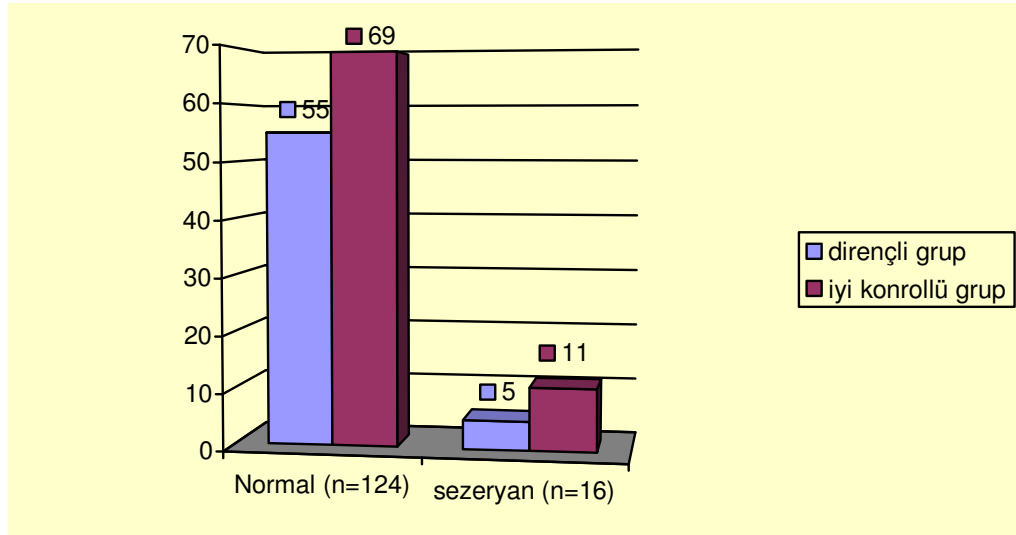
Tüm hastaların doğum yaşı 32–41 hafta (ortalama:39,14±1,56) arasında yer aldı. Hastaların 9'u (%6,4) 37 gebelik haftasından önce doğmuş olup, bu hastaların hepsi iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grup arasında doğum yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,19$). Tüm hastaların doğum ağırlığı 1200–4770 gram (ortalama:3073±756) arasında yer aldı. Doğum ağırlığı 2500 gramın altında yer alan 20 (%14,2) hasta vardı. Bu hastalardan 8'i (%5,7) dirençli grupta yer alırken, 12'si (%8,5) iyi kontrollü grupta yer aldı. Her iki grup arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,808$).

Doğum şekline göre baktığımızda 124 hasta (%88,6) normal, 16 hasta (%11,4) sezeryan ile doğmuştu. Sezeryan ile doğan hastalardan 5'i dirençli grupta, 11'i iyi kontrollü grupta yer aldı. Sezeryan nedenine bakıldığında dirençli grupta 3, iyi kontrollü grupta ise 6 hastanın acil sezeryanla, kalan hastaların ise planlı sezeryanla doğurtulduğu görüldü. İki grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,312$).

Tablo-2 ve Şekil-1’de doğum şekillerine göre hastaların dağılımı görülmektedir.

Tablo-2: Doğum Şekline Göre Hastaların Dağılımı

Doğum şekli	Hasta sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Normal	124	88,6	55	91,7	69	86,3
Sezeryan	16	11,4	5	8,3	11	13,8
Toplam	140	100	60	100	80	100



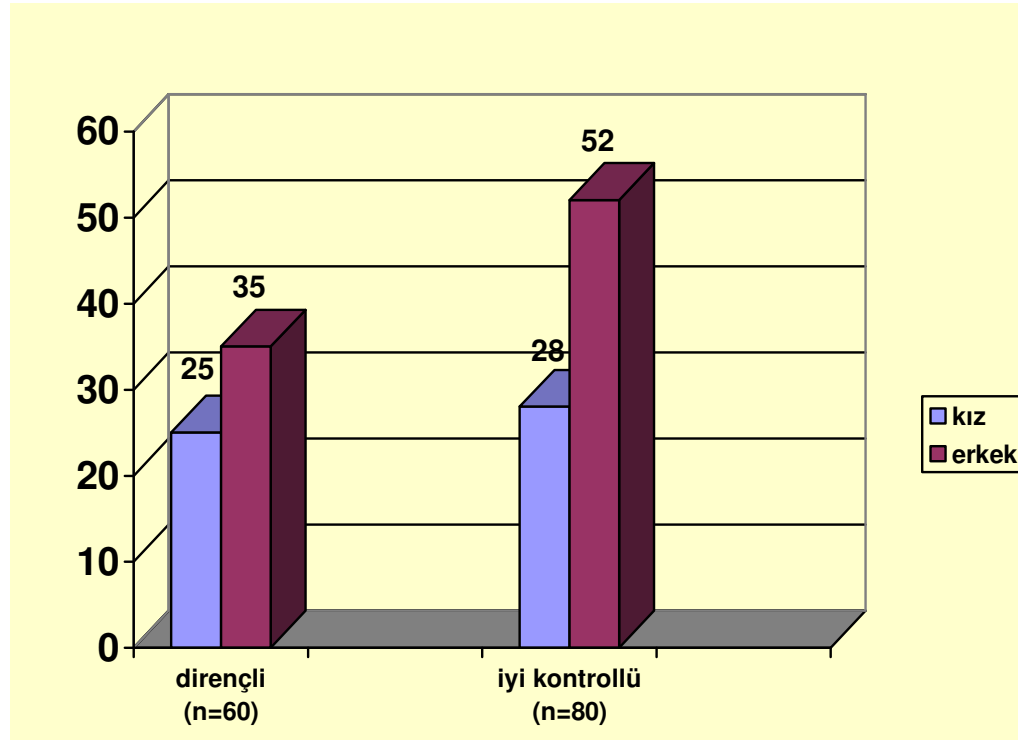
Şekil-1: Doğum Şekline Göre Hastaların Dağılımı

Cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında vakaların 53’ü kız (%37,9), 87’si erkek (%62,1) çocuktan oluşmaktaydı. Dirençli gruptaki 60 hastanın 25’i kız (%41,7), 35’i (%58,3) erkek iken, iyi kontrollü gruptaki 80 hastanın 28’i (%35) kız, 52’si erkek (%65) çocuk tarafından oluşturuldu. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,421$). İlk şikayetin başlama yaşı 1 gün ile 11 yıl (ortalama $1,3\pm 2$) arasında değişmekteydi. İlk nöbetin başlama yaşı dirençli grupta $1,4\pm 1,8$ yıl iken, iyi kontrollü grupta $1,3\pm 2$ yıl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,941$). Hastaların dirençli epilepsi tanı yaşları

2,3–16 yıl (ortalama $6,8 \pm 3,9$) arasında değişmekteydi. Hastaların izlem süreleri 2,1–13,9 yıl (ortalama $6,9 \pm 2,6$) arasındaydı. Tablo–3 ve Şekil–2’de hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları görülmektedir.

Tablo–3: Hastaların Cinsiyetine Göre Dağılımları

Cinsiyet	Hasta sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Kız	53	37,9	25	41,7	28	35
Erkek	87	62,1	35	58,3	52	65
<i>Toplam hasta</i>	<i>140</i>	<i>100</i>	<i>60</i>	<i>100</i>	<i>80</i>	<i>100</i>



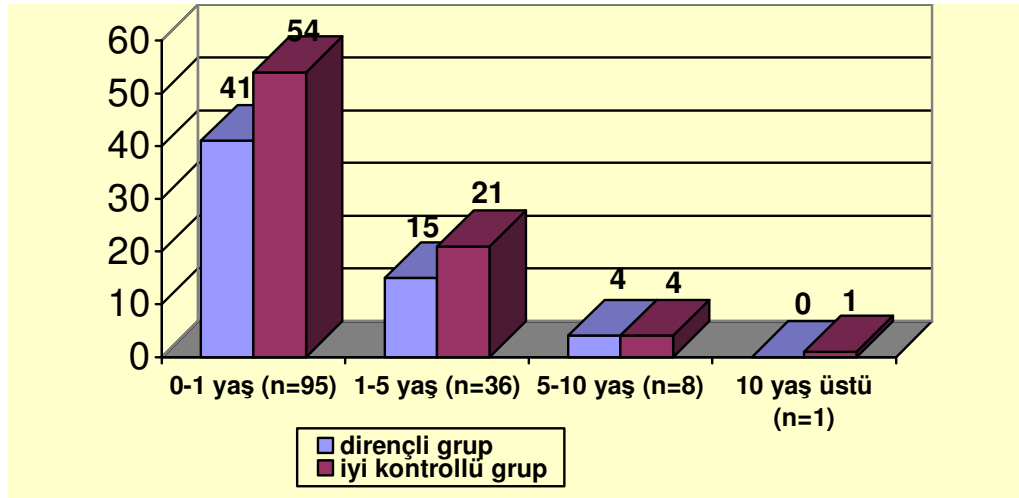
Şekil–2: Hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımları

Nöbetin başlama yaşına göre hasta dağılımına baktığımızda; 0–1 yaş arası toplam 95 vaka (%67,9) yer alıyordu. Bunların 41’i (%68,3) dirençli, 54’ü (%67,5) iyi kontrollü grupta yer aldı. Bir-beş yaş arasında toplam 36 vaka (%25,7) yer alıyordu. Bunların 15’i (%25) dirençli, 21’i (%26,3i) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. Beş-on yaş arasında toplam 8 vaka (%5,7) yer

alıyordu. Bunların 4'ü (%6,7) dirençli, 4'ü (%5) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. On yaşından büyük bir hasta mevcuttu. Bu hastada iyi kontrollü grupta yer alıyordu. Tablo-4 ve Şekil-3'de hastaların ilk nöbetinin başlama yaşına göre dağılımları görülmektedir. Nöbetin başlama yaşı en fazla 0-1 yaş arasında görülüp, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,917$).

