T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN ÇOCUK HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yücel SINMAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN

Çanakkale/2023

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN ÇOCUK HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yücel SINMAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN

Çanakkale/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin yürütülmesinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN hocama,

Meslek hayatım ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Selçuk yüksel, Prof. Dr. Özlem YILMAZ, Prof. Dr. Nazan KAYMAZ, Doç. Dr. Hakan Aylanç, Doç. Dr. Fatih BATTAL, Dr. Taylan ÇELİK ve Dr. Durmuş DOĞAN hocalarıma,

Tez çalışmamda verilerin toplanmasında yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve hekim olmamda büyük emekleri olan başta sevgili annem Şaduman UÇAR, dedem Hasan SINMAZ, babaannem Şerife SINMAZ olmak üzere tüm aile büyüklerime, hayatımdaki birçok zorluğu beraber atlattığım kardeşim Tuncay SINMAZ'a,

Varlığı ile bana güç veren ve hayatımın her anını güzelleştiren, her koşulda sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Tuğçe GENÇ SINMAZ'a

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Yücel SINMAZ

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, epilepsi tanısıyla izlenen çocuk hastaların demografik ve klinik özellikleri incelenerek nöbet prognozuna yönelik olası etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışmada 1 ocak 2018 ve 30 haziran 2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve epilepsi tanısı girilmiş olan toplam 2047 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik verilerine hastanemizin elektronik bilgi belge yönetim sistemi üzerinden erişim sağlandı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 555 hastanın 261'i (% 47) kız, 294'ü (%53) erkekti. Hastaların ilk tanı anındaki yaşlarının ortalamaları 62,95±55,49 ay olup, yaşları 1-208 ay arasında değişmekteydi. Hastaların %21,1'inde (n=117) ailede epilepsi öyküsü mevcutken, %49,9'unda (n=277) ailede epilepsi öyküsü yoktu, diğer %29'unda (n=394) ise aile öyküsü bilinmiyordu. En sık nöbet başlangıç tipi Jeneralize %43,2 (n=240), en sık epilepsi tipi ise Fokal epilepsi %42,2 (n=234) olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu %77,3 (n=427) bilinmeyen bir etiyolojiye sahipti. Hastaların %62,5'inde AEİ'ye yanıt mevcutken %37,5'inde AEİ direnci mevcuttu. Hastaların %29,5'inde (n=164) ek hastalık durumu mevcuttu.

SONUÇ: Nöbet başlangıç yaşı, aile öyküsü, ek hastalık durumu ve etiyolojinin AEİ dirençli epilepsiler için anlamlı prognostik faktörler oldukları saptandı.

ANAHTAR KELİMELER: Çocukluk çağı epilepsileri, AEİ dirençli epilepsi, prognostik faktörler

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, we aimed to determine the possible effects of demographic and clinical characteristics of pediatric patients diagnosed with epilepsy on seizure prognosis.

METHODS: In this study, 2047 cases, which were inspected in Child Neurology Department of Canakkale Onsekiz Mart University and diagnosed with epilepsy between 1 January 2018 and 30 June 2023, were investigated retrospectively. Demographic and clinical data of the cases were obtained from the data management system of the hospital.

RESULTS: From the 555 cases which were included in the study, 261 of them were female and 294 of them were male. The median age of the diagnosis was 62,95±55,49 months and the ages were variable between 1-208 months. While there was a family history of epilepsy in 21.1% of the cases, there was no family history of epilepsy in 49.9%, and the family history was unknown in 29%. While the most common seizure starting type was found as generalized (43,2%), the most common epilepsy type was found as focal epilepsy (42,2%). The majority of the cases (77,3%) has unknown etiology. While 62,5% of the cases were treatable with antiepileptic drugs, 37,5% of the cases have drug resistance. 29,5% of the cases have an additional illness.

CONCLUSION: We found that the age of the seizures begin, family history, additional illnesses, and etiology are significant prognostic factors for antiepileptic drug resistant epilepsy.

KEY WORDS: Childhood epilepsy, Antiepileptic drug resistant epilepsy, prognosis of epilepsy.

İÇİNDEKİLER

DİZİN **SAYFA NUMARASI**

TEŞEKKÜR ..... İİ

ÖZET ..... İİİ

ABSTRACT ..... İV

KISALTMALAR VE SİMGELER ..... İX

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ ..... Xİİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1 Epileptik nöbet ve Epilepsi tanımı 2

2.2 Epilepsinin tarihçesi 4

2.3 Epilepsinin epidemiyolojisi 5

2.4 Epilepsi patofizyolojisi 6

2.4.1 iktogenez ve epileptogenez kavramları 6

2.4.2 Epileptogenez sırasında meydana gelen değişiklikler 7

2.4.2.1 Nörodejenerasyon ve Nörogenezis 7

2.4.2.2 Gliozis 7

2.4.2.3 Aksonal filizlenme ve Aksonal hasar 8

2.4.2.4 Nöronal ve Dendritik plastisite 9

2.4.2.5 Anjiogenezis 9

2.4.2.6 Ekstraselüler matriks değişikliği 10

2.4.2.7 Kazanılmış kanalopatiler 10

2.4.2.8 Aşırı nöronal uyarılma 10

2.5 Epilepsinin etiyolojisi 12

2.6 Epilepsi sınıflandırması 15
2.6.1 Epileptik nöbet tipleri..... 16
2.6.1.1 Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler 16
2.6.1.2 Sınıflandırılmamış nöbetler 17
2.6.1.3 Fokal başlangıçlı nöbetler 17
2.6.1.4 Jeneralize başlangıçlı nöbetler..... 19
2.6.2 Epilepsi tipleri 19
2.6.2.1 Fokal epilepsi 20
2.6.2.2 Jeneralize epilepsi..... 20
2.6.2.3 Kombine jeneralize ve fokal epilepsi 20
2.6.2.4 Bilinmeyen epilepsi 20

2.7 Epilepsi sendromları (Elektroklinik sendromlar) klinik, tanı, tedavi ve prognoz 21
2.7.1 Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi başlangıçlı elektroklinik sendromlar 22
2.7.1.1 Kendini Sınırlayan Ailevi Yenidoğan Epilepsisi 22
2.7.1.2 Kendini Sınırlayan Yenidoğan Nöbetleri..... 23
2.7.1.3 Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (EİEE- Ohtahara Sendromu) 23
2.7.1.4 Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME) 24
2.7.1.5 West Sendromu (WS) 25
2.7.1.6 Dravet Sendromu (DS)..... 28
2.7.1.7 İnfantil Miyoklonik Epilepsi 30
2.7.1.8 Gezici Fokal Nöbetlerle Olan İnfantil Epilepsi (GFNIE) 31
2.7.1.9 Progresif Olmayan Hastalıklarda Miyoklonik Ensefalopati 32
2.7.1.10 Hemikonvülziyon Hemipleji Epilepsi (HHE) Sendromu 33
2.7.2 Çocukluk ve Adölesan dönemi başlangıçlı elektroklinik sendromlar.... 35
2.7.2.1 Febril Nöbet (+) / Febril Nöbet ile Genetik Epilepsi (+) (GEFS+)... 37
2.7.2.2 Çocukluk Çağının Sentrotemporal Dikenli Epilepsisi (Benign Rölandik Epilepsi-BRE)..... 38

2.7.2.3 Çocukluk Çağının Erken Başlangıçlı Benign Oksipital Epilepsisi (Panayiotopoulos Sendromu) 39
2.7.2.4 Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi 39
2.7.2.5 Miyoklonik-Atonik Nöbetlerle Birlikte Olan Epilepsi (Doose Sendromu) 40
2.7.2.6 Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) 41
2.7.2.7 Uykuda Sürekli Diken Dalgalı Epileptik Ensefalopati (Epileptic Encephalopathy With Electrical Status Epilepticus During Slow-Wave Sleep-ESES) 42
2.7.2.8 Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi (ODNFLE) . 43
2.7.2.9 Landau-Kleffner Sendromu (LKS) 44
2.7.2.10 Geç Başlangıçlı Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Gastaut Tipi) 44
2.7.2.11 Juvenil Absans Epilepsi (JAE) 45
2.7.2.12 Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME) 46
2.7.2.13 Progresif Miyoklonik Epilepsiler (PME) 46

3. GEREÇ VE YÖNTEM 47

3.1. Çalışma grupları 47

3.2. Veri toplama araçları 50
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik verilerin toplanması 50
3.2.2. Verilerin tanımlanması ve sınıflandırılması 51
3.2.3. Etik Kurul İzni 56
3.2.4.İstatistiksel Analiz 56

4. BULGULAR 57

4.1. Olguların demografik özelliklerinin dağılımları 57

4.2 Olguların klinik özelliklerine göre dağılımları 58
4.2.1 Nöbet başlangıç şekillerine göre dağılımı 58
4.2.2 Farkındalık düzeyine göre dağılımları 59

4.2.3 Nöbet tiplerinin motor ve motor olmayan başlangıç özelliklerine göre dağılımları 60
4.2.4 Epilepsi tiplerinin dağılımı 65
4.2.5 Epilepsi sendromlarının dağılımı 66
4.2.6 Hastaların MRG ve EEG bulgularına göre dağılımları 68
4.2.7 Nörojelişim düzeyi 70
4.2.8 Hastaların etiyolojik dağılımları 71
4.2.9 Hastaların AEİ kullanımlarının dağılımları 73
4.2.10 Hastaların ek hastalık durumlarına göre dağılımları 77

4.3 Olguların epilepsi tipleri ile sosyodemografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 78

4.4 Olguların prognozları ile sosyodemografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 80

4.5 Prognoz üzerine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizleri 82

5.TARTIŞMA 84

6. SONUÇLAR 90

7. KAYNAKÇA 92

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ACZ	Asetazolamid
AEİ	Antiepileptik ilaç
AMPA	a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionat
ANTI-LGI1	Anti-leucine-rich Glioma Inactivated-1
Bcl-2	B-cell lymphoma gene-2
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BRE	Benign Rölandik Epilepsi
BZD	Benzodiyazepin
Ca^{2+}	Kalsiyum iyonu
CBZ	Karbamazepin
CLB	Klobazam
CLZ	Klonazepam
DEHB	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DS	Dravet Sendromu
DZP	Diyazepam
EEG	Elektroensefalogram
EİEE	Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati
EME	Erken Miyoklonik Ensefalopati
ESES	Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati
ESM	Etosüksimid
GABA	γ-aminobütirik asid
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GEFS	Febril Nöbet ile Genetik Epilepsi
GFNIE	Gezici Fokal Nöbetlerle Olan İnfantil Epilepsi
GluR2	Glutamat reseptörü 2
GLUT-1	Glukoz Transporter-1
HHE	Hemikonvülziyon Hemipleji Epilepsi sendromu
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati

IL	İnterlökin
ILAE	International League Against Epilepsy
JAE	Juvenil Absans Epilepsi
JME	Juvenil Miyoklonik Epilepsi
K^+	Potasyum iyonu
KBB	Kan beyin bariyeri
KD	Ketojenik diyet
LEV	Levetirasetam
LGS	Lennox-Gastaut Sendromu
LKS	Landau-Kleffner Sendromu
LRZ	Lorazepam
LTG	Lamotrijin
MDZ	Midazolam
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
Na^+	Sodyum iyonu
NG 2	Nöron/glial antijen 2
NGF	Nöron büyüme faktörü
NMDA	N-metil-D-aspartat
ODNFLE	Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi
OXC	Okskarbazepin
PB	Fenobarbital
PHT	Fenitoin
PME	Progresif Miyoklonik Epilepsiler
RUF	Rufinamid
SUDEP	Epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSPE	Subakut sklerozan panensefalit
SWI	Spike wave index
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü β
TIMP	Doku metaloproteinaz inhibitörü
TNF-a	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
tPA	Doku tipi plazminojen aktivatörü

TPM	Topiromat
uPA	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
VGB	Vigabatrin
VPA	Valproik asit
WS	West sendromu
WHO	Word Health Organization

TABLOLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

DİZİN **SAYFA NUMARASI**

Tablo 2.1: ILAE Epilepsiyi taklit edebilen paroksismal durumlar (12) 3
Tablo 2. 2: ILAE önerilerine göre epileptik nöbetlerin etiyolojisi (29) 13
Tablo 2.3: Motor başlangıçlı fokal nöbet tipleri 18
Tablo 2.4: Motor başlangıçlı olmayan fokal nöbet tipleri 18
Tablo 2.5: Yaş gruplarına özgü Elektroklinik sendromlar (ILAE-2017) (34)..... 21
Tablo 2.6: Çocukluk ve Adölesan dönemi başlangıçlı Elektroklinik Sendromların özellikleri (34) 35
Tablo 3. 1:Çalışmaya dahil edilmeyen olguların dışlama nedenleri..... 47
Tablo 4.1: Olguların genel özelliklerinin dağılımı 57
Tablo 4.2: olguların nöbet başlangıç şekillerine göre dağılımları..... 58
Tablo 4.3: Epileptik nöbetlerin farkındalık düzeyine göre dağılımları 59
Tablo 4.4: Fokal başlangışlı nöbetlerin motor ve motor olmayan özelliklerine göre dağılımları 61
Tablo 4.5: Jeneralize başlangıçlı nöbetlerin Motor ve Motor olmayan özelliklerine göre dağılımları..... 64
Tablo 4.6: Bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin motor özelliklerine göre dağılımları 65
Tablo 4.7: Epilepsi tiplerinin dağılımı..... 65
Tablo 4.8: Epilepsi sendromlarının dağılımları 67
Tablo 4.9: Hastaların MRG bulgularına göre dağılımları 68
Tablo 4.10: Hastaların EEG bulgularına göre dağılımları 69
Tablo 4.11: Hastaların etiyolojik dağılımları 71
Tablo 4.12: Olgularda saptanan Genetik, Metabolik ve enfeksiyöz nedenler ve dağılımları 72
Tablo 4.13: Hastaların AEİ rejimlerine (Monoterapi/Kombine) göre dağılımları 73
Tablo 4.14: Tekli rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları 74
Tablo 4.15: İkili rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları 75
Tablo 4.16: Üçlü rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları 76

Tablo 4.17: Hastaların genel nöbet prognozları 76
Tablo 4.18: Hastaların ek hastalık durumlarına göre dağılımları 77
Tablo 4.19: Hastalarda saptanan tüm ek hastalıklar 77
Tablo 4.20: Olguların epilepsi tiplerine göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı 79
Tablo 4.21: Olguların prognozlarına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerin dağılımları 81
Tablo 4.22: Olguların ilaca dirençli olmalarında etkisi olduğu düşünülen faktörlerin lojistik regresyon analizleri ile incelenmesi 82

Şekil 2. 1: Nöronda aksiyon potansiyeli oluşumu (27) 11
Şekil 2.2: ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırılması (2) 15
Şekil 2.3: ILAE 2017 Nöbet tiplerinin operasyonel sınıflandırması (10) 16
Şekil 3.1: Dışlanan ve çalışmaya dahil edilen hastaların şematik gösterimi 48
Şekil 4.1: Olguların cinsiyete göre dağılımları 58
Şekil 4.2: Olguların nöbet başlangıç şekillerine göre dağılımları 59
Şekil 4.3: Epileptik nöbetlerin farkındalık düzeyine göre dağılımları 60
Şekil 4.4: Fokal nöbetlerin motor özelliklerine göre dağılımı 61
Şekil 4.5: Fokal motor olmayan başlangıçlı nöbet tiplerinin dağılımı 62
Şekil 4.6: Fokal motor başlangıçlı nöbetlerin dağılımı 62
Şekil 4.7: Jeneralize nöbetlerin motor özelliklerine göre dağılımı 63
Şekil 4.8: Jeneralize motor başlangıçlı nöbet dağılımı 63
Şekil 4. 9: Jeneralize motor olmayan başlangıçlı nöbet dağılımı 64
Şekil 4.10: Epilepsi tiplerinin dağılımı 66
Şekil 4.11: Epilepsi sendromlarının dağılımları 67
Şekil 4.12: Hastaların MRG bulgularına göre dağılımları 68
Şekil 4.13: Hastaların EEG bulgularına göre dağılımları 70
Şekil 4.14:Hastaların nörogelişim düzeylerinin dağılımı 70
Şekil 4.15: Hastaların etiyolojik dağılımları 71
Şekil 4. 16: Hastaların AEİ rejimlerine (Monoterapi/Kombine) göre dağılımları 73
Şekil 4.17: Tekli rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları 74

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, tüm yaş ve cinsiyette insanı etkileyen, dünya çapında yaygın, kronik, bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. Epilepsi tahminen 50 milyon insanı etkiler, bu da onu dünya çapında en yaygın nörolojik hastalıklardan biri yapar (1).