Tablo-4: İlk Nöbetin Başlama Yaşına Göre Dağılımları

Yaş	Hasta sayısı/oran		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
0-1 yaş	95	67,9	41 (68,3)		54 (67,5)	
1-5 yaş	36	25,7	15 (25,0)		21 (26,3)	
5-10 yaş	8	5,7	4 (6,7)		4 (5,0)	
>10yaş	1	0,7	-		1 (1,3)	
Toplam	140	100	60 (100)		80 (100)	



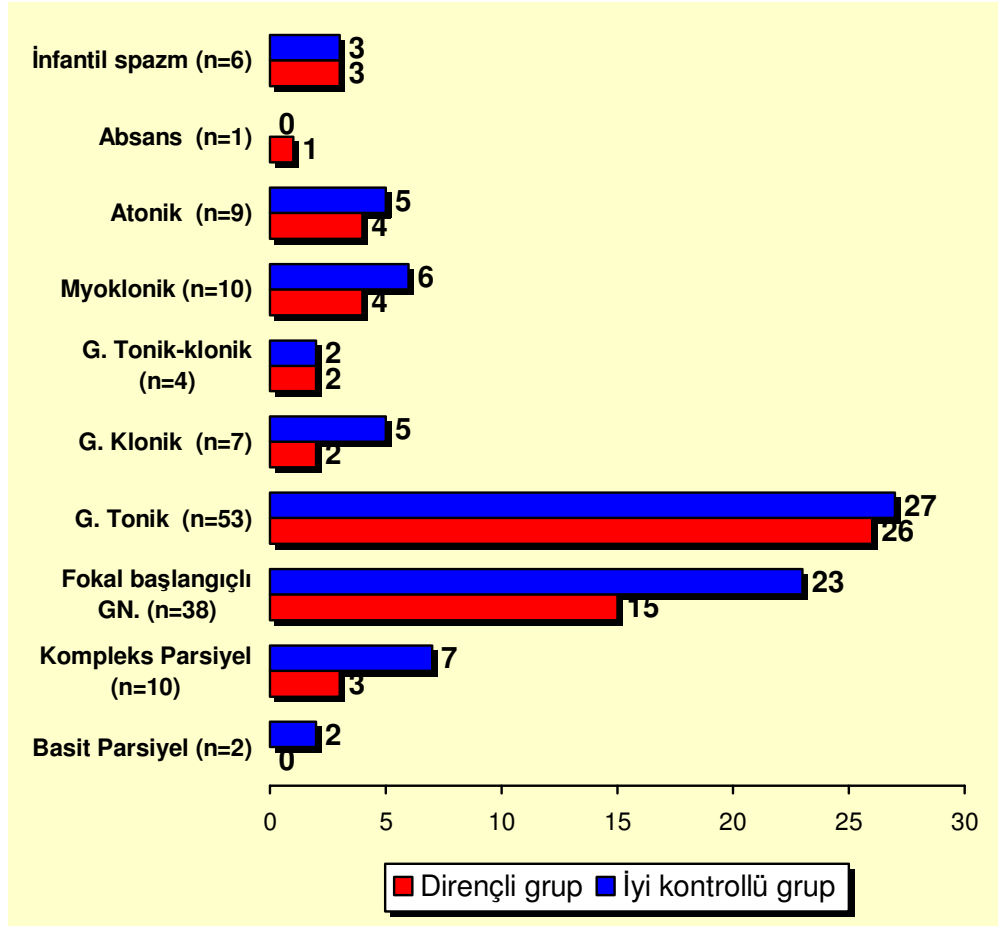
Şekil-3: İlk Nöbetin Başlama Yaşına Göre Dağılımları

İlk nöbet tiplerine göre hasta dağılımına baktığımızda; Basit parsiyel nöbetli grupta 2 vaka (%1,4) yer alıyordu. Bu her iki vakada iyi kontrollü gruptaydı. Parsiyel kompleks nöbeti olan vaka sayısı 10 (%7,1) olup, bunların 3'ü (%5) dirençli, 7'si (%8,8) iyi kontrollü gruptaydı. Fokal başlangıçlı

generalize nöbeti olan vaka sayısı 38 (%27,1) olup, bunlardan 15'i (%25) dirençli, 23'ü (%28,8) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize tonik nöbeti olan vaka sayısı 53 (37,9) olup, bunların 26'sı (%43,3) dirençli, 27'si (%33,8) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize klonik nöbeti olan vaka sayısı 7 (%5) olup, bunların 2'si (%3,3) dirençli, 5'i (%6,3) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize tonik-klonik nöbeti olan vaka sayısı 4 (%2,9) olup, bunların 2'si (%3,3) dirençli, 2'si (%2,5) iyi kontrollü gruptaydı. Myoklonik nöbeti olan vaka sayısı 10 (%7,1) olup, bunların 4'ü (%6,7) dirençli, 6'sı (%7,5) iyi kontrollü gruptaydı. Atonik nöbeti olan vaka sayısı 9 (%6,4) olup, bunların 4'ü (%6,7) dirençli, 5'i (%6,3) iyi kontrollü gruptaydı. Absans nöbet olan vaka sayısı 1 (%0,7) olup, bu vaka da dirençli gruptaydı. İnfantil spazmı olan vaka sayısı 6 (%4,3) olup, bunların 3'ü (%5) dirençli, 3'ü (%3,8) iyi kontrollü gruptaydı. Tablo-5 ve Şekil-4'de hastaların ilk nöbet tiplerine göre dağılımları görülmektedir. En fazla görülen nöbet tipi her iki grupta' da generalize tonik nöbet olup, nöbet tipi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,803$).

Tablo-5: Hastaların İlk Nöbet Tipleri

Nöbet Tipi	Hasta sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Basit parsiyel nöbet	2	1,4	-	-	2	2,5
Parsiyel kompleks nöbet	10	7,1	3	5,0	7	8,8
Fokal başlangıçlı generalize	38	27,1	15	25	23	28,8
Generalize tonik nöbet	53	37,9	26	43,3	27	33,8
Generalize klonik nöbet	7	5,0	2	3,3	5	6,3
Generalize tonik-klonik n.	4	2,9	2	3,3	2	2,5
Myoklonik nöbet	10	7,1	4	6,7	6	7,5
Atonik nöbet	9	6,4	4	6,7	5	6,3
Absans nöbet	1	0,7	1	1,7	-	-
İnfantil spazm	6	4,3	3	5,0	3	3,8
Toplam	140	100	60	100	80	100

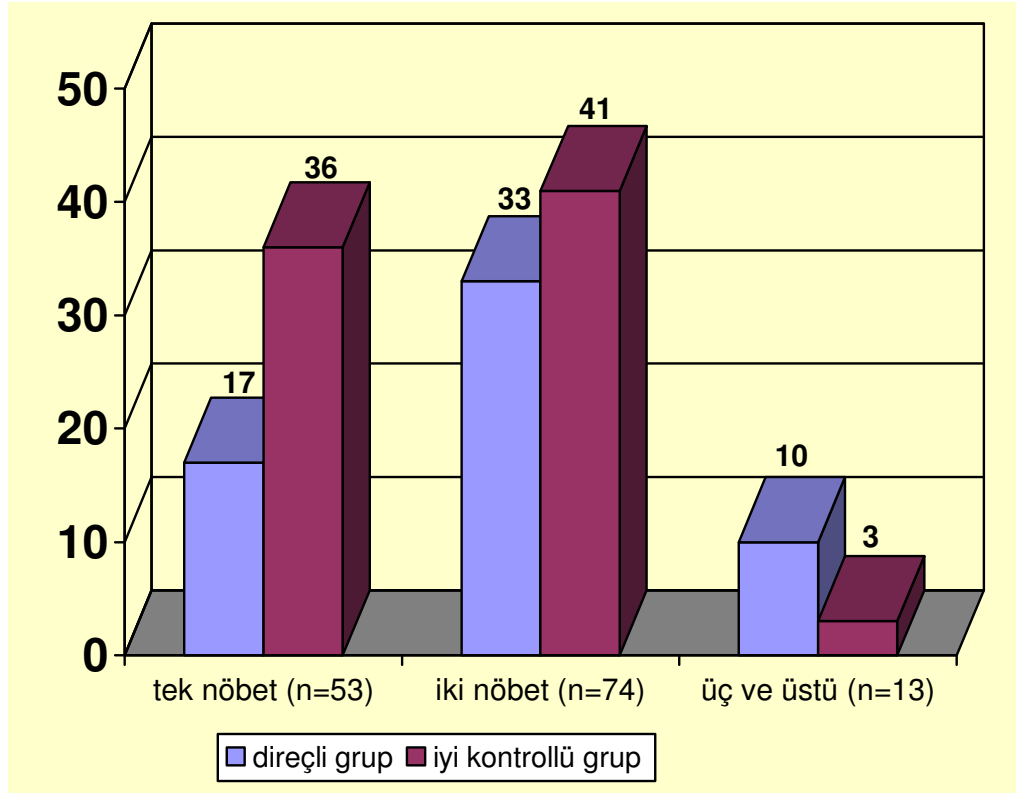


Şekil-4: Hastaların İlk Nöbet Tipleri

Nöbet çeşitliliği (tipi sayısı) açısından hastalar değerlendirildiğinde; tek çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 53 (%37,9) olup bunların 17'si (%28,3) dirençli, 36'sı (%45) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 74 (%52,9) olup bunların 33'ü (%55) dirençli, 41'i (%52,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Üç ve daha fazla çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 13 (%9,2) olup bunların 10'u (%16,7) dirençli, 3'ü (%3,8) iyi kontrollü grupta yer aldı. Nöbet çeşitliliği (tipi sayısı) açısından bakıldığında üç ve daha fazla çeşitte nöbet geçiren hastaların dirençli grupta daha fazla olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Nöbet çeşitliliği açısından hastaların dağılımları Tablo-6 ve Şekil-5'de gösterilmiştir.

Tablo-6: Hastaların Nöbet Çeşitliliğine Göre Dağılımları

Nöbet çeşitliliği	Hasta sayısı/Oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Tek	53	37,9	17	28,3	36	45
İki	74	52,9	33	55,0	41	52,3
Üç ve daha fazla	13	9,2	10	16,7	3	3,8
Toplam	140	100	60	100	80	100



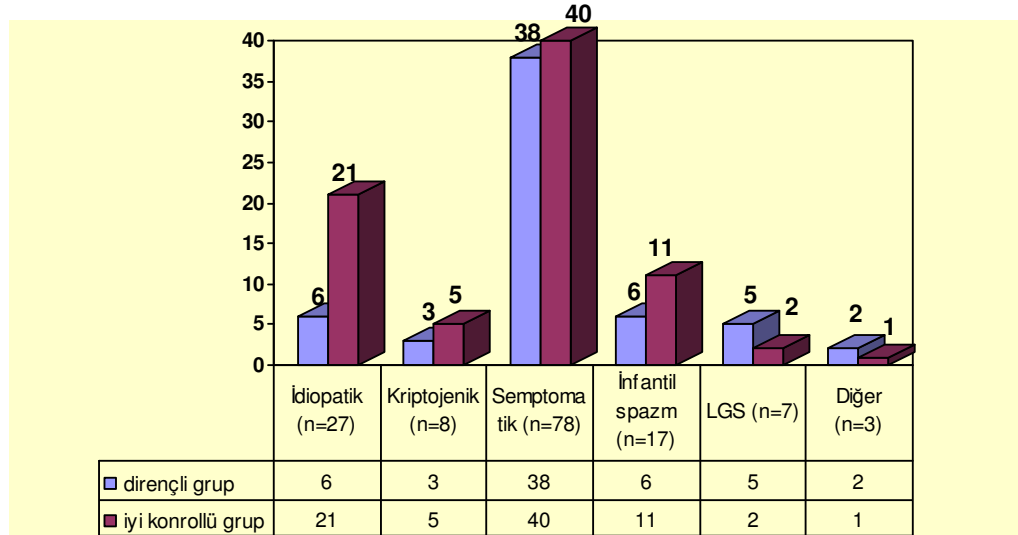
Şekil-5: Hastaların Nöbet Çeşitliliğine Göre Dağılımları

Epilepsi tiplerine göre gruplar karşılaştırıldığında; idiopatik epilepsisi olan vaka sayısı 27'i (%19,3) olup, bunların 6'sı (%10) dirençli, 21'i (%26,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Kriptojenik epilepsili olan vaka sayısı 8 (%5,7) olup, bunların 3'ü (%5) dirençli, 5'i (%6,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Semptomatik epilepsi olan vaka sayısı 78 (%55,7) olup, bunların 38'i (%63,3) dirençli, 40'ı (%50) iyi kontrollü grupta yer aldı. İnfantil spazmı olan vaka sayısı 17 (%12,1) olup, bunların 6'sı (%10) dirençli, 11'i (%13,8) iyi kontrollü

grupta yer aldı. Lennox Gastaut sendromu (LGS) olan vaka sayısı 7 (%5,0) olup, bunların 5'i (%8,3) dirençli, 2'si (%2,5) iyi kontrollü grupta yer aldı. Diğer hastalıklar grubunda ise 3 (%2,1) vaka olup 2'si (%3,3) dirençli grupta, 1'i (%1,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Gruplar arasında semptomatik epilepsi ($p<0,05$) ve LGS ($p<0,05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tablo-7 ve Şekil-6'da epilepsi tiplerine göre hasta dağılımı görülmektedir.

Tablo-7: Hastaların Epilepsi Tiplerine Göre Dağılımları

Epilepsi tipi	Hasta sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
İdiyopatik	27	19,3	6	10,0	21	26,3
Kriptojenik	8	5,7	3	5,0	5	6,3
Semptomatik	78	55,7	38	63,3	40	50
İnfanıl spazm	17	12,1	6	10,0	11	13,8
LGS	7	5,0	5	8,3	2	2,5
Diğer	3	2,1	2	3,3	1	1,3
Toplam	140	100	60	100	80	100



Şekil-6: Hastaların Epilepsi Tiplerine Göre Dağılımları

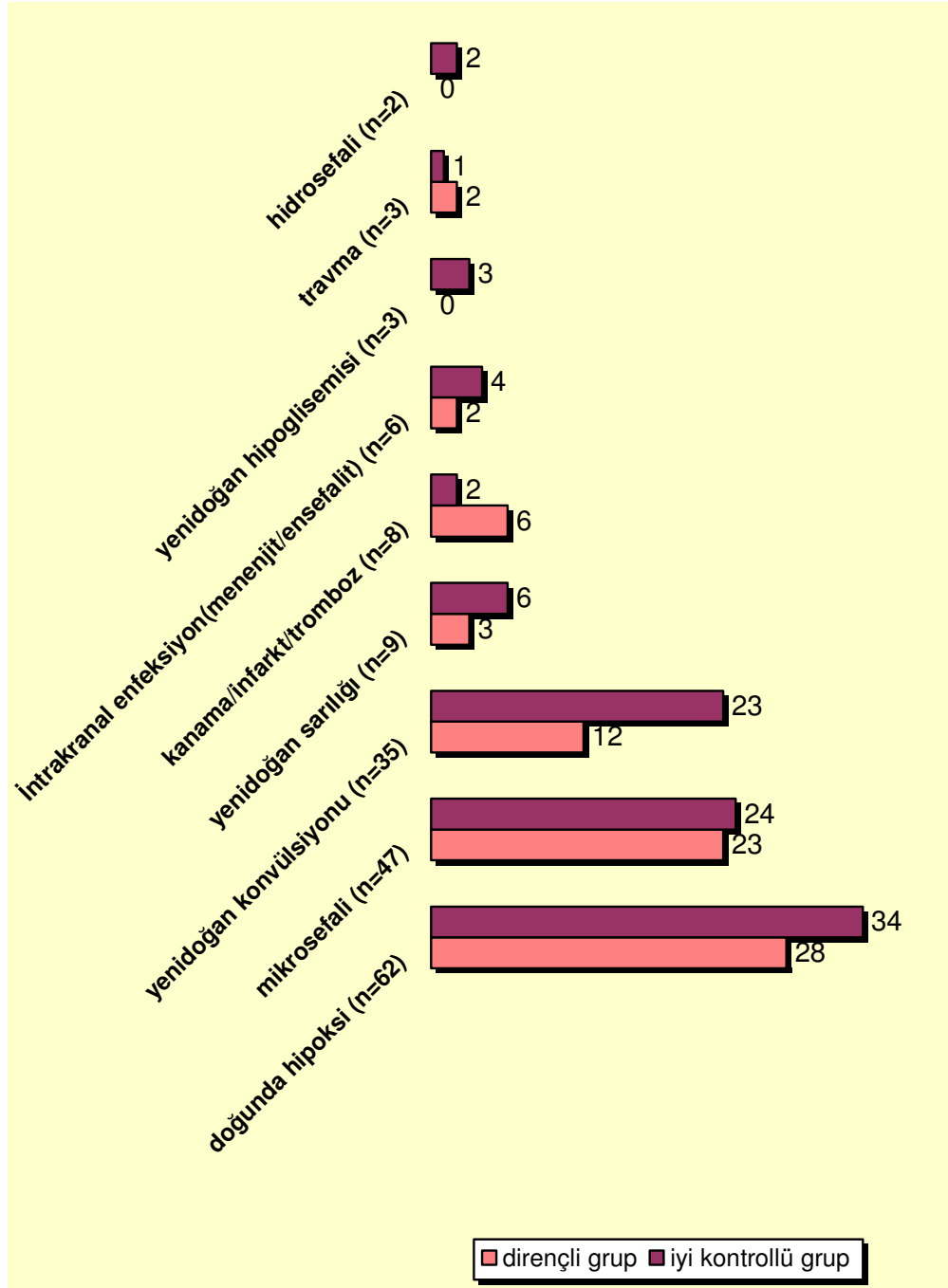
Doğumun yapıldığı yere göre hastaların dağılımlarına baktığımızda tüm hastalardan 138'nin (%1,4) hastanede doğduğu görüldü. Dirençli gruptaki hastaların tümünün hastahanede, iyi kontrollü grupta yer alan 78 hastanın (%97,5) hastahanede, 2 hastanın (%2,5) ise evde doğduğu öğrenildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,507$).

Doğumda hipoksi öyküsünün varlığı açısından bakıldığında tüm hastalardan 62'sinin (%44,3) doğumunda hipoksi öyküsü vardı. Dirençli grupta 28 hasta (%46,7), iyi kontrollü grupta 34 hasta (%42,5) bulunuyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,632$). Tedavi gerektiren yenidoğan sarılığı tüm hastaların 9'unda (%6,4) mevcuttu. Dirençli grupta 3 hasta (%6,4), iyi kontrollü grupta 6 hasta (%7,5) bulunuyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,732$). Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu açısından bakıldığında tüm hastalardan 6'sının (%4,3) pürülan menenjit geçirdiği görüldü. Dirençli grupta 2 (%3,4), iyi kontrollü grupta ise 4 hasta (%5,1) bulunuyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,635$). Yenidoğan döneminde tespit edilen hipoglisemi dirençli grupta yokken, iyi kontrollü grupta 3 hasta (%3,8) bulunuyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,260$). Yenidoğan döneminde nöbet geçiren vaka sayısı 35 (%25) olup, bunların 12'si (%20) dirençli grupta yer alırken, iyi kontrollü grupta 23 hasta (%28,8) yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,223$). Yenidoğan dönemi dışı travma geçiren hastalardan 2'si (%3,3) dirençli grupta iken, 1'i (%1,3) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. Travma sonrası iki hasta intrakranial kanama geçirirken bir hastada kanama olmamıştı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,576$). İntrakranial kanama, tromboz, infarkt geçiren hastalardan 6'sı (%7,7) dirençli grupta iken, 2 hasta (%2,5) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,407$). Mikrosefalisi olan vaka sayısı 47 (%33,6) olup, bu hastaların 23'ü (%38,3) dirençli grupta yer alırken, iyi kontrollü grupta 24 hasta (%30) bulunuyordu.

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,302$). Dirençli grupta hidrosefalisi olan hasta yokken, iyi kontrollü grupta 2 hasta (%2,5) mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,507$). Tablo–8 ve Şekil–7’de hastaların etyolojik özellikleri görülmektedir.

Tablo–8: Hastaların Etiyolojik Özellikleri

Hastalık	Hasta sayısı/Oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup		P
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Doğumda hipoksi öyküsü	62	44,3	28	46,7	34	42,5	0,623
Mikrosefali	47	33,6	23	38,3	24	30	0,302
Yenidoğan konvülsiyonu	35	25	12	20	23	28,8	0,233
Yenidoğan sarılığı	9	6,4	3	6,4	6	7,5	0,732
Kanama/infarkt/tromboz	8	4,3	6	4,3	2	2,5	0,407
İntrakranial enfeksiyon (Meningit/ensefalit)	6	4,3	2	3,4	4	5,1	0,635
Yenidoğan hipoglisemisi	3	2,1	-	-	3	3,8	0,260
Travma	3	2,1	2	3,3	1	1,3	0,576
Hidrosefali	2	1,4	-	-	2	2,5	0,507



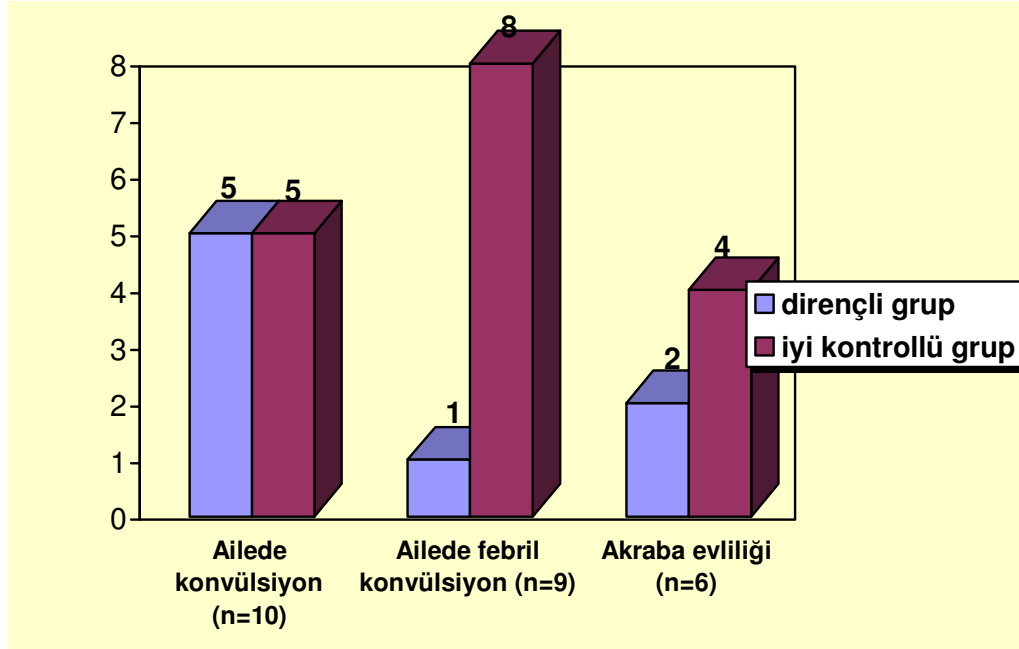
Şekil-7: Hastaların Etiyolojik Özellikleri

Ailelerinde konvülsiyon öyküsünün varlığı yönünden hastalar değerlendirildiğinde tüm vakalardan 10 hastanın (%7,1) ailesinde konvülsiyon öyküsü vardı. Bu vakaların 5'i (%8,3) dirençli, 5'i (%6,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı

($p=0,745$). Ailelerinde febril konvülsiyon öyküsü açısından hastalar değerlendirildiğinde tüm vakalardan 9 hastanın (%6,4) ailesinde febril konvülsiyon öyküsü vardı. Bu vakaların 1'i (%1,7) dirençli grupta, 8'i (%10) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,078$). Ailelerinde akraba evliliği olan hastalardan 2'si (%3,3) dirençli grupta yer alırken, 4'ü (%5) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,700$). Hastaların bu özellikleri Tablo-9 ve Şekil-8'de görülmektedir.