Epilepsinin klinik tanısı için, 24 saat veya daha fazla aralıklı en az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet veya bir tetiklenmemiş nöbet ve bu nöbetin ileriki 10 yıl içerisinde tekrarlama ihtimalinin yüksek (en az %60) olduğunun öngörülmesi veya epilepsi sendromu tanısı almış olması gerekmektedir.

Epilepsi nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir beyin hastalığıdır. Mümkün olan en iyi epilepsi yönetimini belirlemek için uygun sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2017 yılında epilepsileri nöbet tipi, epilepsi tipi ve epilepsi sendromları şeklinde üç düzeyde sınıflandırmıştır. Etiyoloji ise genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immün ve bilinmeyen nedenler olmak üzere altı gruba ayrılmıştır (2).

Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü antiepileptik tedavi oluşturmaktadır. Epilepsi tek antiepileptik ile %70 oranında kontrol edilebilse de medikal tedaviye direnç oranı %25-30 civarındadır. AEİ dirençli epilepsiler her yaş grubunda ciddi morbiditeye yol açmaktadır (3) (4) (5) (6) (7).

Epilepsi tanısı ile takip ettiğimiz 555 olgunun dahil edildiği bu çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, ailesel risk faktörleri (ailede epilepsi öyküsü), epilepsi tanısına yönelik klinik bilgileri (nöbet başlangıç yaşı, epilepsi tipi, etiyolojileri, fizik muayeneye bulguları, görüntüleme ve elektrofizyolojik bulguları, AEİ rejimleri) retrospektif olarak incelenmiş daha sonra ise elde edilen bulgular güncel literatür ışığında taranarak nöbet prognozuna etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epileptik nöbet ve Epilepsi tanımı

Epilepsi; tüm yaş ve cinsiyetten insanı etkileyen, dünya çapında yaygın, kronik, bulaşıcı olmayan bir hastalıktır (1). Kavramsal tanım olarak epilepsi; epileptik nöbet oluşumu için kalıcı bir yatkınlığa bağlı olarak nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir beyin hastalığıdır (8).

Epilepsinin klinik tanımı, en az bir epileptik nöbetin gerçekleşmesini gerektirir (8). Epileptik nöbet; beyindeki anormal aşırı veya senkronize nöronal aktiviteden kaynaklanan istem dışı belirti ve/veya bulguların geçici olarak ortaya çıkmasıyla oluşan klinik tablodur (9) (10).

Elektrolit imbalansı gibi beyin uyarılabilirliğini etkileyen akut bir probleme ikincil gelişen nöbete “akut semptomatik veya tetiklenmiş nöbet” denir. Akut bir probleme ikincil gelişmeyen nöbet ise, “tetiklenmemiş nöbet” olarak tanımlanır. Eski bir inme gibi uzak bir beyin patolojisine ikincil gelişen nöbet ise “uzak semptomatik nöbet” olarak tanımlanır. Görsel, işitsel, proprioseptif veya duyusal bir uyaran sonucunda gelişen nöbete ise “refleks nöbet” denir (11).

Kişinin tek bir epileptik nöbet geçirmiş olması epilepsi tanı kriterleri karşılanmadığı sürece mutlaka epilepsi hastası olduğu anlamına gelmez. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (The International League Against Epilepsy/ILAE) 2017 yılındaki raporuna göre epilepsi, aşağıdaki durumlardan herhangi biriyle tanımlanan bir beyin hastalığıdır;

1) 24 saat veya daha uzun aralıklarla en az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet geçirmek veya
2) Tek tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve bu nöbetin ileriki 10 yıl içerisinde tekrarlama ihtimalinin yüksek (en az %60) olduğuna dair klinik öngörünün bulunması veya
3) Epilepsi sendromu tanısı almış olmak

Yaşa bağlı epilepsi sendromu olan ancak geçerli yaşı geçmiş veya son 10 yıldır nöbet geçirmemiş ve son 5 yıldır nöbet ilacı kullanmamış kişilerde epilepsi çözülmüş olarak kabul edilir (8).

Nöbetleri/Epilepsiyi taklit edebilen ve tekrarlayan paroksismal olaylarla ilişkilendirilebilecek bazı durumlar Tablo 2.1.'de özetlenmiş olup tanı anında bu durumlar klinisyen tarafından dikkatle dışlanmalıdır (12).

Tablo 2.1: ILAE Epilepsiyi taklit edebilen paroksismal durumlar (12)

Senkop ve Anoksik Nöbetler	
• Vazovagal senkop • Refleks anoksik nöbetler • Nefes tutma atakları • Hiperventilasyon senkopu • Kompulsif valsalva	• Nörolojik senkop • Üst solunum yolu obstruksiyonu • Ortostatik intolerans • Uzun QT ve kardiyak senkop • Hipoksik spell (Hipersiyanotik nöbet)
Davranışsal, Psikolojik ve Psikiyatrik bozukluklar	
• Hayal kurma/dikkatsizlik • Kişisel tatmin (Mastürbasyon) • Eidetik görüntüler • Öfke nöbetleri ve öfke reaksiyonları • Beden dışı deneyimler • Panik ataklar	• Dissosiyatif durumlar • Epileptik olmayan nöbetler • Psikiyatrik bozukluklarda halüsinasyonlar • Yapay bozukluk
Uyku ile ilgili durumlar	
• Uykuyla ilişkili ritmik hareket bozuklukları • Hipnogojik seğirme • Parasomniler	• Benign neonatal uyku miyoklonisi • Periyodik bacak hareketleri • Narkolepsi-Katapleksi • REM uyku bozuklukları
Paroksismal hareket bozuklukları	
• Tikler • Stereotipik hareketler • Paroksismal kinezijenik diskinezi • Paroksismal kinezijenik olmayan diskinezi • Paroksismal egzersizin neden olduğu diskinezi	• Benign paroksismal tonik yukarı bakış • Epizodik ataksiler • Alternan hemipleji • Hiperekpleksia • Opsoklonus-miyoklonus sendromu
Migrenle ilişkili bozukluklar	
• Görsel auralı migren • Ailesel hemiplejik migren • Benign paroksismal tortikollis	• Benign paroksismal vertigo • Siklik kusma
Diğer durumlar	
• Bebeklik dönemi benign miyoklonisi • Titreme atakları • Jitteriness • Sandifer sendromu • Non-epileptik baş düşmesi	• KİBAS • Paroksismal aşırı ağrı bozukluğu • Spinal miyoklonus • Spasmus nutans

2.2 Epilepsinin tarihçesi

Epilepsinin tarihçesi, insanlığın varoluşu kadar eskidir. Öyle ki M.Ö. 2000 yılına ait Akad dilinde yazılmış bir metinde epilepsi benzeri semptomları olan bir hasta "boynu sola dönük, elleri ve ayakları gergin, gözleri fal taşı gibi açık ve bilinci olmadan ağzından köpükler akıyor" şeklinde tasvir edilmiştir. En eski Babil tıp metinlerinden biri olan Sakikku'da (Tüm Hastalıklar*)* M.Ö. 1067-1046 yılları arasında "Antasubba" *ve* "Miqtu" terimleriyle epilepsiden söz edilmiştir.

Epilepsi kelimesi Yunanca "epilambanein" fiilinden gelir ve "ele geçirmek, sahip olmak veya acı vermek" anlamına gelir. Antik yunan döneminde epilepsinin kutsal bir hastalık olduğu ve günahkar insanların ay tanrıçası Selene tarafından bu şekilde cezalandırdığı düşünülmekteydi. Hipokrat ise ilahi kökenli kutsal hastalık anlayışına karşı çıkarak epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. Hipokrat ayrıca hastalığın kalıtsal ve çevresel faktörlerden etkilendiğini, tedavi edilebilir olduğunu öne sürerek epilepsi çalışmalarına bilimsel bir yaklaşım kazandırmıştır.

Modern çağlarda ise 19. yüzyılın başlarında Maisonneuve, Calmeil ve Jean-Etienne Dominique Esquirol gibi ünlü Fransız hekimler epileptoloji üzerine çalışmalar yayınlamaya başlamışlardır. 19. yüzyılın ikinci yarısında Theodore Herpin, Louis Jean François Delasiauve, John Russell Reynolds gibi saygın doktorlar tarafından epilepsinin patogenezi, etiyolojisi ve taksonomisi üzerine önemli çalışmalar yayınlandı. John Hughling Jackson epilepsiyi patolojik ve anatomik temelde inceleyerek epileptolojinin bilimsel temelini oluşturmuştur. 1873 yılında Jackson epilepsi için şu tanımı yapmıştır; "Epilepsi, gri maddenin ara sıra, ani, aşırı, hızlı ve lokal olarak boşalımına verilen isimdir".

Epileptik mekanizmaların tanımlanması ise Fritsch ve Hitzig'in, köpeklerin beyin korteksinde elektrik uyarımı yoluyla nöbetleri tetikledikleri deneyleri ile başlamış ve Alman nörolog Berger tarafından ilk insan elektroensefalogram'ının (EEG) kaydedilmesi ile hız kazanmıştır. EEG alanında önemli ve etkili isimlerden biri de epilepsi aktivatörü olarak fotik stimülasyonu keşfeden Henri Jean Pascal Gastautt olmuştur. 20. yüzyılın başında İspanyol patolog, histolog

ve sinir bilimci Santiago Ramon'y Cajal, nöronların ve sinapsların mikroskobik yapısını tanımlayarak Nobel ödülünü almıştır. 1914'te Dale ilk nörotransmiter olan asetilkolini tanımlamıştır. 1949'da Roberts ve Frankel γ-aminobütirik asidi (GABA) keşfetmişlerdir. Neher ve Sakmann, 1992'de Nobel Ödülünü kazandıkları Patch-clump tekniği kullanılarak çeşitli iyon kanallarının varlığı gösterilebildi ve böylece kalsiyum kanallarının epilepsideki rolü açıklığa kavuşturuldu.

Epilepsi ile ilgili en önemli kuruluş olan Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) 1909 yılında kurulmuştur. ILAE tüm dünyada aynı bilimsel dilin konuşulması amacı ile ilk olarak 1969'da, sonrasında ise 1981 ve 1989 yıllarında epileptik nöbetlerin sınıflandırmasını yapmıştır. Nöbet ve epilepsi sınıflandırması 2010 yılında güncellenmiş, yıllar içinde biriken bilimsel veriler ile 2017 yılındaki son şeklini almıştır (13).

2.3 Epilepsinin epidemiyolojisi

Epilepsi, tüm yaş ve cinsiyette insanı etkileyen, dünya çapında yaygın, kronik, bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. Epilepsi tahminen 50 milyon insanı etkiler, bu da onu dünya çapında en yaygın nörolojik hastalıklardan biri yapar.

Dünya sağlık örgütü (Word Health Organization - WHO) verilerine göre akut semptomatik nöbetlerin yıllık medyan insidansı 29-39/100.000'dir (1). Epilepsinin yaşam boyu prevalansı 7,6/1000 olup 18 yaş ve altında bu oran 7,24/1000'dir. Aktif epilepsinin nokta prevalansı 6,8/1000'dir. Yaş gruplarına göre bu oran sırasıyla 0-9 yaş (5,19/1000), 10–19 yaş (8,86/1000), 20–29 yaş (9,14/1000), 30–59 yaş (7,94/1000) ve ≥60 yaş (7,17/1000) olarak belirtilmiştir. Aktif epilepsinin yıllık prevalansı 2,83/1000 olup bu oran 18 yaş ve altında 4,8/1000'dir. Epilepsinin kümülatif insidansı yıllık 67,99/100.000 olup 18 yaş ve altında bu oran 85,29/100.000'dir. Epilepsinin insidans oranı ise yılda 61,44/100.000 olup 18 yaş altında bu oran 46,9/100.000'dir (14).

Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, çocuklarda epilepsi prevalansının 4,9-8,6/1000 arası olduğu tespit edilmiştir (15) (16) (17) (18) (19).

Epilepsi insidansı ve prevalansı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir (14).

2.4 Epilepsi patofizyolojisi

2.4.1 iktogenez ve epileptogenez kavramları

Epilepsi, geçici nöbetlerin daha uzun interiktal dönemlerle ayrılmış olarak tekrarlandığı paroksismal bir durumdur. İktogenez; interiktal durumdan nöbete geçiş süreçlerini tanımlar. Nöbetler arasında "epileptik" bir beyin, 10-100 milisaniyelik eşzamanlı deşarjlar üretebilir. Bu interiktal deşarjlar genellikle monofazik (diken) veya diken-dalga ve çoklu diken dalga gibi birkaç kalıplaşmış elektroensefalografik (EEG) patern şeklindedir. İktal deşarjlar ise daha karmaşık ve organize karakterdedir. Nöbetler, 10 saniyeden birkaç dakikaya kadar süren karmaşık, değişken ve uzun süreli elektriksel olaylardır. Preiktal deşarjlar ile başlatılabilirler, değişken süreli düzensiz düşük voltajlı hızlı aktivite periyoduyla devam edebilirler ve daha sonra burst aktivite ile sonuçlanabilirler.

Edinsel epilepsi ile ilgili mevcut teoriler, bir saldırı veya yaralanma sonrasında veya genetik bir kusur nedeniyle epileptogenezin latent fazı sırasında, nöbetler meydana gelmeden önce beynin birçok şekilde yeniden yapılandırıldığını ileri sürmektedir (20).