Tablo-9: Soy Geçmiş Özellikleri

	Hasta sayısı/Oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup		P
	n	%	n	%	n	%	
Ailede konvülsiyon öyküsü	10	7,1	5	8,3	5	6,3	0,745
Ailede febril konvülsiyon öy.	9	6,4	1	1,7	8	10	0,078
Akraba evliliği öyküsü	6	4,3	2	3,3	4	5	0,700



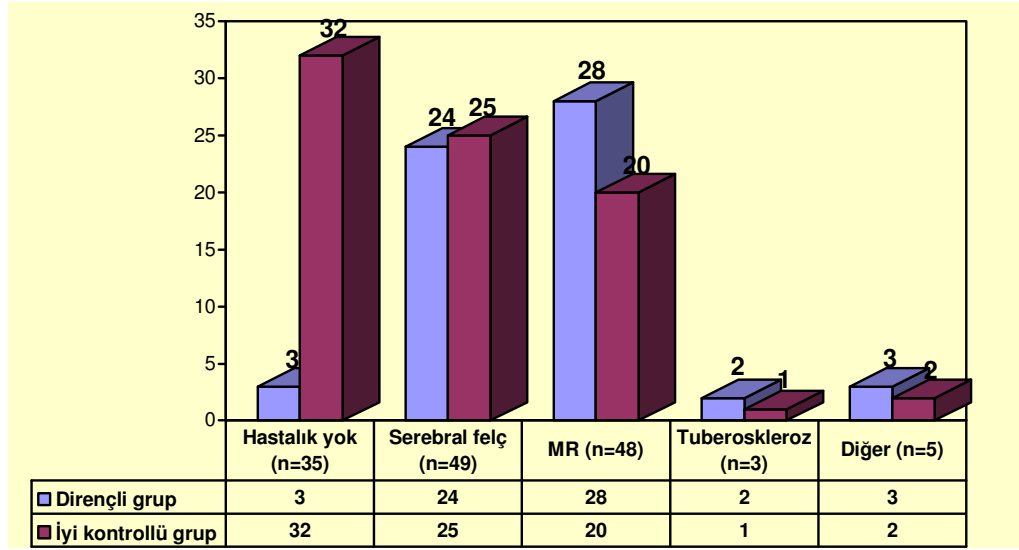
Şekil-8: Soy Geçmiş Özellikleri

Eşlik eden hastalıklar açısından gruplar değerlendirildiğinde tüm hastaların 105'ine (%75) ek hastalık eşlik ediyordu. Dirençli grupta 57 hastada (%95) ek hastalık saptanırken, iyi kontrollü grupta 48 hastada (%60)

ek hastalık saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Serebral felç tüm hastaların 49'una (%35) eşlik ediyordu. Bunların 24'ü (%40) dirençli, 25'i (%31,3) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,283$). Mental retardasyon tüm hastaların 48'ine (%34,3) eşlik ediyordu. Bunların 28'i (%46,7) dirençli, 20'si (%25) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Diğer hastalıklarla birlikte mental retardasyon (MR) açısından hastalar değerlendirildiğinde, tüm hastaların 103'ünde (%73,5) mental retardasyon mevcuttu. Bunların 56'sı (%93,3) dirençli, 47'si (%58,8) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Tuberoskleroz tüm hastaların 3'üne (%2,1) eşlik ediyordu. Bunların 2'si (%3,3) dirençli, 1'i (%1,3) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,576$). Tüm hastaların 80'ninde (%57,1) konuşma bozukluğu vardı. Bunların 43'ü (%71,7) dirençli, 37'si (%46,3) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo–10, Şekil–9)

Tablo–10: Eşlik Eden Hastalıklar

Eşlik eden hastalık	Hasta sayısı/oran		Dirençli grup		İyi kontrollü grup		P
	n	%	n	%	n	%	
Yok	35	25	3	5	32	40	0,000
Var	105	75	57	95	48	60	
Serebral felç	49	35	24	40	25	31,3	0,283
Mental retardasyon	48	34,3	28	46,7	20	25	0,008
Tuberoskleroz	3	2,1	2	3,3	1	1,3	0,576
Diğer	5	3,6	3	5	2	2,5	0,804
Toplam	140	100	60	100	80	100	

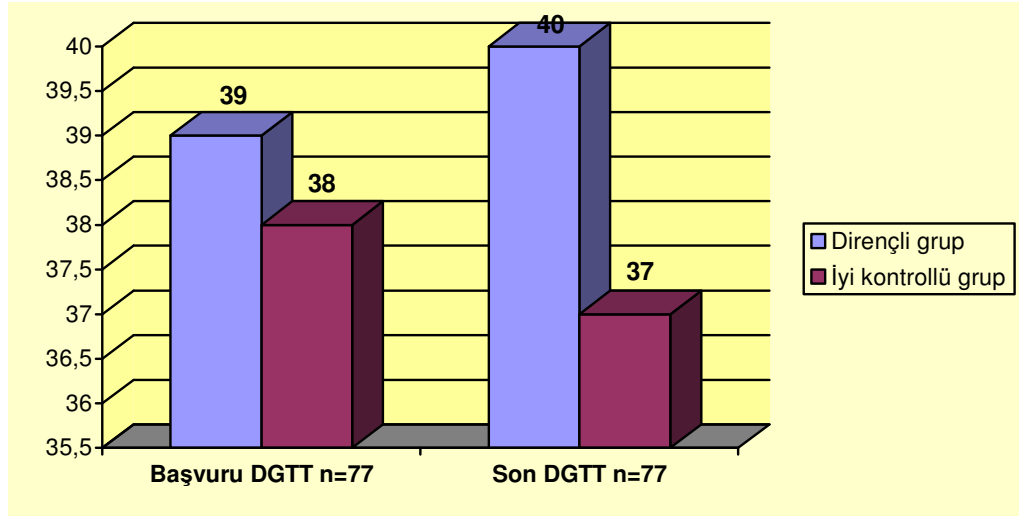


Şekil–9: Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların kan aminoasitleri değerlendirildiğinde her iki grupta da patolojik kan aminoasit değeri saptanmadı. Hastaların başvuru anındaki denver gelişimsel tarama testleri (DGTT) tüm vakaların 77'sinde (%55) geri bulundu. Bunların 39'u (%90,7) dirençli grupta yer alırken 38'i (%64,7) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Hastaların son kontrol anındaki denver gelişimsel tarama testleri tüm vakaların 77'sinde (%55) geri bulundu. Bunların 40'ı (%97,6) dirençli grupta yer alırken 37'si (%64,7) iyi kontrollü grupta yer alıyordu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). (Tablo–11, Şekil–10)

Tablo–11: Denver Gelişimsel Tarama Testinin Değerlendirilmesi (DGTT)

Gruplar	Başvuru DGTT		Son DGTT	
	n	%	n	%
Dirençli	39	90,7	40	97,6
İyi kontrollü	38	64,7	37	71,2
Hasta sayısı/oranı	77	55	77	55

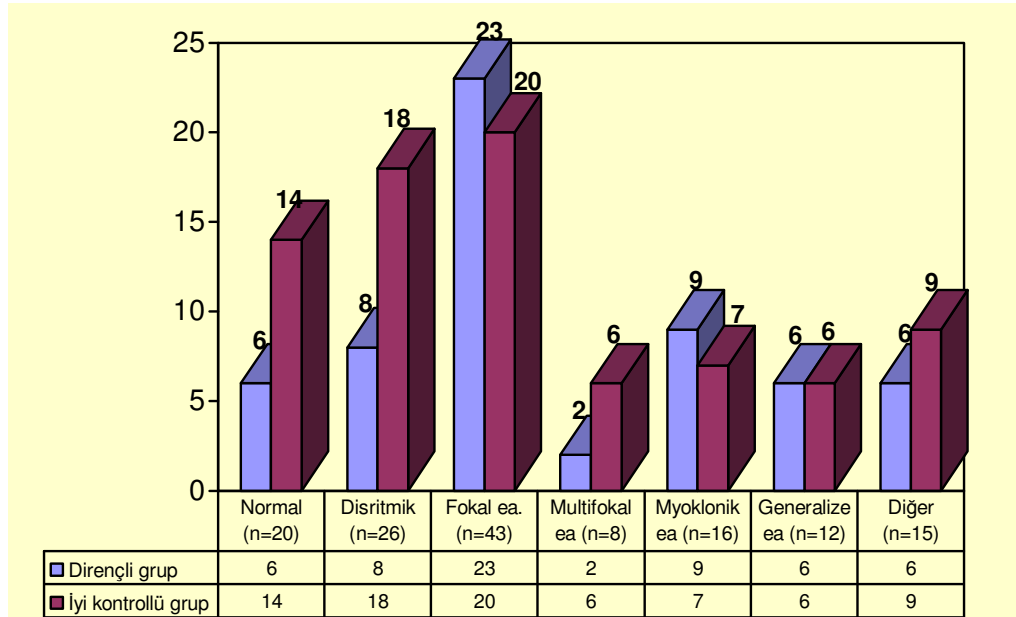


Şekil–10 Denver Gelişimsel Tarama Testinin Değerlendirilmesi

Başvuru anında tüm hastalardan 120'sinin (%85,7) interiktal EEG'si patolojik olarak değerlendirildi. Dirençli grupta 54 hastanın (%90) EEG'si patolojik saptandı. En fazla patoloji tipi fokal epileptiform anomali şeklindeydi (23 hasta; %38,3). İkinci sırada myoklonik epileptiform anomali yer aldı (9 hasta; %15,0). İyi kontrollü grupta ise 66 hastanın (% 82,5) EEG'si patolojikti. En fazla patoloji tipi fokal epileptiform anomali şeklindeydi (20 hasta; %25). İkinci sırada disritmi yer aldı (18 hasta; %22,5). İki grup arasında interiktal EEG patolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,209$). Tablo–12 ve Şekil–11'de hastaların başvuru anındaki EEG'lerin özellikleri görülmektedir.