Epileptogenez, genetik ya da edinsel (travmatik beyin hasarı, inme, beyin enfeksiyonları v.b.) faktörlerle tetiklenebilen ve aşırı uyarılabilirlik sonucunda spontan nöbetlerin ortaya çıkmasına yol açan bir dizi moleküler ve hücresel değişikliğin görüldüğü kronik bir süreci ifade eder.

Hücresel değişiklikler arasında nörodejenerasyon, nörogenezis, aksonal filizlenme, aksonal hasar, dendritik ve nöronal plastisite, gliozis,

nöroinflamasyon, anjiyogenezis, ekstraselüler matriksteki değişiklikler ile voltaj ve ligand kapılı iyon kanallarındaki değişiklikler yer alır. Bu değişikliklere çeşitli moleküler değişiklikler de eşlik eder (21) (22) (23).

2.4.2 Epileptogenez sırasında meydana gelen değişiklikler

2.4.2.1 Nörodejenerasyon ve Nörogenezis

Epileptogenez sırasında başta hipokampus olmak üzere amigdala, talamus ve serebellum gibi birçok alanda nörodejenerasyon tanımlanmıştır. Nöbet kaynaklı nöron ölümü, Bcl-2 gen ailesi de dahil olmak üzere eksitotoksik nekroz ve apoptozla ilişkili sinyal yolaklarını içerir (22) (24).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda status epileptikus dışında kısa süreli indüklenmiş veya spontan nöbetlerin bile nörogenezis'i tetikleyebildiği gösterilmiştir. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda epileptik bir beyninde, nöbet aktivitesinin yeni oluşan nöronların göçünü bozarak bu nöronların ektopik yerleşimine, anormal bağlantıya ve sonuç olarak uyarılabilirliğin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (21) (25).

2.4.2.2 Gliozis

Astrositler, mikroglia, oligodendrositler ve polidendrositler (NG2 hücreleri) dört ana glial hücre tipidir. Glial hücreler epileptojenik sürece yapısal destek, su ve iyonik homeostaz (aquaporinler), nörotransmisyonun düzenlenmesi, inflamatuar yanıt oluşumu dahil olmak üzere çeşitli şekillerde katkıda bulunabilir. Astrositlerin, hücre dışı potasyum seviyelerinin düzenlenmesi, glutamat alımını ve sinaptik glutamat konsantrasyonlarını düzenlediği, metabolizmada aktif katılımcılar olduğu ve iyileşme süreci için gerekli olan çeşitli molekülleri (örn; proteazlar) sentezlediği bilinmektedir. Astrositlerin aynı zamanda sinaptik iletim ve nöbet aktivitesinin düzenlenmesinde de rolü olduğu düşünülmektedir.

Mikroglial hücreler, beyin hemostaz değişikliklerine karşı son derece duyarlıdır ve komşu nöronların hasar görmesi durumunda hızlı bir şekilde aktive olurlar. Aktive olan mikroglial hücrelerden nöronlar üzerinde zararlı etkileri olan proinflamatuar sitokinler (interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktörü αlfa), proteazlar ve nitrik oksit gibi bir dizi mediatörler salınır. Öte yandan, aktive olmuş mikroglia, nöroprotektif bir etkiye sahip olan ve rejenerasyonu destekleyen transforme edici büyüme faktörü β (TGF-β), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 veya nöron büyüme faktörü (NGF) salgılayabilir. Mikrogliaların bir diğer faydalı işlevi ise ölmekte olan nöronları ve glial hücreleri dokudan uzaklaştırmaktır (22).

2.4.2.3 Aksonal filizlenme ve Aksonal hasar

Deneysel hayvan modellerinde birçok epileptojenik olayın Mossi liflerinin filizlenmesini tetiklediği gösterilmiştir. Bu aynı zamanda farklı etiyolojilere sahip epilepsisi olan cerrahi hastaların hipokampus kesitlerinde de tanımlanmıştır. Deneysel hayvan çalışmaları, bu filizlenmenin spontan nöbetlerden önce meydana geldiğini ve epileptik beyinde ömür boyu devam ettiğini göstermektedir. Glutamaterjik nöronlara ek olarak, GABAerjik inhibitör aksonların da hem deney hayvanlarında hem de insan temporal lop epilepsilerinde filizlendiği gösterilmiştir fakat aksonal filizlenmenin epileptogenez ve iktogenezdeki fonksiyonel rolü tartışmalıdır. Çünkü GABAerjik terminallerin filizlenmesi güçlü bir antiepileptojenik mekanizma olabileceği gibi glutamaterjik filizlenme kolay uyarılabilmeye katkıda bulunuyor olabilir (21) (22).

Travmatik beyin hasarı ve inme gibi epileptojenik beyin hasarlarından sonra aksonal hasar sık görülür. Histolojik çalışmalar, travmatik beyin hasarından sonra aksonal hasarın birkaç dakika ile birkaç saat içinde meydana geldiğini ve 1 yıla kadar devam edebildiğini göstermiştir. İlginç bir şekilde, kognitif ve somatomotor sonuç üzerinde anlamlı etkisi olmasına rağmen aksonal hasarın epileptogeneze katkıda bulunup bulunmadığına dair hiçbir veri mevcut değildir. Travmalı beyinde aksonal hasarın korpus kallozum yoluyla

elektriksel aktivitenin yayılmasını etkileyebileceğini öne süren bazı çalışmalar vardır. Aksonal hasarın epileptogenezi ve nöbet yayılımını (epilepsi fenotipi) etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir (22).

2.4.2.4 Nöronal ve Dendritik plastisite

Epileptogenez sırasında beyinde meydana gelen bir diğer değişiklik ise nöronal plastisitenin bozulmasıdır. Nōbetlerden kaynaklanan beyin hasarı, çeşitli eksitatör ve inhibitör nörotransmitter veya noromodülatör sistemlerin yeniden düzenlenmesine yol açar. Eksitatör nörotransmisyona aracılık eden en yaygın ve önemli iyonotropik reseptörler, a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionat (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA)'dır. Gama aminobütirik asid (GABA) reseptörleri ve GABAerjik nöronal yollar, merkezi sinir sisteminde nöronal inhibisyonda önemli bir rol oynar (26).

Hem hayvan hem de temporal lop epilepsisi olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda dendritik uzantılarda kayıp, ana yapısındaki morfolojik değişiklikler ve dendritik dallanmanın azalması tanımlanmıştır. Bu değişiklikler sonucunda çeşitli reseptör tiplerinin kullanılabilirliğinin ve dolayısıyla afferent girdilerden gelen bilgi akışını etkilediği düşünülmektedir (22).

2.4.2.5 Anjiogenezis

Status epileptikus, travmatik beyin hasarı ve inme gibi çeşitli durumların kan-beyin bariyerinde hasara yol açarak endotel hücre proliferasyonu ve anjiyogenez süreci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ise kan-beyin bariyerindeki değişikliğin epileptiform aktiviteyi tetikleyerek iktogenez sürecinde bir kısır döngüye yol açtığı öne sürülmüştür.

Günümüzde, temporal lop epilepsisi ve inme sonrası motor iyileşmeyi arttırmak için anjiyogenezin arttırılması tedavide seçeneği olarak kullanıldı. Fakat bunun epileptogenezi etkileyip etkilemediğine dair veri yoktur (22).

2.4.2.6 Ekstraselüler matriks değişikliği

Epileptojenik dokuda yalnızca birkaç proteinaz ailesi araştırılmıştır (örn; metaloproteinazlar, plazminojen aktivatörleri). Son çalışmalara özellikle, doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA), ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve bunların inhibitörleri olan metaloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP-1/TIMP-2) hasar sonrası dokunun remodeling sürecinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (22).

2.4.2.7 Kazanılmış kanalopatiler

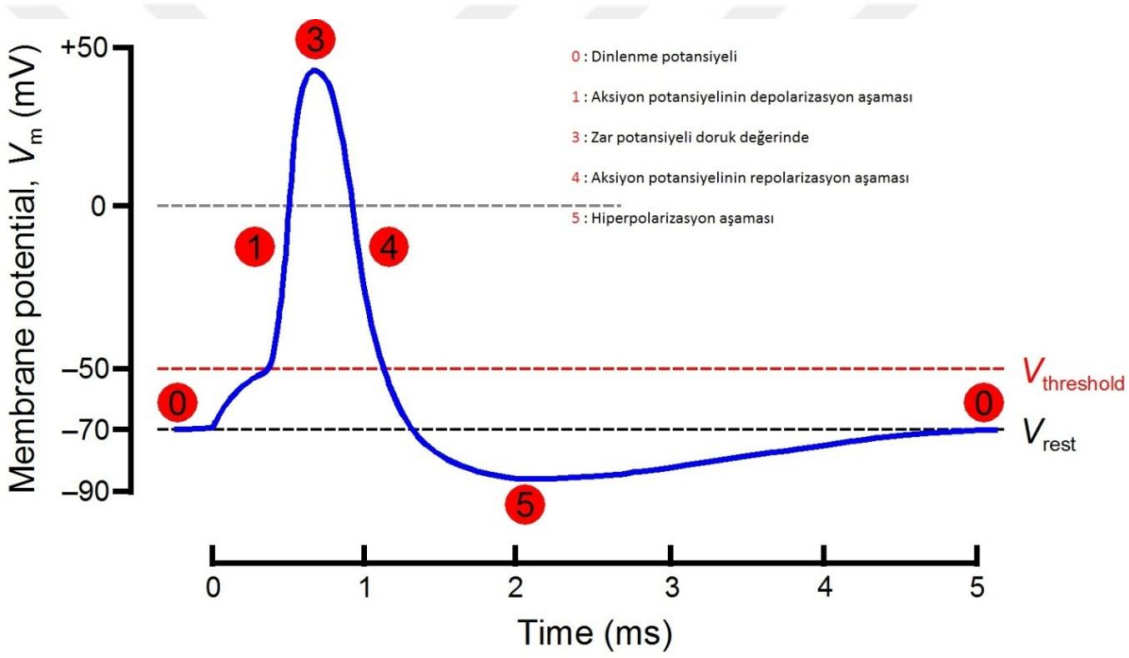
Epileptojenik hasar sonrasında hem ligand hem de reseptör kapılı iyon kanallarında önemli değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Edinilmiş kanalopati olarak adlandırılan bu fenomen, dendritik, somatik ve aksonal kanallarda açıklanmıştır. Bazı alt birim ve fonksiyonel değişiklikler haftalarca sürebilir dolayısıyla da diğer plastik değişikliklere paralel olarak nöbet eşiğinin düşmesine katkıda bulunabilir. Gelişmekte olan beyinde, nöronal ağlarda herhangi bir büyük değişiklik olmadan kanalopati ortaya çıkabilir. Bunun gelişmekte olan beyne özgü olup olmadığı henüz araştırılmayı beklemektedir. Örneğin $GABA_A$ reseptör alt birim bileşimindeki değişikliklerin tedavinin etkinliğini etkileyebileceğine dair kanıtlar vardır. Epileptojenik sürecin erken evresinde gelişen diğer kanalopatilerin tedaviye yanıta (örn; ilaca direnç) katkıda bulunup bulunmadığı henüz araştırılmayı beklemektedir (22).

2.4.2.8 Aşırı nöronal uyarılma

Epilepsi patofizyolojisinde nihai ortak özellik eksitatör ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin bozulması ve bir grup nöronun uyarılabilirliğinin sürekli olarak artmasıdır.

Nöronal uyarılma mekanizmasında iki önemli iyon kanalı inhibitör ve eksitatör aktiviteye sahiptir. Voltaj bağımlı Na^+ ve Ca^{+2} kanalları hücre zarının

depolarizasyonunu sağlarken voltaj bağımlı K^+ kanalları repolarizasyonunu sağlar. Voltaj bağımlı Na^+ ve Ca^{+2} kanallarının sodyum ve kalsiyum iyonlarının içeri girişini sağlamaları ile oluşan depolarizasyon sonrasında, nöronlardan eksitatör nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı ve gen ekspresyonu sağlanmış olur. Voltaj bağımlı Na^+ ve Ca^{+2} kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemi voltaj bağımlı K^+ kanallarının inhibitör etkisi ile dengelenmektedir. Repolarizyonun başlaması nöbet için gerekli olan nöronal deşarjın durdurulmasını sağlar.



Şekil 2. 1: Nöronda aksiyon potansiyeli oluşumu **(27)**

Nöbet patofizyolojisinde GABA reseptör aracılı inhibitör iletimi ile NMDA reseptör aracılıklı eksitatör iletim arasında denge değişikliği söz konusudur. Hızlı sinaptik iletiden sorumlu iyonotropik (NMDA, AMPA, kainik asit) ve yavaş sinaptik iletiden sorumlu metobotropik (NMDA olmayan) olmak üzere iki çeşit glutamat reseptörü bulunmaktadır. Glutamat resöpterlerindeki kompozisyonun değişimi beyin uyarılabilirliğindeki değişiklikle sonuçlanır. NMDA reseptörleri

sodyum ve kalsiyumun nöron içine girişini sağlayarak yavaş etkili ve uzun süreli eksitatör postsinaptik potansiyellere neden olur. Bu da epileptik burst sinyallerinin oluşmasına neden olur. AMPA özellikle piramidal nöronlarda eksitatör sinaptik aktiviteden sorumludur. Olgunlaşmamış beyinde AMPA reseptörlerinin kalsiyum iyonuna olan geçirgenliğini düzenleyen glutamat reseptörü 2 (GluR2) alt ünitesinde yetersizlik nedeniyle eksitatör özellik baskın olma eğilimindedir, bu durum geç çocukluk dönemine kadar azalarak devam eder. Kainat reseptörleri eksitatör postsinaptik potansiyel oluşumunu sağlayan sodyum kanallarının kontrolününden sorumlu olan glutamat reseptörleridir ve hipokampüste yaygın olarak bulunur.

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi eksitatör bir enzim olan glutamatı en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA'ya dönüştürür. Tüm kortikal nöronlarda ve glial hücrelerde bulunan GABA, $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörlerine bağlanır. $GABA_A$ reseptörlerinin aktivasyonu klor iyonunun hücre içine girişini sağlar ve membran hipereksitabiletisine neden olur. $GABA_B$ reseptörleri ise genellikle postsinaptik bölgede bulunur, kalsiyum ve potasyum geçişini düzenleyerek nörotransmitter salınımını engeller. GABAerjik nöron hasarı sonrasında GAD enziminin beyin omurilik sıvısına salınması ve buna bağlı olarak gelişen anti-GAD antikor üretimi olası epileptik mekanizmalar arasında öne sürülmüştür (28).

2.5 Epilepsinin etiyolojisi

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2017 yılında epilepsi etiyolojilerini genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immün ve bilinmeyen nedenler olmak üzere altı gruba ayrılmıştır (2).

- Yapısal etiyoloji: Beyinde yapısal bir hasarlanma sonucunda epilepsi gelişme riskinin artmasıyla karakterizedir. Yapısal lezyonlar edinilmiş (örn; inme, travma ve enfeksiyon) veya genetik kökenli olabilirler (örn; Tüberoskleroz,

kortikal gelişim malformasyonu). Yapısal lezyonun tanımlanması, spesifik epilepsi protokollerinin kullanıldığı uygun MRG çalışmalarını gerektirir (2).

Tablo 2. 2: ILAE önerilerine göre epileptik nöbetlerin etiyolojisi (29)

ETİYOLOJİK NEDEN	ÖRNEKLER
Yapısal	Serebral displazi, Polimikrogri, Travmaya bağlı yapısal değişiklikler
Genetik	Dravet sendromu, İyon kanal bozuklukları, Tuberoskleroz
Metabolik	Non-ketotik hiperglisimemi, GLUT-1 eksikliği, Biotinidaz eksikliği, Porfiri, Üremi, Aminoasidopati, Pridoksin bağımlı nöbetler
Enfeksiyöz	Santral sinir sistemini etkileyen viral veya bakteriyal enfeksiyonlar, Nörosistiserkoz, HIV, Tüberküloz
İmmün	Anti-NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör ensefaliti, antiLGI1 ensefaliti
Bilinmeyen	Çocukluk çağı absans epilepsisi, İdiyopatik jeneralize epilepsiler, Frontal lob epilepsisi

- Genetik etiyoloji: Genetik epilepsi kavramı, nöbetlerin bozukluğun temel semptomu olduğu bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyondan doğrudan kaynaklanmasıdır. Genetik bir etiyolojinin rol oynadığı epilepsiler oldukça çeşitlidir ve çoğu durumda altta yatan genler henüz bilinmemektedir. İlk olarak genetik bir etiyolojinin çıkarımı, ailede otozomal dominant bir bozukluğun öyküsüne dayanabilir. Örneğin, Benign Ailesel Neonatal Epilepsi sendromunda çoğu ailede potasyum kanal genlerinden biri olan KCNQ2 veya KCNQ3 mutasyonları vardır. İkinci etiyoloji saptama yöntemi, Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi veya Juvenil Miyoklonik Epilepsi gibi aynı sendroma sahip topluluklarda klinik araştırmalarla genetik bir etiyoloji saptanmasıdır. Üçüncüsü, moleküler bir neden tanımlanmış olabilir ve majör etkinin tek bir geni veya

kopya sayısı varyantı tanımlayabilir. En iyi bilinen örnek, hastaların %80'inden fazlasının patojenik bir SCN1A varyantına sahip olduğu Dravet sendromudur (2).

- Metabolik etiyoloji: Bir dizi metabolik bozukluk epilepsi ile ilişkilidir. Metabolik nedenler, porfiri, üremi, amino-asidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler gibi vücutta biyokimyasal değişiklikler ile kendini gösteren metabolik bozukluğu ifade eder. Metabolik epilepsilerin büyük çoğunluğunun genetik bir nedene sahip olması muhtemeldir, ancak bazıları serebral folat eksikliği gibi edinilebilir de olabilmektedir (2) (30).

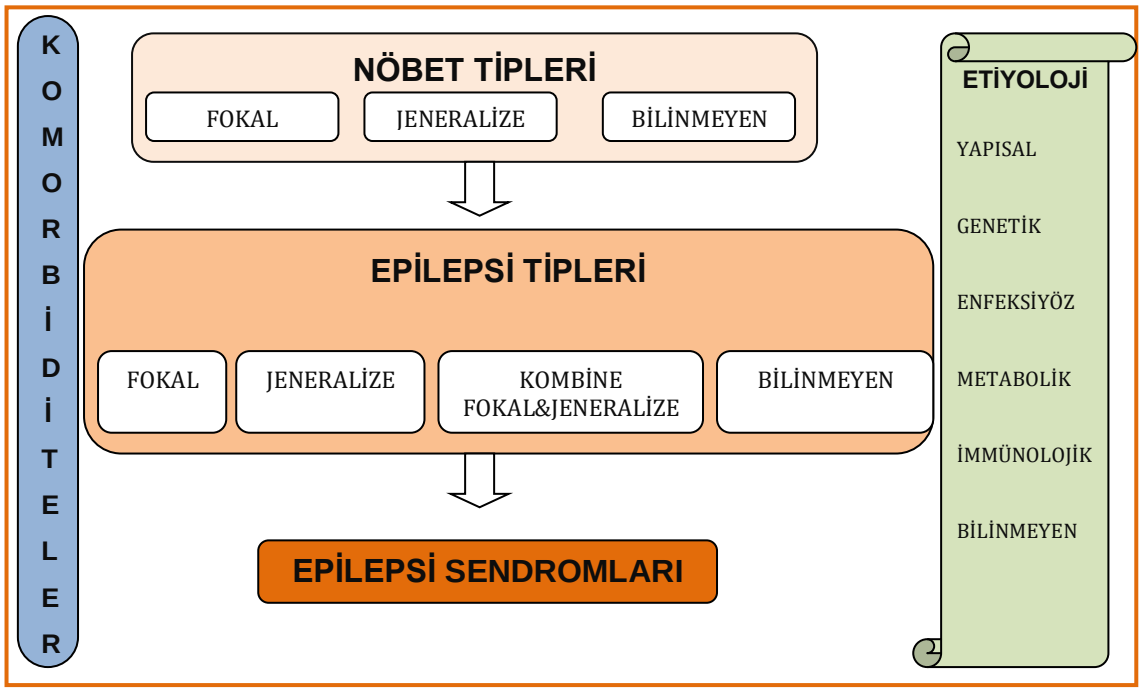
- Enfeksiyöz etiyoloji: Santral sinir sistemini etkileyen viral veya bakteriyal bir enfeksiyon sonucunda nöbetin gelişmesi dünyadaki en yaygın sebeplerden biridir. Dünyanın belirli bölgelerindeki örnekleri arasında Nörosistiserkoz, Tüberküloz, HIV, Serebral sıtma, Subakut sklerozan panensefalit, serebral Toksoplazmoz, Zika virüsü ve Sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar sayılabilir. Bu enfeksiyonların bazılarının yapısal bir korelasyonu da bulunmaktadır. Enfeksiyöz etiyolojide, spesifik tedavi seçeneği de mevcuttur (31).

- İmmun etiyoloji: İmmun etiyoloji, otoimmün aracılı merkezi sinir sistemi inflamasyonu kanıtının olduğu durumlarda tanımlanabilir. Otoimmün ensefalitlerin tanısı, antikor testlerine daha hızlı erişilmesi sayesinde artmaktadır. Örnekler, anti-NMDA reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefalitini içerir. Bu etiyolojik alt grup, özellikle hedeflenen immünoterapilerle tedavi etkileri göz önüne alındığında önem taşımaktadır.

- Bilinmeyen etiyoloji: Epilepsinin nedenin henüz bilinmediğini belirtmek için kullanılmaktadır. Özünde temel bir genetik kusur olabilir veya henüz tanımlanmamış ayrı bir bozukluğun sonucu olabilir. Bu kategoride frontal lob epilepsisi gibi temel elektroklinik semiyoloji dışında spesifik bir tanı koymak mümkün değildir (2) (32).

2.6 Epilepsi sınıflandırması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (The International League Against Epilepsy/ILAE) 2017 yılında mümkün olan en iyi epilepsi yönetimini belirlemek için epilepsileri nöbet tipi, epilepsi tipi ve epilepsi sendromları olmak üzere üç düzeyde sınıflandırmıştır (Şekil 2.2).



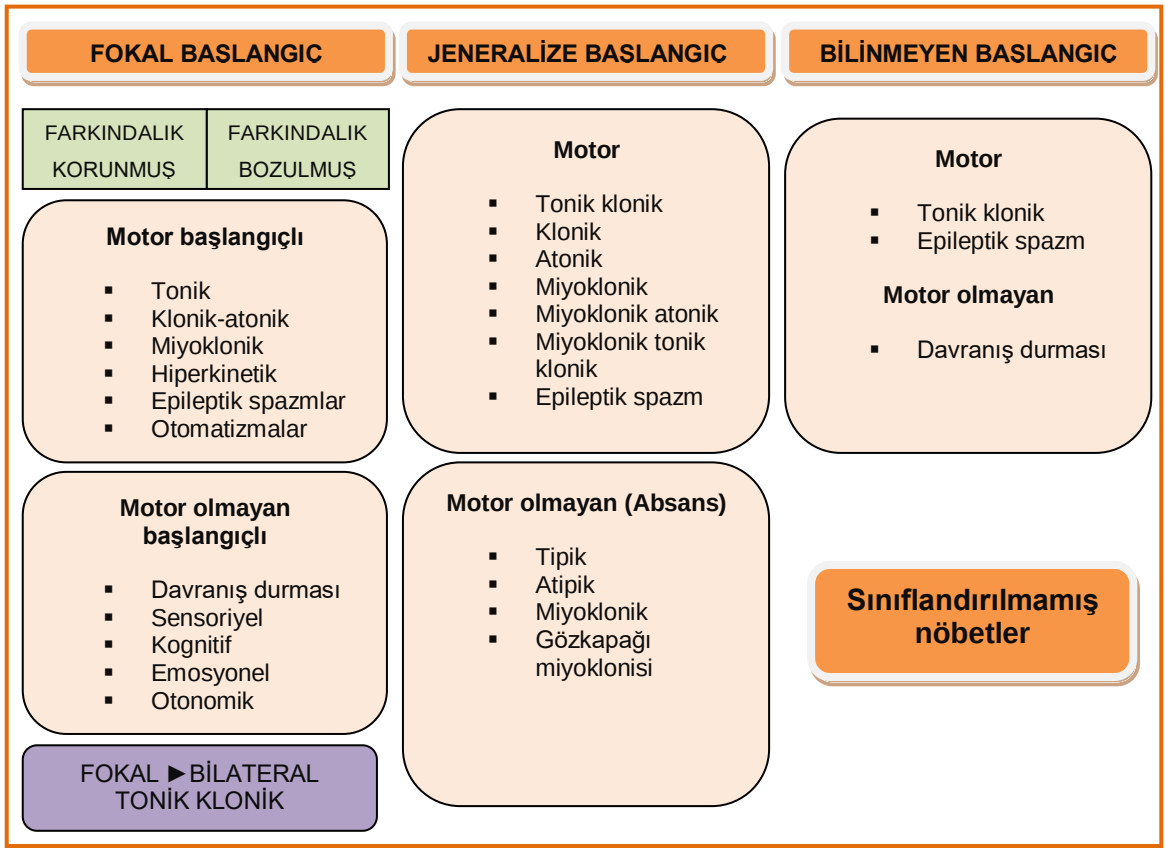
Şekil 2.2: ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırılması (2)

Bu çok düzeyli sınıflandırma sayesinde tanıyı koyan klinisyenin elindeki kaynaklara bağlı olarak farklı klinik ortamlarda farklı sınıflandırma seviyelerinin mümkün olacağı anlamına gelir. Bazı ortamlarda EEG, video ve diğer görüntüleme yöntemlerine erişim sağlanamadığı için nöbet tipine göre sınıflandırma tanı için mümkün olan maksimum seviye olabilir. Mümkün olan durumlarda ise her üç düzeyde de tanı koymaya çalışılmalıdır.

Sınıflandırmanın her aşamasında olası terapötik etkilerinden dolayı etiyoloji ve olası komorbiditeler de tanımlanmaya çalışılmalıdır (2).

2.6.1 Epileptik nöbet tipleri

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 2017 sınıflandırmasında epileptik nöbetleri başlangıç şekillerine göre fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı olmak üzere üç gruba ayırmıştır (Şekil 2.3) (10).



Şekil 2.3: ILAE 2017 Nöbet tiplerinin operasyonel sınıflandırması (10)

2.6.1.1 Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler

Nöbet sınıflandırması, nöbetin ilk belirtilerinin fokal mi yoksa jeneralize mi olduğunun belirlenmesiyle başlar. Klinisyen mevcut olan tüm destekleyici bilgileri (Nöbet videoları, EEG, MRG, laboratuar veya genetik testler) dikkate alarak %80 güven düzeyinde nöbet başlangıcının fokal mi yoksa jeneralize mi olduğuna karar vermeye çalışır. Bu güven düzeyine ulaşılamazsa, nöbetin başlangıcının bilinmediği varsayılır.

ILAE 2017 sınıflandırması başlangıcı hakkında yeterli bilgi olmasa bile, bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin motor, motor olmayan, tonik-klonik, epileptik spazmlar veya davranış durması gibi ek özelliklerle daha ayrıntılı şekilde tanımlanmasını önermektedir. Başlangıcı bilinmeyen bir nöbet türü daha sonra fokal veya jeneralize başlangıçlı nöbet olarak sınıflandırılabilir, ancak daha önce nöbetle ilişkili herhangi bir özellik (örneğin tonik-klonik) yine de geçerli olacaktır. Bu bağlamda, "bilinmeyen başlangıç" terimi nöbet başlangıcı hakkında yeterli bilgiye ulaşana kadar bir yer tutucudur (10) (2).

2.6.1.2 Sınıflandırılmamış nöbetler

Bir nöbetin fokal, jeneralize ya da bilinmeyen başlangıç kategorilerine yerleştirilmesine olanak sağlayacak yeterli bilginin olmadığı veya nöbetin olağandışı doğası nedeniyle sınıflandırmanın yapılamadığı durumlar olabilir; bu durumda buna sınıflandırılmamış nöbet denir. Nöbet Başlangıcına tanık olunmamışsa ve inceleme sonuçları (EEG, görüntüleme gibi) henüz mevcut değilse bu durum ortaya çıkabilir. Sınıflandırılmamış olarak nitelendirme yalnızca klinisyenin olayın bir nöbet olduğundan emin olduğu ancak olayı daha fazla sınıflandıramadığı istisnai durumlarda kullanmalıdır (10) (2).

2.6.1.3 Fokal başlangıçlı nöbetler

Fokal başlangıçlı nöbetler, ilk klinik ve EEG bulgularına göre nöbeti başlatan nöronal aktivitenin tek serebral hemisferden kaynaklandığı nöbetlerdir.

Fokal başlangıçlı nöbetler daha sonra farkındalık düzeyine göre sınıflandırılır. Farkındalık hastanın nöbet boyunca hareketsiz olsa dahi kendisinin ve çevresinin tam olarak farkında olması olarak tanımlanmaktadır. Nöbet sırasında herhangi bir noktada farkındalık bozulursa, farkındalığın bozukduğu fokal nöbet olarak sınıflandırılır. Farkındalık korunursa, farkındalığın korunduğu fokal nöbet olarak sınıflandırılır.