Tablo-12: Hastaların Başvuru EEG Sonuçları

EEG	Vaka sayısı/Oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Normal	20	14,3	6	10	14	17,5
Disritmik EEG	26	18,6	8	13,3	18	22,5
Fokal epileptiform anomali	43	30,7	23	38,3	20	25
Multifokal epileptiform anomali	8	5,7	2	3,3	6	4,3
Myoklonik epileptiform anomali	16	11,4	9	15	7	8,8
Generalize epileptiform anomali	12	8,6	6	10	6	7,5
Diğer	15	10,7	6	10	9	11,3
Toplam hasta	140	100	60	100	80	100

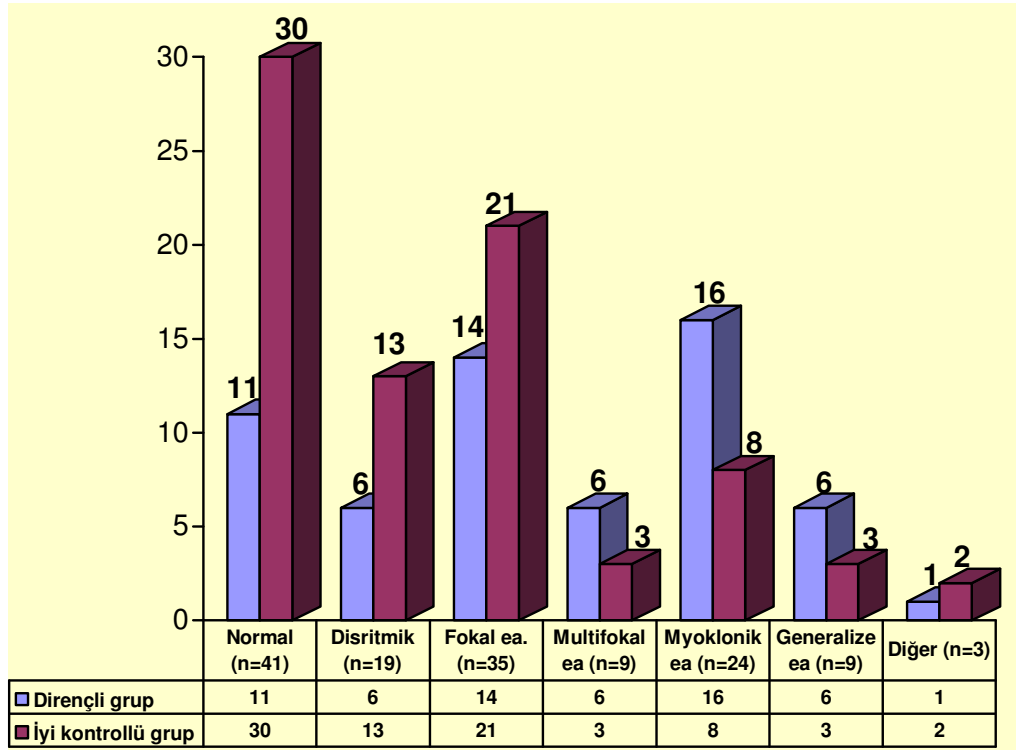
**Şekil-11: Hastaların Başvuru EEG Sonuçları**

Son kontrolde tüm hastalardan 99'nun (%70,7) interiktal EEG'si patolojik olarak değerlendirildi. Dirençli grupta 49 hastanın (%81,7) EEG'si patolojik olarak değerlendirildi. En fazla patoloji myoklonik epileptiform anomali şeklindeydi (16 hasta; %26,7). İkinci sırada fokal epileptiform anomali yer aldı (14 hasta; %23,3). İyi kontrollü grupta ise 50 hastanın (%62,5) EEG'sinde patoloji mevcuttu. En fazla patoloji fokal epileptiform anomali şeklindeydi (21 hasta; %26,3). İkinci sırada disritmi yer aldı (13 hasta; %16,3). İki grup arasında EEG patolojisi açısından istatistiksel olarak

anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Tablo–13 ve Şekil–12’de hastaların son kontroldeki EEG’ lerin özellikleri görülmektedir.

Tablo–13: Hastaların Son EEG Sonuçları

EEG	Vaka sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Normal	41	29,3	11	18,3	30	37,5
Disritmik EEG	19	13,6	6	10	13	16,3
Fokal epileptiform anomali	35	25	14	23,3	21	26,3
Multifokal epileptiform anomali	9	6,4	6	10	3	3,8
Myoklonik epileptiform anomali	24	17,1	16	26,7	8	10
Generalize epileptiform anomali	9	6,4	6	10	3	3,8
Diğer	3	2,1	1	1,7	2	2,5
Toplam hasta	140	100	60	100	80	100



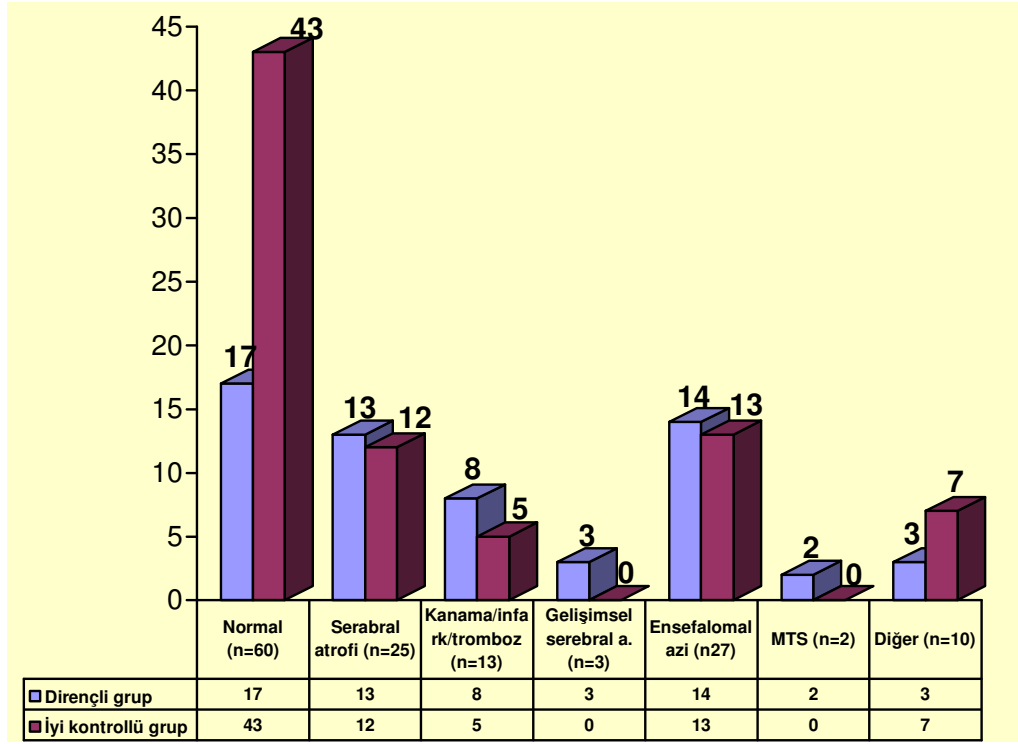
Şekil–12: Hastaların Son EEG Sonuçları

Hastaların kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRI) sonuçları değerlendirildiğinde tüm vakalardan 80 hastanın (%57,1) MRI’ı patolojikti. Dirençli hastalardan 43’ünün (%71,7), iyi kontrollü gruptaki hastaların ise

37'sinin (%46,3) MRI'ında patoloji mevcuttu. İki grup arasında MRI patolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). MRI'daki patolojilere baktığımızda her iki grupta' da en fazla ensefalomalazi mevcuttu. Dirençli grupta 14 (%23,3), iyi kontrollü grupta 13 hastada (%16,3) ensefalomalazi bulunurken, ikinci sıklıkta serebral atrofi yer aldı. Dirençli grupta 13 (%21,7), iyi kontrollü grupta 12 hastada (%15) serebral atrofi saptandı. Gelişimsel serebral anomali olan 3 hasta ve meziyal temporal sklerozu olan 2 hastanın hepsi dirençli grupta yer aldı. Tablo–14 ve Şekil–13' de MRI özellikleri görülmektedir.

Tablo–14: Hastaların MRI Bulguları

MRI bulgusu	Vaka sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Normal	60	42,9	17	28,3	43	53,8
Patolojik	80	56,1	43	71,7	37	46,2
Serebral atrofi	23	17,9	13	21,7	12	15
Kanama/infarkt/Tromboz	13	9,3	8	13,3	5	6,3
Gelişimsel serebral anomali	3	2,1	3	5,0	-	-
Ensefalomalazi	27	19,3	14	23,3	13	16,3
Meziyal Temporal skleroz	2	1,4	2	3,3	-	-
Diğer	10	7,1	3	5	7	8,8
Toplam hasta	140	100	60	100	80	100

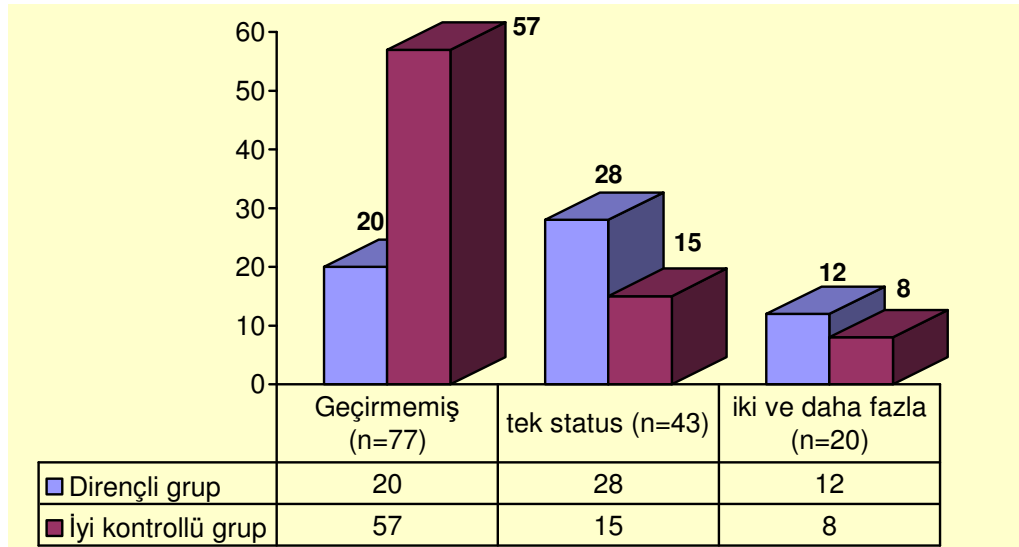


Şekil-13: Hastaların MRI Bulguları

Status epileptikus geçirme sıklığına baktığımızda tüm hastalardan 63'nün (%45) bir veya daha fazla sayıda status epileptikus geçirdiği görüldü. Dirençli grupta 40 hastanın (%66,7) status epileptikus geçirdiği, bunlardan 28'nin (%46,7) bir defa, 12'sinin (%20) ise iki ve daha fazla sayıda status epileptikus geçirdiği görüldü. İyi kontrollü grupta ise 23 hastanın (%28,8) status epileptikus geçirdiği, 15'nin (%18,8) bir defa, 8 hastanın ise iki ve daha fazla sayıda status epileptikus geçirdiği görüldü. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Status epileptikus tiplerine göre değerlendirildiğinde ise dirençli grupta 32 (%80) hasta konvülsif, 8 hasta non konvülsif status geçirirken, iyi kontrollü gruptaki tüm hastaların [23 (%100) hasta] konvülsif status epileptikus geçirdiği görüldü. Tablo-15 ve Şekil-14'de hastaların status epileptikus açısından özellikleri görülmektedir.

Tablo-15: Hastaların Status Epileptikus Özellikleri

Status epileptikus öyküsü	Vaka sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Yok	77	55	20	33,3	57	71,3
Var	63	45	40	66,7	23	28,7
Tek Status	43	30,7	28	46,7	15	18,7
İki ve daha fazla	20	14,3	12	20	8	10

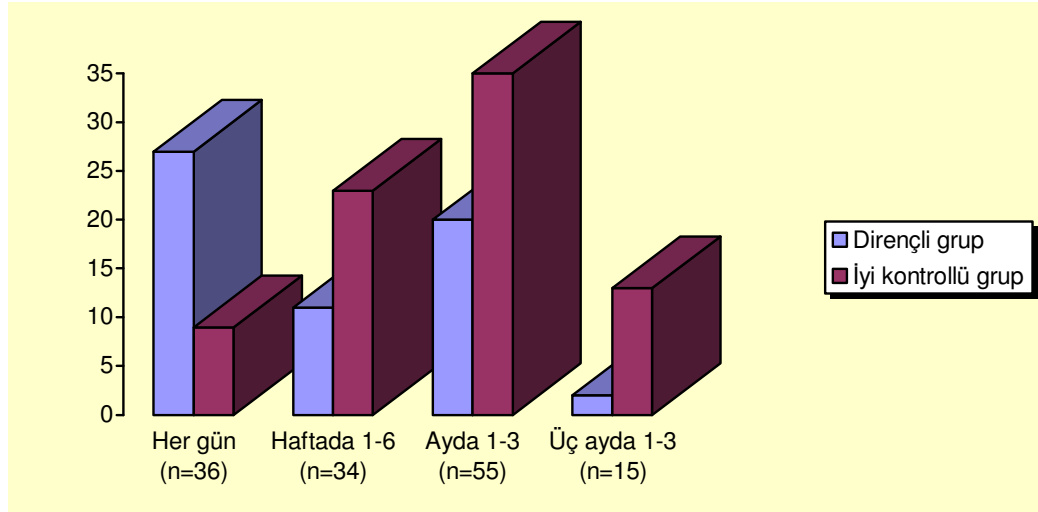
**Şekil-14: Hastaların Status Epileptikus Özellikleri**

Hastaların başvuru anında nöbet geçirme sıklıklarına baktığımızda; dirençli grupta her gün nöbet geçiren 27 (%45), haftada 1–6 nöbet geçiren 11 (%18,3), ayda 1–3 nöbet geçiren 20 (%33,3), üç ayda 1–3 nöbet geçiren 2 hasta (%3,3) yer aldı. İyi kontrollü grupta ise her gün nöbet geçiren 9 (%11,3), haftada 1–6 nöbet geçiren 23 (%28,8), ayda 1–3 nöbet geçiren 35 (%43,8), üç ayda 1–3 nöbet geçiren 13 hasta (%16,3) yer aldı. Dirençli hastalar arasında en fazla hasta her gün nöbet geçiren grupta yer alırken, iyi kontrollü hastalar arasında ayda 1–3 nöbet geçiren grupta yer aldı. İki grup arasında istatistiksel olarak her gün ve üç ayda 1–3 nöbet geçiren hastalar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$ – $p<0,05$). Diğer nöbet geçirme sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu. Her gün nöbet geçirme dirençli epilepsi

gelişmesi açısından tek başına riski artırırken, üç ayda 1–3 nöbet geçirme ise riski azalttığı görüldü. Tablo–16 ve Şekil–15’de nöbet geçirme sıklıkları görülmektedir.

Tablo–16: İlk Nöbet Geçirme Sıklıkları

Nöbet geçirme sıklığı	Vaka sayısı/Oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup		P
	n	%	n	%	n	%	
Her gün	36	25,7	27	45	9	11,3	0,000
Haftada 1–6 nöbet	34	24,3	11	18,3	23	28,8	0,155
Ayda 1–3 nöbet	55	9,3	20	33,4	35	43,8	0,212
Üç ayda 1–3 nöbet	15	10,7	2	3,3	13	16,3	0,014
Toplam	140	100	60	100	80	100	

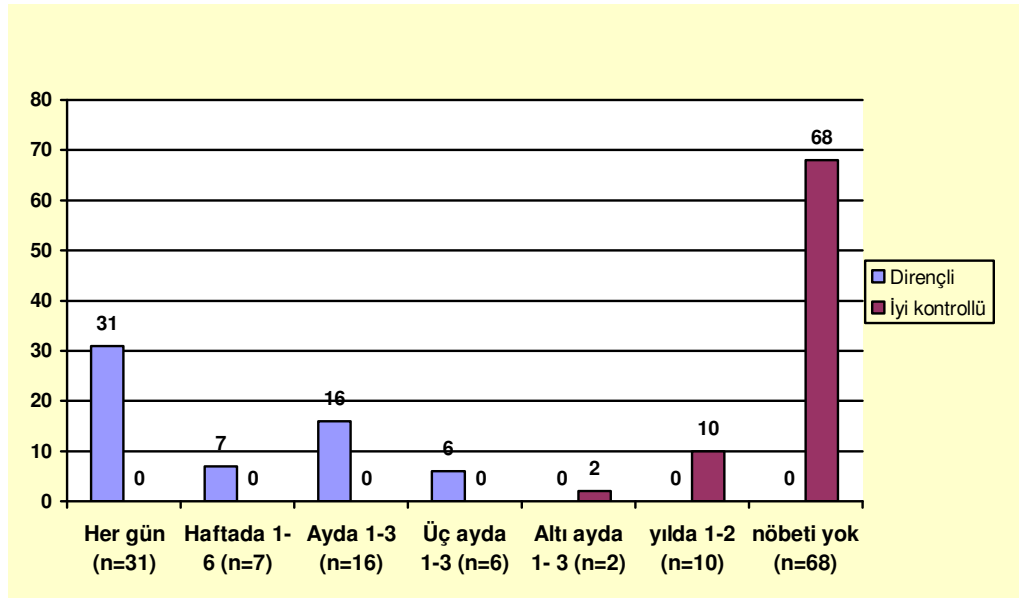


Şekil–15: İlk Nöbet Geçirme Sıklıkları

Hastaların son kontrolde nöbet geçirme sıklıkları değerlendirildiğinde dirençli grupta; her gün nöbet geçiren 31 (%51,7), haftada 1–6 nöbet geçiren 7 (%11,7), ayda 1–3 nöbet geçiren 16 (%26,7), üç ayda 1–3 nöbet geçiren 6 hasta (%10) yer aldığı görüldü. İyi kontrollü grupta; 68 (%85) hastanın nöbeti tam kontrol altına alınmışken, yılda 1–2 nöbet geçiren 10 (%12,5), 6 ayda 1–3 nöbet geçiren 2 hasta (%2,6) yer aldı. Tablo–17 ve Şekil–16’de son kontroldeki nöbet geçirme sıklıkları görülmektedir.

Tablo-17: Son Nöbet Geçirme Sıklıkları

Nöbet geçirme sıklığı	Vaka sayısı/oranı		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Her gün nöbet geçiren	31	22,1	31	51,7	-	-
Haftada 1-6 nöbet	7	5,0	7	11,7	-	-
Ayda 1-3 nöbet	16	11,4	16	26,7	-	-
Üç ayda 1-3 nöbet	6	4,3	6	10	-	-
Altı ayda 1-3 nöbet	2	1,4	-	-	2	2,5
Yılda 1-2 nöbet	10	7,1	-	-	10	12,5
Nöbeti yok	68	48,6	-	-	68	85
Toplam	140	100	60	100	80	100

**Şekil-16: Son Nöbet Geçirme Sıklıkları**

Hastaların aldığı antiepileptik ilaçların sayısına baktığımızda dirençli grup izlem boyunca 3-11 (ortalama: 6 ± 2) arası değişik ilaç/ilaç kombinasyonu almışken, iyi kontrollü grup izlem boyunca 3-10 (ortalama: 5 ± 1) arası değişik ilaç/ilaç kombinasyonu almıştı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi tüm dünyada yaygın görülen bir sağlık problemi olup çocuklarda en sık görülen nörolojik problemlerden bir tanesidir (1). Bu çocukların büyük bir kısmında tek antiepileptik ilaçla, daha az bir kısmında çoklu antiepileptik ilaçla nöbet kontrolü sağlanırken diğerlerinde ise çoklu antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. İşte bu çoklu antiepileptiklere rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan vakalar dirençli epilepsi grubunu oluşturmaktadır. Ancak dirençli epilepsi tanımlaması hala tartışma konusudur (68). En son 2006 yılında yapılan kapsamlı bir çalışmada; üç tane uygun ve etkin serum düzeyinde ana antiepileptik ilaç kullanmasına rağmen, 18 aylık takip süresince ortalama ayda bir nöbet geçiren, 3 ay arka arkaya nöbetsiz dönemi olmayan hastalar dirençli epilepsili hastalar olarak tanımlanmıştır (68).

Yapılan çalışmalarda uygun ve etkin tıbbi tedaviye rağmen epilepsili hastaların %10–30'unda dirençli epilepsi geliştiği görülmüştür. Berg ve ark.'larının (69) yaptıkları çalışmada yaşları 1 ay ile 15 yaş arasında değişen 613 çocuk hastadan oluşan çalışma grubunda dirençli epilepsi insidansı %13,8 olarak bulunmuştur. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda en yüksek insidans %24 verilirken, en düşük oran %9 olarak bulunmuştur (9–17). Bu farklılıklar çalışma grubundaki vakaların yaş farkı ve muhtemelen kabul edilen farklı dirençli epilepsi kriterlerinden kaynaklanmaktadır. Kendi vakalarımızda dirençli epilepsi insidansını %16,0 olarak bulduk. Sonuçlarımız literatürdeki %9'luk gruba göre yüksek, %24'lük gruba göre düşüktü. Bu farklılıklar kabul edilen farklı dirençli epilepsi kriterlerinden kaynaklanmaktadır.

Değişik çalışmalarda nöbetin başlama yaşı ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Berg ve Shinnar' ın (62) 76 dirençli epilepsili hasta çocukları aldıkları çalışmada, dirençli gruptaki hastaların %52,6' sında ilk nöbetin bir yaşından önce başladığı, kontrol grubunda ise bu

oranın %9,4 olduğunu bulmuşlardır. Literatürdeki diğer çalışmalarda da, benzer şekilde ilk nöbetin bir yaşından önce başlamasının, dirençli epilepsi için risk faktörü olduğu bulunmuştur (10,64,65,70,71). Çalışmamızda ise dirençli gruptaki hastaların %68,3'ü, iyi kontrollü gruptaki hastaların ise %67,5'inin ilk nöbetinin bir yaşından önce başladığı bulundu. Nöbetin başlama yaşı ile dirençli epilepsi arasında ilişki saptamadık. Bunun nedenini bizim iyi kontrollü hasta grubumuzun da, ilk iki yıllık takip sonunda dirençli epilepsi tanısı alıp, yeni kuşak antiepileptik tedavi ile iyi kontrollü gruba dahil edilmesinden kaynaklanabileceği şeklinde düşünmekteyiz.

Hastaların ilk nöbet tiplerini literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde, bazı çalışmalarda en sık görülen nöbet tipi generalize tonik nöbet iken (62,65), diğer bir grup çalışma da fokal başlangıçlı nöbet (71,72), başka bir çalışmada ise myoklonik nöbet en sık görülen nöbet tipi olarak bulunmuştur (64). Burada çalışmalar arasında görüş birliği yoktur. Bizim çalışmamızda ise başlangıçta en sık görülen nöbet tipi generalize tonik nöbetti. Bu farklılıkların ana kaynağı nöbeti tanıyan kişinin nöbet hakkındaki tecrübe ve bilgisidir. Çünkü bu nöbetlerin büyük birçoğu hekim tarafından görülmemekte, anne, baba tarafından tarif edilmektedir.