Tablo 2.3: Motor başlangıçlı fokal nöbet tipleri

Motor başlangıçlı fokal nöbet tipleri	
• Fokal klonik nöbet • Fokal tonik nöbet • Distoni ile birlikte fokal motor nöbet • Fokal miyoklonik nöbet • Fokal atonik nöbet • Parezi/felç ile birlikte fokal motor nöbet • Fokal epileptik spazmlar • Fokal hiperkinetik nöbet	• Dizartri / anartri ile birlikte fokal motor nöbet • Negatif miyoklonuslu fokal motor nöbet • Versiyonlu fokal motor nöbet • Fokal bilateral motor nöbet • Epilepsiapartis kontinua • Fokal otomatizma nöbetleri (Orofasiyal, Manual, Pedal, Perseveratif, Vokal, Sözel, Cinsel)

Tablo 2.4: Motor başlangıçlı olmayan fokal nöbet tipleri

Motor başlangıçlı olmayan fokal nöbet tipleri		
Fokal duyusal nöbet	• Somatosensoriyel • Görsel • İşitsel • Koku alma • Tat alma • Vestibüler • Sıcak-soğuk	
Fokal bilişsel nöbet	• İfade edici disfazi / afazi ile birlikte • Alıcı disfazi / afazi ile • Anomi ile birlikte • İşitsel agnozili • İletim disfazisi / afazisi ile birlikte • Disleksi/aleksi ile birlikte • Bellek bozukluğu ile	• Deja vu/jamais vu ile birlikte • Halüsinasyonlu • Disosiyasyonla birlikte • Diskalkuli/akalkuli ile birlikte • Disgrafi/agrafi ile birlikte • Sağ-sol karışıklığıyla birlikte • İhmalli
Fokal otonomik nöbet	• Çarpıntı / taşikardi / bradikardi / asistoli • Epigastrik his • Bulantı/kusma (veya diğer gastrointestinal fenomenler) • Solgunluk / kızarma ile birlikte • Hipoventilasyon / Hiperventilasyon / solunum değişikliği	• Piloereksiyon • Ereksiyonla birlikte • İdrar yapma / dışkılama dürtüsüyle birlikte • Gözyaşı ile birlikte • Pupil dilatasyonu/daralması ile birlikte
Fokal emosyonel nöbet	• Korku/endişe/panik ile • Gülmeyle birlikte • Ağlamayla birlikte • Zevk içeren • Öfkeyle birlikte	
Fokal davranış durması nöbeti		

Nöbet aynı zamanda diğer motor veya motor olmayan başlangıç özellikleri kullanılarak da sınıflandırılabilir; örneğin, fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu duyusal nöbet veya fokal başlangıçlı farkındalığın korunduğu motor nöbet (bkz. Tablo 2.3 ve Tablo 2.4) (10).

Nöbetin başlangıç özelliğine ek olarak, nöbet sırasında başka semptomlar ya da belirtiler de ortaya çıkabilir; bunlar aynı zamanda nöbetin kökeninde veya yayılmasında rol oynayan bölgesel nöronal ağlar hakkında fikir sağlayabilir. Nöbet başlangıç özelliğine ve farkındalık düzeyine göre sınıflandırıldıktan sonra, bu ek özellikler nöbet tanımlayıcıları olarak not edilir.

Fokal nöbetler beyinde geniş çapta yayılarak kortikal ve subkortikal yapılar da dahil olmak üzere iki taraflı ağları devreye sokabilir ve bilinç kaybıyla birlikte tonik-klonik nöbetle sonuçlanabilir. Bu nöbet tipi, bilateral tonik-klonik nöbetin odak noktası olarak bilinir (10).

2.6.1.4 Jeneralize başlangıçlı nöbetler

Jeneralize başlangıçlı nöbetler, ilk klinik ve EEG bulgularına göre nöbeti başlatan nöronal aktivitenin bilateral serebral hemisfer dağılımlı nöronal ağların bir noktasından kaynaklandığı ve hızla etkileşime girdiği nöbetlerdir. Bu tür bilateral nöronal ağlar kortikal ve subkortikal yapıları içerebilir, ancak korteksin tamamını içermesi şart değildir.

Jeneralize başlangıçlı nöbetler, motor başlangıçlı ve motor başlangıçlı olmayan (absans) nöbetler olmak üzere ikiye ayrılır (Bkz. Şekil 2.3) (10).

2.6.2 Epilepsi tipleri

Epilepsi tipleri fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, kombine jeneralize ve fokal epilepsi ve bilinmeyen epilepsi olmak üzere dört gruba ayrılır (Bkz. Şekil 2.2) (2).

2.6.2.1 Fokal epilepsi

Fokal epilepside EEG'de tipik olarak interiktal fokal epileptiform deşarjlar görülür. Fokal epilepsi unifokal veya multifokal odaklı olabilir. Hastalarda farkındalığın korunduğu ya da bozulduğu fokal nöbetler, fokal motor nöbetler, fokal motor olmayan nöbetler ve fokal bilateral tonik-klonik nöbetler dahil olmak üzere bir dizi nöbet tipi görülebilir. Fokal epilepsinin tanısı, tipik interiktal EEG deşarjlarının varlığı ile desteklenen klinik bulgulara dayanarak konulur (2).

2.6.2.2 Jeneralize epilepsi

Jeneralize epilepside EEG'de tipik jeneralize diken dalga aktivitesi görülür. Jeneralize epilepsili bireylerde absans, miyoklonik, atonik, tonik ve tonik-klonik nöbetler dahil olmak üzere çeşitli nöbet tipleri bulunabilir. Jeneralize epilepsinin tanısı, tipik interiktal EEG deşarjlarının varlığı ile desteklenen klinik bulgulara dayanarak konulur (2).

2.6.2.3 Kombine jeneralize ve fokal epilepsi

Kombine jeneralize ve fokal epilepside interiktal EEG kayıtlarında hem jeneralize diken dalga aktivitesi hem de fokal epileptiform deşarjlar görülebilir ancak tanı için epileptiform aktivite gerekli değildir. Hastalarda hem jeneralize hem de fokal nöbetler mevcuttur. Her iki nöbet tipinin de meydana geldiği yaygın örnekler Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromudur. Tanı EEG bulgularıyla desteklenen klinik bulgulara dayanarak konulur (2).

2.6.2.4 Bilinmeyen epilepsi

“Bilinmeyen epilepsi” terimi, hastanın epilepsi hastası olduğunun anlaşıldığı ancak yeterli bilgi olmadığından klinisyenin epilepsi tipinin fokal mi

yoksa jeneralize mi olduğunu belirleyemediği durumu ifade etmek için kullanılır. EEG'ye erişimin olmadığı veya EEG kayıtlarının bilgilendirici olmadığı durumlarda ortaya çıkabilir (2).

2.7 Epilepsi sendromları (Elektroklinik sendromlar) klinik, tanı, tedavi ve prognoz

Elektroklinik sendrom; bir arada olduğunda, belirleyici, ayrıdedilebilir olan, klinik ve elektrofizyolojik bulgular kümesi için kullanılan bir terimdir. Klinik tablo, başlangıç yaşı, etyoloji, aile öyküsü, nöbet tipleri ve elektroensefalografi bulguları birlikte değerlendirildiğinde hastaya özel bir elektroklinik sendrom tanısı konulabilir. Hastalara özel bir elektroklinik sendrom tanısı konulması klinik yaklaşım, tedavi seçimi ve prognoz açısından önemlidir (33).

Tablo 2.5: Yaş gruplarına özgü Elektroklinik sendromlar (ILAE-2017) **(34)**

YENİDOĞAN DÖNEMİ	
➢ Kendini Sınırlayan Ailevi Yenidoğan Epilepsisi	➢ Erken miyoklonik Ensefalopati (EME)
➢ Kendini Sınırlayan Yenidoğan Nöbetleri	➢ Ohtahara Sendromu
SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ	
➢ Kendini Sınırlayan İnfantil Epilepsi	➢ West Sendromu
➢ İnfantil miyoklonik Epilepsi	➢ Gezici Fokal Nöbetlerle Olan İnfantil Epilepsi
➢ Dravet Sendromu	➢ Progresif Olmayan Hastalıklarda Miyoklonik Ensefalopati
ÇOCUKLUK ÇAĞI	
➢ Febril nöbet + / Febril nöbet ile Genetik Epilepsi + (GEFS+) (Süt çocukluğu döneminde başlayabilir)	➢ Geç Başlangıçlı İnfantil Oksipital Epilepsisi (Gastaut tipi)
➢ İnfantil Sentrotemporal Dikenli Epilepsi (BRE)	➢ miyoklonik Absanslı Epilepsi
➢ Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)	➢ İnfantil Absans Epilepsi
➢ Landau-Kleffner Sendromu (LKS)	➢ miyoklonik-Atonik Nöbetli Epilepsi
➢ Uykuda Sürekli Yavaş Dalgalı Epileptik Ensefalopati (ESES)	➢ Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi (ODNFLE)
➢ Panayiotopoulos Sendromu	➢
ADÖLESAN-ERİŞKİN DÖNEM	
➢ Juvenil miyoklonik Epilepsi (JME)	➢ Progresif miyoklonik Epilepsiler
➢ Juvenil Absans Epilepsi (JAE)	➢ İşitsel Özellikleri Olan Otozomal Dominant Epilepsi

2.7.1 Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi başlangıçlı elektroklinik sendromlar

2.7.1.1 Kendini Sınırlayan Ailevi Yenidoğan Epilepsisi

Term doğan sağlıklı bebeklerde 2-5. günde, preterm olan bebeklerde ise düzeltilmiş yaşları term olduğu zaman görülen nadir (14/100.000 canlı doğum) nöbetlerdir. Gün içinde tekrarlayan, 1-2 dakika süren, siyanozun eşlik ettiği tonik aktivite ile başlar, otomatizma (vokalizasyon, çiğneme) ve fokal ya da jeneralize klonik atımlar ile devam eder.

Etiyolojisinde otozomal dominant kalıtılan, voltaj kapılı potasyum kanal genlerindeki mutasyonlar rol oynar. KCNQ2 ve KCNQ3 mutasyonları hastaların yaklaşık %80'inde saptanır. Nadir olarak SCN2A, PRRT2 mutasyonu ve kromozom 5 inversiyonu da tanımlanmıştır. Tanı etiyolojik diğer nedenlerin dışlanması ve ailede yenidoğan döneminde nöbet geçiren bireylerin varlığı ile konur. Ancak mutasyona sahip olan bireylerin %15'inde nöbet görülmemesi ve aile bireylerinin yenidoğan dönemindeki nöbetleri hatırlamaması tanı konulmasında zorluğa yol açar.

İnteriktal EEG çoğu zaman normal olup anormal olduğunda fokal keskin ya da diken dalgalar görülür. Ancak anormal EEG bulguları erken dönemde düzelir ve nöbet tekrarlama olasılığını arttırmaz. Elektrografik nöbetler, zemin ritmi aktivitesinin simetrik voltaj düzleşmesiyle başlar, fokal veya jeneralize keskin-yavaş dalgalar ile devam eder.

Tedavisi diğer yenidoğan nöbetleri gibidir. Karbamazepin ve okskarbamazepin kullanımının çoklu tedaviye dirençli olgularda etkin olduğu ve bu ajanların ilk basamakta kullanımı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin kısaldığı bildirilmiştir. Tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusu tartışmalıdır, 3-6 ay gibi kısa sürede kesilebilir. Prognozu iyidir ve uzun dönemde nörolojik sekel bildirilmemiştir. Ancak yenidoğan döneminde olan

nöbet sayısı ile ilişkili olarak, ileri dönemde %25 oranında febril/afebril nöbet varlığı bildirilmiştir (33).

2.7.1.2 Kendini Sınırlayan Yenidoğan Nöbetleri

Nörolojik bakısı olağan, prenatal ve natal öyküsü normal olan term ve geç preterm bebeklerde 4.-6. günde olan nöbetlerdir, ailede yenidoğan nöbet öyküsü yoktur. Beşinci gün nöbeti olarak da bilinir. Etiyoloji tam bilinmemekle birlikte çinko eksikliği, rotavirus enfeksiyonu ve KCNQ2 mutasyonu varlığı bildirilmiştir. Nöbetler fokal, klonik veya apneik (subtle) vasifta olup 1-3 dakika sürer, ailesel gruptan farklı olarak tonik nöbet görülmez. Nöbetler status tablosuna ilerleyerek 2-72 saat sürebilir. Status tablosunda iken kullanılan ilaçlar nedeniyle hipotonisite gelişebilir, ancak nörolojik bakı bir kaç gün sonra normale döner.

İktal EEG'de fokal ya da jeneralize ritmik diken-yavaş dalgalar vardır. İnteriktal EEG'de bu sendrom için tipik olmayan, taraf değiştiren, kesintili, non-reaktif, uyanıklık ve uykuda olabilen 'alternan teta burst' görülür ve iki hafta içerisinde normale döner.

Tedavisi diğer yenidoğan nöbetleri gibidir. Antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımı ile nöbet süresi değişmez, nöbetler kendini sınırlar ve idame AEİ gerekmez. Prognoz iyidir ve status tablosuna rağmen tekrar nöbet olmaz, iki yıllık izlemde olguların normal gelişim gösterdiği bildirilmiştir (33).

2.7.1.3 Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (EİEE- Ohtahara Sendromu)

İlk kez 1976'da Ohtahara tarafından tanımlanan bu sendrom, hayatın ilk 3 ayında (özellikle ilk 10 gün) tonik spazmlar ve EEG'de burst-supresyon paterni ile karakterizedir. Cinsiyet farklılığı yoktur.

Genel olarak etiyolojide porensefali, fokal/diffüz serebral disgenezi, hemimegaloensefali, dentat-oliver displazi, migrasyon anomalileri gibi yapısal lezyonlar ve Aicardi sendromu rol oynar. Nadir olarak mitokondrial defektler ve non-ketotik hiperglisinemi gibi metabolik hastalıklar EİEE'ye neden olabilir. İlk değerlendirmede etiyolojik nedeni bulunamayan hastalar epilepsi panelleri ya da tüm ekzon sekanslama ile değerlendirilmiş, KCNQ2'de missense mutasyonlar, SLC25A22, ARX, STXBP1, CDKLS, PLCB1, PNKP, SCN2A, PNPO, PIGA, SEPSECS ve SCN3A mutasyonları bildirilmiştir.

Nörolojik bakı anormaldir. İlk üç ayda izole ya da gün içinde 10-300 küme yapan, hem uyku hem de uyanıklıkta olan tonik spazm şeklinde nöbetler hakimdir. Ayrıca hastaların %30'unda fokal motor nöbet ve hemikovülziyon olur, miyoklonik nöbet çok nadirdir.

EEG'de uyku ve uyanıklıkta değişim göstermeyen, yoğun yüksek voltajlı multifokal diken dalgaları takip eden 3-5 sn. süreli voltaj baskılanması (burst-supresyon paterni) vardır. Tonik spazmlarda EEG'de başlangıçta yüksek voltajlı yavaş dalga ve daha sonra jeneralize hızlı aktivite bulgusu vardır.