Steffenburg ve ark.'larının (70) yaptıkları çalışmada nöbet tipi sayısının (aynı hastadaki nöbet çeşitliliği) tek başına dirençli epilepsi riskini artırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da üç ve daha fazla sayıda değişik nöbet geçiren hastaların dirençli grupta daha fazla olduğu görüldü. Bu çalışma ile uyumlu olarak nöbet çeşitliliği ile dirençli epilepsi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Epilepsi tiplerine göre vakaların prognozunun irdelendiği çalışmalara bakıldığında Berg ve ark.'larının (69) 83 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada hastaların %52,2'sinin semptomatik tip epilepsi grubuna girdiği bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalarda da semptomatik epilepsinin dirençli epilepsi gelişmesi için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Altta yatan

patoloji kaldırılmadıkça nöbeti kontrol altına almak zordur (10,62,64,65,70,71,). Bizim çalışmamızda da dirençli epilepsi grubundaki hastaların %63,3'ü semptomatik grupta yer alıp iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Sung ve ark.'larının (10) 144 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada, West Sendromu olan 24 hastanın 22'si, Lennox Gastaut Sendromu olan 17 hastanın hepsi dirençli grupta yer almıştır. Bu çalışmada West Sendromunun tek başına dirençli epilepsi riskini artırmadığı bildirilmektedir. Berg ve ark.'larının (62) 76 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada 16 West Sendromu tanılı hastanın 15'i dirençli grupta yer almıştır. Bu çalışmada ise sung ve arkadaşlarının tersine West Sendromunun dirençli epilepsi için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ise West Sendromu tanısı alan, en az iki yıl izlenen 17 hastanın 6'sı dirençli grupta yer alırken, diğerlerinden 7 tanesinde tam nöbet kontrolü sağlanmıştır. Kalan 4 hastada ise dirençli tanımına uymayan kronik konvülsiyonların devam ettiği görülmüştür. Lennox Gastaut sendromu (LGS) olan 7 hastanın 5'i dirençli epilepsi grubunda yer almıştır. Çalışmamızda West Sendromunun dirençli epilepsi riskini artırmadığı, Lennox Gastaut sendromunun (LGS) ise tek başına dirençli epilepsi riskini artırdığı görüldü.

Doğumda hipoksi ve yenidoğan konvülsiyon öyküsünün varlığı açısından bakıldığında Gururaj ve ark.'larının (65) yaptıkları çalışmada dirençli gruptaki hastaların %25'inde doğumda hipoksi öyküsü varken kontrol grubunda bu oran %6 bulunmuştur. Dirençli gruptaki hastaların %18'inde yenidoğan konvülsiyonu öyküsü varken kontrol grubunda hasta yer almamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer çalışmalarda da doğumda hipoksi öyküsünün varlığı ve yenidoğan konvülsiyonunun varlığı dirençli epilepsi gelişimi için bir risk faktörü oluşturmadığı belirtilmektedir (62,63). Bizim çalışmamızda da dirençli gruptaki hastaların %46,7' sinde, kontrol grubundaki hastaların ise %42,5'inin doğumunda hipoksi öyküsü varlığı saptanmıştır. Yenidoğan döneminde

konvülsiyon öyküsü ise dirençli gruptaki hastaların %20'sinde, kontrol grubundaki hastaların ise %28,8'inde mevcuttu. Çalışmamızda doğumda hipoksi öyküsünün varlığı, yenidoğan konvülsiyon öyküsü ile dirençli epilepsi arasında ilişkisi saptanmadı.

Berg ve ark.'larının (62) 76 dirençli epilepsili hastadan oluşan çalışmalarında mikrosefali oranı dirençli grupta %23,7, kontrol grubunda ise %3,1 olarak bulunmuştur ve mikrosefalinin tek başına dirençli epilepsi riskini artırdığı bildirilmiştir. Sung ve ark.'larının (10) 144 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada mikrosefali oranı dirençli grupta %6,3 iken kontrol grubunda bu oran %2,6 olarak bulmuşlar ve mikrosefalinin dirençli epilepsi için risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda dirençli epilepsili grupta mikrosefali oranı %38,3 iken, kontrol grubunda bu oranı %30 olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında mikrosefali oranı dirençli grupta daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,302$).

Ailede afebril konvülsiyon, febril konvülsiyon öyküsü ve akraba evliliği açısından baktığımızda bu nedenlerin dirençli epilepsi ile ilişkili olmadığını bulduk. Literatürde de benzer sonuçlar verilmiştir (65).

Eşlik eden hastalık açısından gruplar değerlendirildiğinde; dirençli epilepsili hastalarımızın %95'ine bir veya daha fazla hastalık eşlik ediyordu. Bu hastalıklar sıklık sırasına göre %46,7 oranında mental retardasyon, %40 oranında serebral felç ile birlikte mental retardasyon şeklinde sıralanıyordu. Diğer grupta ise bu oranlar sırasıyla %25 mental retardasyon, %31,3 oranında serebral felç ile birlikte mental retardasyon şeklindeydi.

Mental retardasyon ile dirençli epilepsi arasındaki ilişkiyi inceleyen en geniş kapsamlı çalışma, Steffunburg ve ark.'larının (70) 636 hastadan oluşan çalışmalarıdır. Burada dirençli epilepsisi olan 44 hastanın % 80'ninde mental retardasyon mevcut iken kontrol grubunda bu oran %63 olarak bulunmuş ve

mental retardasyonun dirençli epilepsi gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda dirençli epilepsili hastaların %93,3'de mental retardasyon mevcut iken, kontrol grubunda bu oran %56,3'tü ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Literatürdeki diğer çalışmalar da bununla uyumlu bulunmuştur (10,60,65,71). Sung ve ark.'ları (10) 144 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada serebral felç dirençli grupta %25 iken, kontrol grubunda bu oran %5,1 olarak bulunmuş aradaki fark anlamsız olarak değerlendirilmiş ve dirençli epilepsi için risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda da dirençli grupta serebral felç oranı %40 iken, kontrol grubunda bu oran %31,3 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,283$).

Hastaların başvuru anındaki interiktal EEG'leri ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, çalışmamızda başvuru anındaki EEG, dirençli gruptaki hastaların %90'ında patolojik iken, kontrol grubunun bu oran %82,5 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,209$). Başvuru anındaki EEG patolojisinin dirençli epilepsi için risk faktörü olmadığı görüldü. Sung ve ark.'larının (10) yaptıkları çalışmada, dirençli gruptaki hastaların %73,6'sının EEG' si patolojik iken, kontrol gruptaki hastaların %41'inin EEG'sinde patoloji bulunmuş ve başvuru anındaki EEG patolojisinin tek başına risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bununla ilgili yapılan başka bir çalışmada (65) ise ilk EEG dirençli gruptaki hastaların %91'inde patolojik iken, kontrol grubundaki hastaların ise %90'da patolojik bulunmuş ve dirençli epilepsi için risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

Hastaların beyin görüntülemeleri literatür eşliğinde değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda dirençli gruptaki hastaların kranial MRI'nın %72,7'sinde patoloji varken, kontrol grubunda bu oran %46,2 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). MRI'daki patolojilere baktığımızda en fazla %23,3'lük oran ile ensefalomalazi, ikinci sıklıkta ise %21,7'lik oran ile serebral atrofi yer aldı. Sanjay ve ark.'ları (64) 50 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmalarında, MRI patolojisini dirençli

grupta %74, kontrol grubunda bu oranı %6 olarak bulmuşlardır. Gururaj ve ark.'larının (65) çalışmasında ise dirençli grubun %78' i, kontrol grubunun ise %8' nin MRI' da patoloji saptanmıştır. Bir başka ise çalışmada 144 dirençli hasta alınmış ve dirençli grubun kranial MRI'nın %54,9'da, kontrol grubunun ise %23,1'de patoloji saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak kranial MRI patolojinin tek başına dirençli epilepsi göstergesi olduğu saptandı.

Status epileptikus hikayesi ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki incelendiğinde, çalışmamızda dirençli epilepsili hastaların %66,7'si status epileptikus (SE) geçirmişken, kontrol grubundaki hastaların ise %28,8'inin status epileptikus geçirdiği görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Berg ve ark.'larının (62) yaptıkları çalışmada status epileptikus geçiren hasta oranı dirençli grupta %19,7 iken, kontrol grubunda %5,2 olarak bildirilmiştir. Sung ve ark.'larının (10) yaptıkları çalışmada dirençli gruptaki hastaların %23,6'sı status epileptikus geçirmişken, kontrol grubunda bu oran %2,6 olarak bulunmuştur. Karen ve ark.'larının (71) yaptıkları çalışmada status epileptikus geçirme oranı dirençli grupta %22,7 iken, kontrol grubunda bu oran %7,6 olarak bulunmuştur. Gururaj ve ark.'larının (65) yaptıkları çalışmada status epileptikus geçirme oranı dirençli grupta %49 iken kontrol grubunda bu oran %8 olarak bulunmuştur. Steffenburg ve ark.'larının (70) yaptıkları çalışmada dirençli grupta status epileptikus oranı %55 iken, kontrol grubunda bu oran %24 olarak bulunmuştur. Tüm bu çalışmalarda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamız da status epileptikusun tek başına dirençli epilepsi için risk faktörü olduğunu gösterdi.

Hastaların nöbet geçirme sıklıkları ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; nöbet geçirme sıklığı ile dirençli epilepsi arasında ciddi bir ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmamızda her gün nöbet geçiren hastalar dirençli grupta %45 oranında iken, kontrol grubunda bu oran %11,3 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Berg ve ark.'larının (62) yaptıkları çalışmada dirençli gruptaki hastaların %57'si her gün nöbet geçirirken, kontrol grubunda ise hergün nöbet geçiren vaka yokmuş. Karen ve ark.'larının (71) 44 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada, dirençli gruptaki hastaların %59'u her gün nöbet geçirirken, kontrol grubunda bu oran %22,7 bulunduğu bildirilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda bu çalışmalar ile benzer bulunmuştur (10,64). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak nöbet geçirme sıklığının tek başında dirençli epilepsi riskini artırdığını gösterildi.

Hastaların aldığı antikonvülsan ilaç sayısı ile gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında çalışmalarda (10) dirençli gruptaki hastaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla sayıda antikonvülsan ilaç aldığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise kullanılan antikonvülsan sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bunun nedeni bizim iyi kontrollü hasta grubumuzun da ilk iki yıllık takip sonunda dirençli epilepsi tanısı almış olup, yeni kuşak antiepileptik tedavi ile iyi kontrollü gruba girdiğinden olabilir.

Sonuç olarak dirençli epilepsi tanımı hala tartışma konusudur. Çünkü belli sayıda ilaç kullanımı ve takip süresi sonunda dirençli epilepsi tanısı almış hastaların bir kısmında sonraki takip dönemlerinde nöbetlerinin durduğu görülmektedir (68). En son 2006 yılında Berg ve ark.'larının (68) dirençli epilepsi tanımlaması ve sıklıkları ile ilgili yaptıkları çalışmada çeşitli ülkelerden yapılan yayınlardaki dirençli epilepsi tanımlaması ve sıklığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada dirençli epilepsi sıklığı; Amerika' da 546 hastanın alındığı çalışmada %9, yine Amerika' da 530 hastanın alındığı başka bir çalışmada %12, Hollanda' da 461 hastanın alındığı çalışmada %24, Kanada' da 514 hastanın alındığı çalışmada %9, İskoçya' da 491 hastanın alındığı çalışmada %13 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise düzenli takibe gelen 872 hasta arasında dirençli epilepsi oranı 2 yıllık takip sonunda %16,0 iken, 7 yıllık takip sonunda ise bu oranı %6,8 olarak bulduk. Genel olarak bakıldığında bu azalma hastanın takibi bırakmasından, bu hastaların çeşitli nedenlerle kaybedilmesinden, yaşa bağlı tedaviye yanıt

değişikliğinden ve yeni antikonvülsanların etkinliğinden kaynaklanabilir. Bizim vakalarımıza baktığımızda ilk iki maddenin geçersiz olduğu, dirençli vaka oranındaki azalmanın yaşa bağlı tedaviye yanıt değişikliğinden ve yeni antikonvülsanların etkinliğinden kaynaklanabileceği söylenebilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda dirençli epilepsi tanımlaması için daha kesin zaman aralığı, antiepileptik ilaç başarısızlığı için daha kesin kriterler ve uzun süreli takip sırasında persistan dirençli epilepsisi olan hastaları belirlemek gerekir (68).

Dirençli epilepsi ön belirteçleri (risk faktörleri) olarak çalışmamızda semptomatik epilepsi olması, nöromotor gelişme geriliğinin olması, kranial MRI' da patolojinin olması, başvuru anında sık nöbet geçirmesi (her gün), nöbet tipinin ikiden fazla olması, status epileptikus öyküsünün olması veya geçirmesi, Lennox Gastaut sendromu (LGS) tanısı almış olması olarak bulduk. Bu ön belirteçler literatürdeki çalışmalar ile uyumlu iken, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ilk nöbetin başlama yaşının (oran olarak literatürdeki çalışmalar ile uyumlu iken) dirençli epilepsi riskini artırmadığını bulduk. Bunun nedeni iyi kontrollü grubun aslında başlangıçta dirençli epilepsi grubu olup takip sonunda iyi kontrollü gruba girdiğinden olabilir.

Dirençli gruptaki hastalar uzun süre nöbet geçirmeye devam ettiklerinden ve çok sayıda ilaç kullandıklarından, bunların sonucunda tıbbi, sosyal ve ekonomik boyutları ağırdır. Ayrıca ilaç yan etkilerinin görülme riski, sık nöbet geçirmeye bağlı davranış ve psikolojik problemlerin görülme riski yüksektir. Bundan dolayıdır ki; hangi hasta grubunun tıbbi tedaviye iyi yanıt vermeyeceği hastalığın erken dönemde tahmin edilebilirse diğer hastalardan farklı olarak bu hasta grubuna vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, uygun vakalara epilepsi cerrahisi gibi değişik tedavi yöntemleri düşünülebilir (69,73,74,75).

KAYNAKLAR

- 1- Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. *Epilepsia* 1991;32:798–809.
- 2- Foote-Smith E, Bayne L. *Journal Arc. Epilepsia* 1991;32:810–5.
- 3- Griffin J, Wyles M. *Epilepsy Towards Tomorrow*. London, England: Office of Health Economics; 1991.
- 4-Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592–6.
5. Houser WA, Nelson KB. Epidemiology of epilepsy in children. *Clin J Med* 1989;56(Suppl 2):185–94.
6. Sander JWAS, Shorvan SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:829–39.
- 7.Okan N, Okan M, Eralp O, Aytekin AH. The prevalence of neurological disorders among children in Gemlik (Turkey). *Dev Med. Child. Neurol.*1995 Jul;37(7):597–603.
8. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, et al. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004;19(4):271–4.
9. Aicardi J. *Epilepsy in children* Philadelphia: Lippincott-Raven, 2004;12:351–2.
10. Ko T-S, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1245–51.
- 11 Brodie MJ, Leach JP. Success or failure with antiepileptic drug therapy. *Neurology* 2003;60:162–4.
- 12 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
13. Sillanpaa M. Remission of seizures and prediction of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993;34:930–6.
14. Harrison RM, Taylor DC. Childhood seizures: A 25-year follow-up-social and medical prognosis. *Lancet* 1976;1:948-51.
15. Reynolds EH, Elwes RDC, Shorvon SD. Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. *Lancet* 1983;2:952–4.

16. Mattson RA. Selection of drugs for treatment of epilepsy. *Semin Neurol* 1990;10:406–13.
17. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Surgery for epilepsy, March 19-21. *Epilepsia* 1990;31 :806-12.
18. Annegers JE, Rocca WA and Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester Epidemiology Project Mayo Clinic Proceedings 1996; 71: 570–5.
19. Holmes GL. Epilepsy and other seizure disorders. In *Principles of Child Neurology*. Ed: Berg BO. McGraw-Hill, New York, 1996:223–84.
20. Hauser WA. Seizure disorders the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): 6-14.
21. Annegers JE, Garbow JD, Groover RV et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980;30: 683–9.
22. Ascroft PB. Traumatic epilepsy after gunshot wound of the head. *British Medical Journal* 1941; 1: 739–44.
23. Bergamsco B, Benna P, Ferrero B, Gavinelli R. Neonatal hypoxia and epileptic risk. *Epilepsia* 1984; 25: 131–6.
24. Rantakallio P and Von Wendt L. A prospective comparative study of the aetiology of cerebral palsy and epilepsy in a one-year birth cohort from northern Finland. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1986; 75: 586–92.
25. Nicolosi A, Hauser WA, Behi E and Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted county, Minnesota, 1950-1981. *The Journal of Infectious Diseases* 1986; 154: 399-408.
26. Rocca WR, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegels JF and Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Annals of Neurology* 1987; 21: 22–31.
27. Nelson KB and Pilenberg GH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine* 1976; 295:1029–33.
28. Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Lubsen GD and Habberna JDF. Family history and recurrence of febrile seizures. *Archives of Disease in Childhood* 1994; 70: 395–99.
29. WHO Epilepsy: a aetiology, epidemiology and prognosis. Fact sheet N165, Revised February 2001.

30. Eisner V, Pauli LL and Livingston S. Epilepsy in the families of epileptics. *The Journal of Pediatrics* 1960; 56: 347–54.
31. Khoury SA and Massad D. Consanguineous marriages in Jordan. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43: 769–75.
32. Rodin E. Vocational and educational problems with epileptic patients. *Epilepsia* 1972;13(1):149–60.
33. Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population. Characteristics of patients receiving medication for epilepsy. *Epilepsy Res* 1995;21:439.
34. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, Sander JW. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in southeast England. *BMJ*. 2002 Nov 2;325(7371):1013–6.
35. Morgan CLI, Ahmed Z, Kerr MP. Social deprivation and prevalence of epilepsy and associated health usage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2000;69:137.
36. Engel J Jr. 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(6):796–803.
37. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1984;22:489–501.
38. Shovon SD. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990;336:93–6.
39. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Eds: Engel, Jr J and Pedley TA, Lippincott-Raven, Philadelphia,1997:517–24.
40. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of later epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988;29:590–600.
41. Luders H, Acharya J, Baumgartner C et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998 Sep; 39(9): 1006–13.
42. Engel J: Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998 Sep; 39(9): 1014–7.
43. Fakoner MA, Scrafetinides EA, Corsellis JAN. Etiology and pathogenesis

of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1964;10:233-35.

44. Holmes GL. Partial complex seizures in children: an analysis of 69 seizures in 24 patients using EEG, FM radiotelemetry and videotape recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984;57(1):13–20.

45. Nordli DR Jr, Bazil CW, Scheuer ML, Pedley TA. Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia*. 1997;38(5):553–60.

46. Egli M, Mothersill IO, Kane M et al. The axial spasm: the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:401–15.

47. Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* 1953;76:50–69.

48. Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin* 2001;19:251–70.

49. Gardiner RM. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. *J Neurol*. 2000;247(5):327–34.

50. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield P. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy [see comments]. *Neurology* 1996; 47(4): 912–8.

51. Gastaut H, Tassinari CA, Bureau-Pallias M. Etude polygraphie et clinique des “effondrements atonique epileptiques.” *Rev Neurol* 1966;36:5–21.

52. Pazzaglia P, D’Alessandro R, Ambrosetto G et al. Drop attacks anminous change in the evolution of partial epilepsy. *Neurology* 1985;35:1725–30.

53. Adams RD, Ropper VM. Epilepsy and other seizure disorders. *Principles of Neurology* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1997: 315–28.

54. Engel J Jr: Seizures and Epilepsy. Philadelphia, FA Davis Co 1989.

55. Roger J, Dravet C, Bureau M et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London, John Libbey Eurotext, 1985.

56. Shinnar SO, Dell C. Treatment decision in childhood seizures In *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*. Demos Medical Pub. New York 1995;2:291–300.

57. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al. The risk of recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: A prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076–85.

58. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. The low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1980;83:323–31.
59. Berg AT, Shinnar S, Chadwick D. Discontinuing antiepileptic drugs. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997;1275–84.
60. Emerson RD, Souza BJ, Vining EP et al. Stopping medication in children with epilepsy: Predictors of outcome. *N Eng. J Med*. 1981;304:1125–29.
61. Berg AT, Shinnar S. Relaps following discontinuing of antiepileptic drugs: a metaanalysis. *Neurology* 1994;44:601–8.
62. Berg AT, Susan R Levy, Edward J. Novotny, and Thlomo Shinnar. Predictors of Intractable Epilepsy in Childhood: A Case-Control Study. *Epilepsia*:1996;37(1)24–30.
63. Berg AT, S. Shinnar MD, SR Levy, S. Smith–Rapaort, and B. Beckerman MS. Early development of intractable epilepsy in children:A prospective study. *Neurology* 2001;56:1445–52.
64. Sanjay C, Satinder A, Ravi KV. Etiology and Clinical Predictors of Intractable Epilepsy. *Ped Neurology* 2002;27(3):186–91.
65. Aithala G, Laszlo S, Joseph H, Valsamma E. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61:343– 7.
66. Sağlam H, Köksal N, Tarım Ö, Öztürk B. Yenidoğan Hipoglisemisinde Hiperinsülinizmin Yeri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30(1):31–5.
67. Katar S, Devecioğlu C, Ayrancı Sucaklı I, Taşkesen M. Hipoksik İskemik Ensefalopatili 80 Term Yenidoğan Hastanın Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007;34(1):38–41.
68. Anne T Berg and Molly M Kelly. Defining Intractability: Comparisons among Published Definitions. *Epilepsia* 2006;47(2):431–6.
69. Anne TB, Barbara G V et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann. Neurology* 2006;60:73–9.
70. Ulf S, Anders H et al. Intractable Epilepsy in a Population-Based Series of Mentally Retarded Children. *Epilepsia* 1998;39(7):767–75.
71. Karen L K, Wai Y S et al. Early Predictors of Medical Intractability in Childhood Epilepsy. *Ped Neurology* 2003;29(1):46–52.

72. Yoko O, Harumi Y et al. Predictors and Underlying Causes of Medically Intractable Localization-Related Epilepsy in Childhood. *Ped Neurology* 2000;24(3):209–13.
73. Eric H K, Jane RM et al. A Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):421–4.
74. Sarah I. F, Janet R. Parents caregiving approaches facing a new treatment alternative in severe intractable childhood epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 1–10.
75. Holmes, Gregory L et al. Predicting medical intractability of epilepsy in children: How certain can we be? *Neurology*. 2001;56(11):1430–1.
76. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children. *Ped Neurology* 2006;4:1105–30.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanma, yürütme ve değerlendirme safhalarında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet OKAN' a, asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme, eşime ve yeterince vakit ayıramadığım halde sabır gösteren biricik oğlum Furkan'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

30.10.1975 tarihinde Dicle’de doğdum. İlkokulu Kurudere Köyü İlkokulu’nda, ortaokulu Ergani Orta Okulu’nda, liseyi Ergani Lisesi’nde tamamladım. 1995–2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimimi tamamladım. 13 Kasım 2001’de UÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda asistanlık eğitimime başladım. Evli bir çocuk babasıyım.