Tedavisi çok zordur, Kortikosteroid tedavisi, hormonal tedavi (ACTH), antiepileptik ilaçlar (örneğin valproat, benzodiyazepinler, zonisamid) ve B6 vitamini kombine olarak kullanılır. Hemisferektomi ve kortikal displazi rezeksiyonu gibi cerrahi tedaviler önerilmektedir.

Prognozu çok kötüdür, olguların yaklaşık %25'i ilk yılda kaybedilir, yaşayan olgularda ağır mental ve motor gelişim geriliği vardır. Yaşla beraber nöbetler tipik infantil spazmlara; EEG bulguları ise hipsaritmiye dönüşür (33).

2.7.1.4 Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME)

Erken başlangıçlı, masif miyoklonik nöbet tipi ön planda olan nadir bir elektroklinik sendromdur. Klinik, nörolojik bakı her zaman anormaldir, farklı derecelerde ensefalopati vardır. Yaşamın ilk birkaç saati içinde özellikle

ekstremitelerin distallerinde asenkron, multifokal miyoklonik nöbetler olur. Fokal klonik nöbetler de görülür. Göz deviyasyonu, apne, yüzde kızarma gibi otonomik bulgular eşlik edebilir. Etiyolojide genellikle metabolik hastalıklar (non-ketotik hiperglisinemi, D-gliserik asidemi, karbamil fosfat sentetaz eksikliği, propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, sülfit oksidaz eksikliği, molibden kofaktör eksikliği, Menkes hastalığı, Zellweger sendromu) olmakla birlikte nadiren yapısal nedenler de olabilir. Mitokondrial glutamat taşıyıcısı olan SLC25A22 ve KCNQ2 mutasyonları EME'li olgularda bildirilmiştir.

EEG 'de uykuda belirginleşen 1-35 saniyelik burst ve 3-10 saniyelik supresyon şeklinde burst-supresyon paterni vardır. EEG'de miyoklonusa eşlik eden elektrografik kayıt her zaman olmaz ancak fokal klonik veya tonik nöbetler varlığında elektrografik imza olur. İzlemde EEG, modifiye hipsaritmiye veya multifokal keskin-yavaş dalgalara dönüşebilir.

Nöbetler tedaviye oldukça dirençlidir. Hastaların yarısı bir yaşına gelmeden kaybedilir. Yaşayanların hepsinde global gelişim geriliği vardır. Ohtahara sendromu ve EME, erken başlangıç yaşı, ensefalopatik seyir, tedaviye dirençli olma ve EEG bulgularıyla benzerlik gösterir. EME, tonik nöbetlerin daha nadir görülmesi, fokal nöbetlerin (mevcut olduğunda) daha geç ortaya çıkması, miyoklonik nöbetlerin erken başlangıçlı, düzensiz ve sık aralarla olmasıyla, EEG'de supresyon süresinin daha uzun olması ve etiyolojinin esas olarak metabolik hastalık olması ile Ohtahara sendromundan ayrılır. Ayrıca, EME' nin West sendromuna dönüşümü sık değildir (33).

2.7.1.5 West Sendromu (WS)

İnfantil spazm ilk kez 1841 yılında Dr. West'in Lancet'e kendi oğlunun nöbetini yazması ile tanımlanmıştır. West sendromu infantil spazm şeklinde nöbetler, EEG'de hipsaritmi paterni ve gelişme geriliği ile karakterizedir. İki yaş altında görülür, 4-7. ayda pik yapar, insidansı 2-5/10000'dir ve erkeklerde daha sık görülür. Spazm gövde, boyun ve ekstremitelerinde ani ve 2-5 saniye süren

kasılmalar şeklindedir. Spazmlar tutulan kas grubuna göre fleksör, ekstansör veya mikst şekilde olabilir. Spazmlar ağlama, bağırma ve nadiren gülme ile sonlanabilir, siyanoz, solukluk, gözlerde deviasyon, solunum paterninde, kalp hızında değişiklik gibi otonomik belirtiler olabilir. Spazmlar uykuya geçiş ve uyanma dönemlerinde daha yoğun, nadiren izole genelde kümeler şeklindedir. Spazmlar genel olarak simetriktir ancak daha çok semptomatik grupta olan vücudun tek tarafını tutan asimetrik spazmlar ve izole kas gruplarında (yüz, boyun, göz gibi) çok küçük kasılmalar şeklinde 'subtle spazm' olabilir. Nöbetler başladıktan sonra psikomotor gelişim duraklar ya da geriler. Aynı tipte tekrarlayıcı hareketleri ve gelişimsel geriliği olan çocuklarda ayırıcı tanıda West sendromu düşünülmelidir.

Etiyolojik nedene göre WS semptomatik, kriptojenik ve idiyoptik olmak üzere üç gruba ayrılır. Semptomatik grupta yapısal, metabolik, genetik nedenler olabilir. Yapısal nedenler, HİE, serebral gelişim anomalileri, inme, tüberoskleroz gibi nörokütanöz hastalıklar, periventriküler lökomalazi, kanama ve enfeksiyondur. Metabolik nedenler arasında piridoksin eksikliği, biyotidinaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, fenilketonüri, non-ketotik hiperglisemi, organik asidemi, Melges hastalığı yer alır. Son yıllarda epilepsi genetik panellerinin genişlemesi ve tüm ekzon sekanslama (WES) uygulamaları ile daha fazla sayıda hastada genetik etyolojiler belirlenebilmektedir. Genetik nedenler, ARX, TSC1, TSC2, LIS1, DCX, STXBP1, CDKL5, SCN1A, SCN2A, HIP1, GABRB3, MAGI2, MEF2C mutasyonları ve trizomi 21 (Down sendromu), 1p36 delesyon sendromu, 7q11.23 delesyonu, maternal duplikasyon15q11q13 (duplikasyon 15 q sendromu), tetrazomi 12p (Pallister-Killian sendromu) ve 17p13 delesyonu (Miller-Dieker sendromu) gibi kromozom anomalileri bildirilmiştir.

İnfantil spazm gastroözefagial reflü, konstipasyon ve kolitte görülen non-epileptik olaylar ile karışabilir. West sendromu tanısı öykü, fizik muayene ve EEG ile konur. Tipik EEG paterni hipsaritmidir; yüksek amplitüdlü, kaotik zemin ritminde asenkron, ritmik olmayan fokal ya da multifokal keskin deşerjlar vardır. Uyanık iken sadece spazm olduğu zaman anormal bulgu olup zemin ritmi

normal olabilir, bulgular NREM uykuda belirginleşir. İki hemisfer arasında asenkroni, voltaj asimetrisi olduğu zaman modifiye hipsaritmi paterni olarak isimlendirilir. West sendromundan şüphelenilen hastalarda EEG çekiminde ilk 3 saatte hipsaritmi paterni izlenmez ise çekim 24 saate kadar uzatılabilir ve ilk çekim normal olur ise 1-2 hafta sonra video-EEG tekrarlanmalıdır. West sendromlu hastalarda hipsaritmi paterni her zaman görülmeyebilir, klinik olarak tanı konulduğunda tedavi başlanmalıdır. EEG'de hipsaritmi paterni olup olmaması veya modifiye hipsaritmi paterni olmasının kısa dönem sonuçları farklı değildir. Etiyolojik tanı için kranial MRG, metabolik taramalar ve genetik testler (infatil epilepsi panelleri, micro-array, WES) yapılmalıdır.

Tedavi kısa ve uzun dönem prognozu etkilediği için tanı konur konmaz başlanmalıdır. Üç ana tedavi ajanı vardır, ACTH, oral steroid (prednizolon) ve vigabatrin. Birleşik Krallık İnfantil Spazm Çalışmasında ACTH ile vigabatrin karşılaştırılmış, 14. günde ACTH ile %73, vigabatrin ile %54 başarı elde edilmiştir. 14 aylık izlemde ise nöbet kontrolü ve nörogelişimsel sonuçlar arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Uzun dönem prognoz etiyoloji ile ilişkilendirilmiştir. Uluslararası İnfantil Spazm Çalışmasında tek başına hormonal terapi (ACTH) ve kombine tedavi (ACTH + vigabatrin) karşılaştırılmıştır, 14-42. gün sonuçlarında kombine tedavi kullanımında elektrofizyolojik ve klinik başarı oranı %71 iken, sadece hormonal terapi alanlarda başarı oranı %56,6 olarak bulunmuştur ve kombine kullanımda ayrıca klinik yanıt daha hızlıdır. Bu hastaların 18. ay değerlendirmelerinde ek ilaç kullanım gerekliliği ve gelişim testleri arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Tüberoskleroz tanılı hastalarda vigabatrin ilk basamakta tercih edilir. Vigabatrin 50-150 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve 6. ayda tedavi kesimi ile %5 hastada retinal hasar tespit edilmişken, daha uzun süren tedavilerde %21-34 retinal toksisite saptanmıştır. İlk basamak ilaçlar etkisiz kalır ise bir sonraki basamakta topiramat tercih edilir. Ketojenik diyet (KD) ve yapısal lezyonu olan hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.

İnfantil spazm öncesi başka tip nöbetlerin varlığı, anormal nörolojik bulgu, ilk basamak tedaviye olan yanıt, spazm dışı nöbetlerin varlığı ve etiyoloji

prognoz ile ilişkilidir. Kriptojenik hastaların %54,3'ünde iyi ve iyiye yakın gelişimsel sonuçlar varken, semptomatik grubun %12,5'unda normal gelişim saptanmıştır. Mortalite oranı 14 ay öncesinde %5 iken 4 yaşında ise %8 dir. Yılmaz ve ark. İki yıllık izlemde %12 normal, %19 normale yakın gelişim, %27'sinde ise ciddi gelişim geriliği raporlamışlardır (33).

2.7.1.6 Dravet Sendromu (DS)

İlk kez 1978'de tanımlanan Dravet Sendromu, ateş veya fotosensitivite ile tetiklenen, AEİ dirençli nöbetler ile karakterize süt çocukluğu dönemi elektroklinik sendromudur. İnsidansı 1/15,700 ve 1/22,000 olarak bildirilmiştir. Etiyolojide hastaların %85'inden fazlasında voltaj bağımlı sodyum kanallarını kodlayan SCN1A mutasyonu bildirilmiştir.

Klinik üç faza ayrılır. İlk evrede ateş ile tetiklenen jeneralize ya da fokal klonik uzun nöbetler görülür. Bu evrede febril nöbet ile karıştırılabilir ancak DS için ilk nöbetin hemiklonik ve uzamış olması önemli bir ipucudur. DS şüphelenilmediğinde fokal epilepsilere yönelik karbamazepin ve lamotrijin başlanması ile nöbetler artar. İki yaş sonrasında ateşle tetiklenen nöbetler azalır, ikinci evre başlar ve bu evre, farklı nöbet tiplerinin bir arada görülmesi (miyoklonik, fokal, atipik absans, atonik nöbetler) ile karakterizedir. Uyanma, göz kapama, sıcak banyo, ışık ile tetiklenen farklı şiddette miyoklonik nöbetler bu evrede ana nöbet tipidir. Nöbetler uzundur, %30-45 oranında status epileptikus olur. İlk evrede nörolojik bakısı ve gelişimi normal olan çocuklarda nöbet sıklığının artması ile motor ve kognitif fonksiyonlarda gerilik olur. Bu dönemde MRG bulguları normaldir ve EEG patolojileri nonspesifiktir. Üçüncü evre genellikle ilkokul yıllarında gelişir, yetişkinlik dönemine kadar devam eder. Bu evre geceleri olan, kümelenme eğilimi gösteren ancak status epileptikus olarak uzama eğilimi olmayan nöbetler ile karakterizedir. Entelektüel disfonksiyon, yürüme problemi, hipotoni, koordinasyon bozukluğu görülebilir. Kranial MRG normal kalabilir ya da atrofi ve hipokampal skleroz görülebilir.

EEG bulguları; zemin ritmi normal, düzensiz ve monomorf teta ritmi şeklinde yaygın yavaşlama olur. İnteriktal EEG'de multifokal ve jeneralize deşarjlar (çoklu diken, çoklu diken yavaş dalga, diken yavaş dalga), %40 oranında fotoparoksismal yanıt görülür.

Tedavinin amacı klinik fazlara göre değişir. İlk evrede nöbeti tetikleyen faktörleri azaltmak hipertermiden (sıcak su ile banyo ve sıcak günlerde egzersiz) kaçınmak, ateşli dönemde düzenli ateş düşürücü kullanmak, fotik stimülasyondan kaçınmak (televizyon izleme mesafesi, güneş gözlüğü kullanımı) gereklidir. Aşı sonrası nöbet geçirme riskinde artış vardır ancak aşı şemasında değişiklik önerilmemiştir. İkinci evrede amaç AEİ dirençli ve uzun süren nöbetler nedeni ile nörogelişimsel etkilenim olduğu için nöbetleri durdurmak, son evrede ise uykuda gelen nöbetlerin engellenerek epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölüm (SUDEP) oranının azaltılmasıdır. Status riski fazla olduğu için aileye evde nöbet yönetimi eğitimi verilmeli, rektal yolla diazepam kullanımı öğretilmelidir. Tedavide ilk basamakta valproik asit ve klobozam tercih edilir. İkinci basamakta tercih edilen ajanlar; topiramat, stripentoldür. Levetirasetam, zonizamid, bromüdler ve etosüksimid diğer tedavi seçenekleridir. Ketojenik diyet ile %50'den fazla nöbet kontrolü sağlanmış ve nörokognitif fonksiyonlarda iyileşme saptanmış, hastalara erken dönemde başlanması önerilmiştir.

Bazı AEİ'ler DS'da nöbeti tetikleyebilir, sodyum kanalı üzerinden benzer etki mekanizmasına sahip olan karbamazepin, okskarbamazepin ve fenitoinden kaçınmak gereklidir. Lamotrijin, vigabatrin, fenorbarbital ve rufinamid ile de nöbet artışı bildirilmiştir.

Deneysel aşamada olup etkin olduğu gösterilen ilaçlar, fenfluramin, lorkasamin, verapamil, atalurendir. Son dönemde gündemde olan kannabinoid kullanımı ile nöbet sayısında ciddi azalma ve kognitif fonksiyonlarda düzelme sağlamıştır.

Miyokloniler 5 yaşından önce, farkındalığın etkilendiği fokal nöbetler ise 5 yaşından sonra kaybolur, jeneralize ve fokalden bilaterale evrilen nöbetler ise

devam eder. Diğer genetik epilepsilerde olduğu gibi nöbetlerin başlaması ile birlikte gelişim duraklar. Dravet sendromunun neden olduğu ve her biri için özel destek tedavisi gerektiren; Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yürüme problemleri, davranış problemleri, yaşam kalitesinde düşüklük, iştahsızlık, uyku bozukluğu, parkinsonizm, büyüme hormonu eksikliği bildirilmiştir. Status epileptikus ve SUDEP'in neden olduğu mortalite oranı yaşamın ilk 10 yılında yaklaşık %10'dur (33).

2.7.1.7 İnfantil Miyoklonik Epilepsi

Normal gelişim gösteren ve nörolojik bakısı normal olan 4 ay-3 yaş arası çocuklarda, sadece miyoklonik nöbetler ve EEG'de jeneralize diken-yavaş dalga ile karakterizedir. Erkeklerde daha sık (2:1) görülür, hastaların %30'unda ailede epilepsi ya da febril konvülziyon öyküsü vardır. Baş, boyun, gövde ve üst ektremitelerde daha belirgin olmak üzere kısa süreli (1-3 saniye), küme yapmayan miyoklonik nöbetler izlenir. Diğer nöbet tipleri eşlik etmez, nadiren öncesinde fokal motor nöbet olabilir. Klinik ve EEG bulguları ile tanı konulur. Kranial görüntüleme yapısal lezyonu dışlamak için kullanılabilir, şart değildir. Başlangıç zamanı nedeni ile kriptojenik West sendromu ve non- epileptik olaylar (hiperpleksi, uyku miyoklonisi, bening infantil miyokloni ve paroksismal tonik yukarı bakış) ekarte edilmelidir. Daha geç yaşta başlayanlarda ise kriptojenik Lennox-Gastaut sendromu, Doose sendromu, myokloniler ile giden sınıflandırılamayan diğer epilepsiler ekarte edilmelidir.

İnteriktal EEG genellikle normaldir, İktal EEG'de myokloni sırasında 3 Hz'lik jeneralize diken dalga ya da çoklu diken dalga deşarjları vardır, uyuklama döneminde artar, zemin ritmi normaldir.

Tedavide valproik asit ilk basamakta kullanılır, %100 etkin olduğunu sunan yayınlar vardır, ancak ikinci bir ilaç gerekir ise klobazam, etosuksimid, levetirasetam ve topiramat tercih edilebilir.

Sendromun tanımlandığı ilk yıllarda iyi prognozlu ve AEİ kesimi sonrası nöbet tekrarlama ihtimalinin düşük olarak sunulsa da, uzun dönem takiplerde tedaviye başlama zamanından bağımsız %10-%58 oranında zihinsel gerilik, hiperaktivite, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu olduğu sunulmuştur. Ortalama 13,5 yıllık izlem sonuçlarının sunulduğu 32 hasta içeren bir çalışmada hastalarda %69,5 normal nörolojik bakı ve kognitif durumda iken etkin nöbet kontrolüne rağmen %5 ciddi kognitif etkilenim, %10 DEHB saptanmıştır (33).

2.7.1.8 Gezici Fokal Nöbetlerle Olan İnfantil Epilepsi (GFNIE)

İlk kez 1995'te tanımlanan bu sendrom iyi tanımlanmış 6 aydan önce başlayan gezici fokal nöbetler ve her iki hemisferden kaynaklanabilen bağımız nöbetlerin kaydedildiği tipik EEG bulguları ile karakterize bebeklik döneminin yıkıcı ensefalopatisidir. Sıklığı 0.11/100 000'dir.

Motor ve otonomik semptomlar tek başına ya da birlikte olabilir. Motor nöbetler, başın ve gözlerin bir tarafa çevrilmesi, tek taraflı göz kapağı ve gözde seyirmeler, tek taraflı tonik ya da klonik şeklinde olup her iki ekstremiteyi etkileyebilir. Otonomik belirtiler, apne, siyanoz, kızarma, hıçkırık, terleme ve hipersalivasyon şeklinde olur. Aynı hastada farklı sürede nöbetler ve status epileptikus görülebilir. Nöbetlerin başlangıcından bir süre sonra nöbet süreleri uzar, semiyoloji değişir küme şeklinde olur ve klinik kötüleşme söz konusudur.

Hastaların yaklaşık %50'sinde de nova heterozigot KCNT1 mutasyonu vardır. Ayrıca SCN1A, PLCB1, SLC25A22, TBC1D24, SCN2A mutasyonları da bu elektroklinik sendrom ile ilişkilidir.

Kraniyal MRG incelemeleri normaldir. Interiktal EEG'de yavaş zemin ritmi ve her alanda multifokal keskinler görülebilir. İktal EEG'de bir hemisferden diğer hemisfere yer değiştiren, bağımsız kortikal bölgelerde nöbet aktivitesi (ritmik beta ve teta dalgaları) izlenir. Bir nöbet bitmeden başka bir bölgede farklı bir nöbet başlayabilir.

Tedavide; levetirasetam, ACTH, benzodiazepinler, stiripentol, rufinamid ve potasyum bromür gibi farklı AEİ'ler tek başına veya kombine kullanılabilir. İnvitro çalışmalarda, Kinidin tedavisinin mutant KCNT1 kanallarındaki patolojik potasyum iletkenliğini normalize ettiğini gösterilmiştir. Kinidinin KCNT1 mutasyonu olan olgularda rasyonel bir tedavi seçeneğidir ve bu ilaç tedavisi ile tam nöbet kontrolü sağlanan olgular sunulmuştur. Potasyum bromür, 10 mg/kg/gün dozunda (2 ya da 3 dozda) başlanır, idame tedavisi 30-80 mg/kg/gündür. Kanda ilaç düzeyi ölçülebilir ideal olarak 75-125 mg/dL arasında olmalıdır. Caraballo ve ark. çoklu AEİ tedavisine dirençli 3 hastada ketojenik diyet ile ilgili tecrübelerini sunmuşlar bir hastada tam, bir hastada %50 den fazla nöbet kontrolü sağlamışlardır. Üç hastada da bilişsel düzeyde iyilik hali elde edilmiştir. Çoklu ilaç tedavisine ve ketojenik diyete rağmen dirençli nöbet olan 4 aylık bir hastada kannabinoid kullanımı ile tam nöbet kontrol sağlanmıştır.

Mc Tague ve ark. başlangıçta infantil spazm şeklinde nöbetleri olup EEG'de hipsaritmi paterni izlenen hastaların bir süre sonra GFNIE tanı kriterlerini karşıladığını sunmuşlardır. Nadiren GFNIE tanılı hastalarda EEG de burst supresyon paterni izlenebilmesinin de EME ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. GFNIE ve diğer infantil elektroklinik epileptik bozuklukların yaşla ilişkili bozukluk olup, Ohtahara ile West sendromu gibi EME ve GFNIE arasında birinden diğerine klinik evrim olabileceğini sunmuşlardır.

Hastalarda ciddi gelişim geriliği ve psikomotor anomaliler olur. Nöbetleri kontrol edilemeyen hastalar zamanla aksiyal hipotonisite, piramidal ve ekstrapiramidal bulguların görüldüğü spastik tetraparezik hale gelir. Hastaların yarısı yaşarımın ilk yılında tedaviye dirençli nöbetler veya solunumsal komplikasyonlar nedeni ile bir yaştan önce kaybedilir (33).

2.7.1.9 Progresif Olmayan Hastalıklarda Miyoklonik Ensefalopati

Günlerce devam eden uzun süreli, tekrarlayan miyoklonik status atakları ile karakterize bir epilepsi grubudur. Nöbet başlangıcı en sık 12. ayda olmak

üzere 1 gün-5 yıl arasında görülebilir. Kızlarda iki kat daha sık olur. Klinik, miyoklonik status epileptikus genellikle başlangıçtaki nöbet tipidir, miyoklonik nöbetler atipik ve subtle'dır. miyoklonik jerkler ve aralıklı absans nöbetler vardır. Ancak fokal motor, miyoklonik absans, jeneralize unilateral klonik gibi diğer nöbet tipleri de ortaya çıkabilir. Tonik nöbet görülmez.

Bu elektroklinik sendrom klinik ve EEG bulgularına göre 3 alt gruba ayrılır. İlk grup genetik etyolojidedir, myokloni-absans nöbetler, inhibitör fenomen ve kortikal myoklonus vardır. İkinci grupta, inhibitör fenomen baskındır, bilateral pozitif myokloniler uzun negatif myokloni ile biter. Üçüncü grupta yüzde fokal motor nöbetler vardır. En sık Angelman sendromu olmak üzere Prader-Willi ve Wolf Hirschorn sendromu kromozomal anomaliler, Rett sendromu gibi genetik anomaliler, yapısal beyin lezyonları, non-ketotik hiperglisinemi etyolojide rol oynar.

Kraniyal MRG etiyolojiye bağlı değişkenlik gösterir. İnteriktal EEG'de zemin ritmi yavaştır, fokal/multifokal sık keskinler veya yavaş dalgalar izlenir. İktal EEG'de miyoklonik jerkler EEG bulgularıyla korelasyon göstermeyebilir, diffüz veya multifokal keskin-yavaş dalgalar veya anterior baskın ritmik teta-delta aktiviteleri olur.

Tedavide benzodiazepinler statusu durdurur ve kognitif fonksiyonları iyileştirir. ACTH en etkili tedavidir, kromozom anomalisi olanlarda valproik asit ile etosüksimid/klobozam kombine kullanımı etkilidir. Ketojenik diyet ile nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlanır. Prognoz, ciddi nörolojik ve gelişimsel bozukluklar ile olumsuzdur (33).

2.7.1.10 Hemikonvülziyon Hemipleji Epilepsi (HHE) Sendromu

Hemikonvülziyon Hemipleji Epilepsi (HHE) sendromu ateşli hastalık sırasında uzun süreli fokal klonik nöbet, sonrasında gelişen hemipleji ve kontralateral hemisferde atrofi ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanır.

Hastaların 2/3'ünde nöbetsiz aylar/yıllar sonra dirençli fokal nöbetlerin eklendiği hemikonvülziyon hemipleji epilepsi (HHE) sendromu gelişir.

HHE sıklığı gelişmiş status epileptikusun hızlı ve etkin tedavisi, artan aşılama oranları ve febril status epileptikus insidansındaki azalma ile orantılı olarak azalmıştır. Etiyopatogenez; henuz aydınlatılamamıştır. Patofizyolojisinde primer viral bir enfeksiyonun doğrudan veya proenflamatuar sitokinler yoluyla serebrovasküler bozukluk yaptığı ve uzun süreli nöbet aktivitesinin sonucu sitotoksik ödem olduğu şeklinde iki ayrı görüş vardır. Hasarlayıcı ortak sonyol olarak glutamat NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ileri sürülmektedir. Etiyopatogeneze göre idiopatik HHE (ekstrakranial enfeksiyonun neden olduğu ateş varlığı) veya semptomatik HHE (kafa travması, intrakranial enfeksiyon, serebrovasküler hastalık) olarak iki alt grup tanımlanmaktadır. Sendrom genellikle yaşamın ilk dört yılında oluşmaktadır. Hemipleji yedi günden daha uzun sürmesiyle postiktal veya Todd paralizisinden farklıdır. Radyolojik incelemede akut dönemde fokal status epileptikus sırasında etkilenen hemisferde tek taraflı ödemi takiben haftalar/aylar sonrasında herhangi bir vasküler bölgeden bağımsız global serebral hemiatrofi izlenir.

EEG, Sendromun erken döneminde (HH) EEG'de akut dönem iktal kayıtlarda etkilenen hemisferde daha yüksek amplitüdlü olmak üzere ritmik yavaş dalgalar, keskin, keskin yavaş deşarjlar ve epizodik hızlı aktivite vardır. Uzun süreli nöbet sonrası etkilenen hemisferde daha yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar ve kısa süreli supresyon izlenebilir. Geç dönemde HHE geliştiğinde ise interiktal EEG bulguları sıklıkla multifokal keskinlerdir.

Tedavi, radyolojik bulgulara ve patofizyolojisine uygun olarak akut dönemde anti-ödem ajanlar ve NMDA-tip glutamat reseptör antagonisti kullanımı nöronal hasarlanmayı azaltır. Uzun süreli kronik AEİ kullanımı ile ilgili sonuçlar net değildir. Temporal lob kaynaklı nöbetleri olan mezial temporal sklerozu olan olgularda cerrahi tedavi faydalıdır. Prognoz, kötüdür, dirençli nöbetlerin izlendiği olguların çoğunda kognitif etkileme vardır (33).

2.7.2 Çocukluk ve Adölesan dönemi başlangıçlı elektroklinik sendromlar

Tablo 2.6: Çocukluk ve Adölesan dönemi başlangıçlı Elektroklinik Sendromların özellikleri (34)

Sendrom	Başlangıç Yaşı	Pik Yaşı	Klinik Bulgular	EEG Bulguları	Tedavi	Prognoz
Febril Nöbet-Jeneralize Epilepsi Birlikteliği (GEFS+)	6 aydan önce	5-11	Febril nöbetler ile birlikte jeneralize nöbetler (fokal nöbetler de olabilir)	Seyrek ve kısa jeneralize çoklu diken, diken-yavaş dalga deşarjları	VPA TPM BZD	Genelde başlangıç iyi huylu ve kendi kendini sınırlar
Çocukluk Çağı Sentrotemporal Dikenli Epilepsisi (Bening Rolandik Epilepsi=BRE)	1-14 yaş	8-9 yaş	Kısa, basit hemifasyal motor ve somato-duyusal nöbetler, konuşma zorluğu, uykuda jeneralize tonik-klonik nöbetler	Yüksek voltajlı ve uykuda belirginleşen santral veya santrotemporal uni/bilateral diken yavaş dalga deşarjları	CBZ OXC LEV Sultiam	Prognoz iyi, genelde 16 yaşından önce remisyon görülür, reversible dil ve bilişsel anormallikler olabilir
Çocukluk Çağının Erken Başlangıçlı Bening Oksipital Epilepsisi (Panayiotopoulos Sendromu)	1-14 yaş; sıklıkla 3-6 yaş (%76)	4-5 yaş	İktal kusma ve gözlerde deviasyon, otonomik bulgular, Fokal ve jeneralize nöbetler görülür	Normal zemin aktivitesi, oksipital ve ekstraoksipital multifokal yüksek amplitüdlü diken/keskin, yavaş dalga aktiviteleri, göz kapatma ile deşarj artışı	CBZ OXC	Oldukça iyi, ¼ hastada tek bir nöbet. Remisyon genelde başlangıçtan 1-2 yıl sonra. ESES gelişimi oldukça nadir
Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi	4-10 yaş	6-7 yaş	Ani başlangıç ve bitişli, 4-20 sn. nadiren daha uzun şuur kaybı, myoklonus, otomatizma	Senkron ve simetrik 4-20 sn. nadiren daha uzun, 3 Hz'lik (2,5-4 Hz) diken dalga kompleksleri	ESM VPA LTG BZD ACZ	Prognoz iyi ergenlik öncesi sonlanır. (Atipik absansda prognoz değişken)
Myoklonik-Atonik Nöbetlerle Birlikte Olan Epilepsisi (Doose Sendromu)	6 ay-5 yaş	3-4 yaş	Atonik, myoklonik ve absans nöbetler. Status sıktır. Tonik nöbetlerin varlığı dışlayıcıdır.	Yüksek ampitüdlü 2-3 Hz Sık kümeler şeklinde jeneralize çoklu diken dalga deşarjları	VPA LTG TPM BZD KD	AEİ direnci sık. Bilişsel ve davranışsal anormallikler gelişebilir

Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)	1-7 yaş	3-5 yaş	Polimorfik dirençli tonik, atonik ve atipik absans nöbetleri, bilişsel ve davranışsal anormallikler	Anormal zemin aktivitesi ile 1,5-2,5 Hz Yavaş diken dalgaları, multifokal dikenler	VPA LTG TPM BZD RUF LEV Steroid ve KD	Prognoz oldukça kötü, nöbetler AEİ dirençlidir
Uykuda Sürekli Diken Dalgalı Epileptik Ensefalopati (Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep=ESES)	Nöbet başlangıç yaşı 2-12 yaş (ESES nöbetten 1-2 yıl sonra gelişir)	Nöbet 4-5 yaş ESES 8 yaş	Sıklıkla uykuda farklı motor tipte nöbetler ile uyanıklıkta atonik veya atipik absans nöbetler; negatif myoklonus ve non-konvülziv status. Tonik nöbet görülmez.	Yavaş dalga uykusunun neredeyse %85'ini kapsayan sürekli; sıklıkla bilateral diken dalga aktivitesi	VPA BZD ESM LTG LEV Sultiam ACTH ve yüksek doz Steroid	Nöbet ve EEG adölesan dönemde düzelir fakat Davranışsal, bilişsel ve dil alanlarında geriliğin düzelmesi ESES başlangıç yaşına bağlı
Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lop Epilepsisi (ODNFLE)	Genelde 7-12 yaş arası	11 yaş	Uykuda korkma ve homurdanma ile birlikte 1 dk'dan kısa, 4-11 kez kümeler halinde hipermotor nöbetler	İnteriktal EEG normal. İktal dönemde frontal alanlarda deşarjlar (%32) ve anterior ritmik yavaş dalga aktiviteleri (%47)	CBZ LEV CLB LTG TPM	Nöbetler yaşam boyu sürer, Spontan remisyon ve nüksler olabilir
Landau-Kleffner Sendromu (LKS)	2-8 yaş	5-7 yaş	Edinsel afazi ve çeşitli tipte epileptik nöbet (%75)	Multifokal ve NREM uykuda artan, bisenkron posterior temporal yerleşimli yavaş diken dalga kompleksleri	VPA ESM BZD Sultiam LTG LEV ACTH ve Steroid	Çoğu vaka 15 yaşa kadar düzelir. Zeka geriliği gelişebilir
Geç Başlangıçlı Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Gastaut Tipi)	3-16 yaş	8 yaş	Görsel halüsinasyonlar, körlük, başağrısı, kusma, fokal ve jeneralize nöbetler	Uni/bilateral yüksek ampitüdlü, 1,5-2,5 Hz oksipital diken dalga deşarjları.	CBZ	Prognoz değişken
Juvenil Absans Epilepsi (JAE)	5-20 yaş	9-13 yaş	Absans nöbetler, otomatizma, jeneralize tonik-klonik nöbetler (%80)	Normal zemin aktivitesi ile jeneralize 3,5-4 Hz diken, çoklu diken ve yavaş dalga aktiviteleri	VPA ESM LTG LEV TPM	AEİ ile tam remisyon, fakat tedavi rekürrensi önlemek için ömür boyu sürer

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME)	8-26 yaş	12-18 yaş	Senkron, kısa süreli myoklonik sıçramalar, uyanma sırasında jeneralize tonik-klonik nöbetler (%90), absans nöbetler (%30)	Bilateral 4-6 Hz, fotosensivite gösteren, diffüz diken, çoklu diken aktiviteleri	VPA LTG LEV	AEİ ile genelde tam remisyon, fakat tedavi rekürrensi önlemek için ömür boyu sürer
Progresif Myoklonik Epilepsiler (PME)	Etiyolojiye bağlı (infant-erişkin)	Etiyolojiye bağlı (infant-erişkin)	Epilepsi, ataksi ve diğer nörolojik bulgular. Jeneralize myoklonik nöbetler diğer nöbet tipleri ile birliktedir	Zemin aktivitesi düzensiz olup sık jeneralize düzensiz diken/çoklu diken dalgalar gözlenir	VPA BZD LEV ESM	Prognoz kötü, genelde tedaviye dirençli

2.7.2.1 Febril Nöbet (+) / Febril Nöbet ile Genetik Epilepsi (+) (GEFS+)

Klasik febril nöbetlerden farklı olarak daha erken yaşta (6 aydan önce) başlayan, sıklıkla çok sayıda olan ve 5 yaşından sonra da süren nöbetleri ifade eder. Nöbetler ortalama 11 yaşta sonlanır. GEFS+ sendromu genelde inkomplet penetrans ile otozomal dominant kalıtılır ve heterojen klinik fenotiplerle karakterizedir. Etkilenmiş aile üyelerinin yaklaşık 1/3'ünde sadece 6 yaş sonrası devam eden febril nöbetler vardır. Diğer olgularda ise jeneralize tonik-klonik, absans, miyoklonik, tonik ve miyoklonik-atonik nöbetler, nadiren de frontal ya da temporal lobtan kaynaklanan fokal nöbetler ile birlikte görülür. Çoğunlukla SCN1A mutasyonu bildirilmekle birlikte diğer voltaj kapılı sodyum kanal mutasyonları (SCN1B, SCN2A) ve GABA(A) reseptör subünit (GABRG2 ve GABRD) mutasyonları da saptanmıştır. EEG bulguları farklılık gösterir ve klinik fenotipe bağlıdır. En sık EEG anormalliği; seyrek ve kısa jeneralize çoklu diken dalga deşarjları ya da jeneralize diken-yavaş dalga deşarjlarıdır. Fokal nöbet geçiren olguların EEG'lerinde özellikle frontal ve temporal bölgelerde lokalize fokal keskin dalgalar gözlenir. Tedavide valproat, topiramat, benzodiazepin tercih edilebilir (34).

2.7.2.2 Çocukluk Çağının Sentrotemporal Dikenli Epilepsisi (Benign Rölandik Epilepsi-BRE)

Nörolojik gelişimi normal olan çocuklarda görülür ve erkek/kız oranı: 6/4'dür. Başlangıç yaşı 1-14 yaş arasında olup 8-9 yaşında pik yapar. Kısa, basit fokal hemifasiyal motor ve somato-duyusal belirtiler ile karakterize nöbetler çoğunlukla 15-16 yaşlarında kaybolur. Bu nöbetler, %25 vakada özellikle uykuda jeneralize tonik-klonik nöbet şeklindedir. Nöbetler genellikle uykunun ilk saatlerinde olup, bazı olgularda unilateral parestezi, konuşma zorluğu, salya artışı, yüz, ağız ve farenkste olan seğirmeler gözlenir. Genetik yatkınlık ve otozomal dominant kalıtım öne sürülmüştür. İnteriktal EEG, santral veya santrotemporal bölgelerde unilateral veya bilateral diken deşarjları (negatif voltaj piki santral ve midtemporal bölgede, pozitif voltaj piki frontal bölgede olan teğetsel dipol) ve takip eden yavaş dalga aktivitelerini gösterir. Dikenler tipik olarak yüksek voltajlıdır ve uyku ile belirginleşir.

Nöbetler seyrek, hafif ya da noktürnal özellik gösteriyor ise tedavi gerekmeyebilir. Sık nöbet geçiren, sekonder jeneralize tonik-klonik nöbeti olan olgularda karbamazepin, okskarbazepin veya levetirasetam tercih edilebilir. Bazı olgularda, karbamazepin elektroklinik bulguları agreve edebilir. Bu nedenle bazı yazarlar tedavide valproat önermektedir. Sultiamın da BRE'de oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Prognoz oldukça iyi olup olguların çoğunda tam remisyon bildirilmektedir. Erken başlangıçlı olgularda remisyon süresi daha uzundur, rekürrens ergenlik döneminde veya yetişkinlikte %1-2 olguda görülür. Atipik formu %7 oranında bildirilmiştir. Çocukluk çağının iyi huylu epilepsisi olarak bilinmekle birlikte dil, işitsel-görsel, denge, davranış, dikkat ve öğrenme işlevlerinde gerilik de bildirilmiştir (34).

2.7.2.3 Çocukluk Çağının Erken Başlangıçlı Benign Oksipital Epilepsisi (Panayiotopoulos Sendromu)

BRE'den sonra çocukluk çağının en sık görülen fokal epileptik sendromudur. İlk nöbet %76 olguda 3-6 yaş arasında (pik; 4-5 yaş) gözlenir. İktal kusma ve gözlerde deviasyon, panayiotopoulos sendromlu olguların yaklaşık %80'inde gözlenir. Bilinç; nöbet başlangıcında açık olsa da olguların %80-90'ında nöbet ilerledikçe bozulur. Tek taraflı klonik veya tonik-klonik nöbetler ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler gözlenebilir. Olguların %30'unda non-konvülzif status epileptikus bildirilmiştir. Ailede epilepsi öyküsü %30 oranındadır. İnteriktal EEG'de sıklıkla normal zemin aktivitesi ile birlikte oksipital odakların yanısıra ekstraoksipital yerleşimli, multifokal yüksek amplitüdlü diken/keskin yavaş dalga aktivitelerine de rastlanılmaktadır. Bu aktiviteler göz açma ile kaybolur ve göz kapatma ile tekrar ortaya çıkabilir (fixation off sensitivity). Olguların bir kısmında (%9) uyanıklık EEG incelemelerinde epileptojenik odak bulunmayabilir. Uyku sırasında ise epileptik aktivitelerin sıklığında ve lokalizasyonlarında artış gözlenmektedir. Olguların üçte birinde sadece tek bir nöbet ve çoğunun izleminde iki ya da daha az sayıda nöbet görülür. Nöbetlerin çok az ve nadir sıklıkta olması nedeniyle antiepileptik tedavi gerekmediği savunulmaktadır. Uzun süren nöbetlerin varlığında karbamazepin, okskarbazepin veya valproik asit ile tedavi önerilmektedir (34).

2.7.2.4 Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi

Okul çocukluğu döneminde (4-10 yaş) ve kızlarda sık görülür, pik yaşı 6-7'dir. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Monozigotik ikizlerde nöbetler %75, tipik EEG anormallikleri ise %85 sıklıkta görülebilir. Tipik ataklar 4- 20 saniye sürer ve günde 100 kez dahi olabilir. Çocuk süren eylemini durdurur, gözlerini dikerek, ara sıra göz kapaklarının ritmik hareketleri ile birlikte, boş boş bakar ve sonra kaldığı yerden devam eder. Aura ve postiktal konfüzyon hiçbir zaman olmaz. Myoklonus, hipotoni ya da hipertoni, elbiseleri çekiştirme, başı çevirme ve gözlerin konjuge hareketleri eşlik edebilir. EEG bulgusu, bu

hastalığın özel belirtisidir. Klinik nöbetle aynı zamanda olan bilateral eş zamanlı ve simetrik 3 Hz'lik diken-dalga kompleksleri görülür.

Hiperventilasyon, klinik nöbetleri ve epileptik deşarjları provake eder ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemlidir. Etosüksimid, valproik asit ve lamotrijin tedavide etkindir. Tekli ilaca yanıt olmayan vakalarda kombine tedavi verilebilir. Birinci basamak ilaçlara yanıtsızlık durumunda klonazepam, klobazam veya asetozolamid denenebilir. Karbamazepin, fenitoin ve vigabatrin kontrendikedir. Prognoz genellikle iyidir, çoğu olguda ergenliğe kadar nöbetler sonlanır. Atipik absans olgularında ise prognoz değişkendir ve ergenlik döneminde jeneralize tonik-klonik nöbetler ile devam edebilir (34).

2.7.2.5 Miyoklonik-Atonik Nöbetlerle Birlikte Olan Epilepsi (Doose Sendromu)

Hayatın ilk 5 yılı içerisinde (pik; 3-4 yaş) ve çoğunlukla erkeklerde görülür. Multifaktöriyel, poligenik tarzda ve değişen penetranslarda genetik geçişi mevcuttur. Nöbetler başlamadan önce nöromotor gelişimleri normaldir, ancak çoğu zaman nöbetlerin ilerlemesiyle bozulur, bazı durumlarda neredeyse normal kalır. Sıklıkla atonik, miyoklonik ve absans nöbetlerle birlikte ortaya çıkan, miyoklonik-atonik nöbetlerle karakterizedir. Status epileptikus sık olarak gözlenebilir. Atonik nöbetler, bazen tüm vücutta bazen sadece başta, kısa süren, ani olan kas tonusu kaybıdır. Yere düşmeye sebep olarak yaralanmalara yol açabilirler. miyoklonik jerkler; atonik nöbetlerin öncesinde ya da daha nadir olarak atonik nöbetler esnasında ortaya çıkar. Tonik nöbetler, bir dışlama kriteridir. Olguların yarısından fazlasında miyoklonik jerklerin eşlik ettiği kısa süreli absans nöbetleri görülebilir. Uzun süreli non-konvülziv status olguların 1/3'ünde görülür. İnteriktal EEG başlangıçta normal olabilir. Bu evrede parasagittal alanlarda ritmik teta aktivitesi ve oksipitalde göz açma ile bloke olan 4 Hz ritimler gözlenebilir. Miyoklonik-atonik nöbetler ortaya çıktığında yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar tarafından kesintiye uğrayan 2-3 Hz'lik sık kümeler şeklinde jeneralize çoklu diken dalga deşarjları görülür. LGS'den farklı olarak

zemin aktivitesi genellikle normaldir. Valproik asit ile lamotrijin, topiramat, benzodiazepinler (klonazepam, klobazam) önemli tedavi seçenekleridir. Ketojenik diyet özellikle dirençli olgularda oldukça etkilidir. Miyoklonik nöbetleri arttırdığı bilinen karbamazepin, fenitoin ve vigabatrin kontrendikedir. İdiopatik formdaki olguların yarısında nöbetler tamamen ortadan kalkar, normal ya da normale yakın bir nöromotor gelişime ulaşırlar. Kriptojenik ve semptomatik olguların ise nöbetleri devam etmeye ve nöromotor gelişimleri gerilemeye eğilimlidir. Ataksi, dizartri, motor ve dil gelişiminde gerilik gözlenebilir (34).

2.7.2.6 Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)

Ciddi seyirli çocukluk çağı elektroklinik sendromudur. Başlangıç 1-7 yaş arası olup, 3-5 yaş arası pik yapar. Erkeklerde daha sık (%60) görülür. Nöbetler tedaviye dirençli tonik, atonik ya da atipik absans, daha nadiren de miyoklonik, jeneralize tonik-klonik ve fokal nöbetler olarak çoklu tipte gözlenir. Atipik absans nöbetleri tipik absans nöbetlerinden farklıdır. Genellikle yavaş başlangıçlıdır ve daha uzun veya çok kısa sürer, göz kapaklarında ve ağızda titreme olur, bunu kas tonusunun kaybı izler, düşme ve postiktal konfüzyon olur. Sık tekrarlayan nöbetler ve status epileptikus görülebilir. İlk nöbetler genellikle atonik nöbetler ve düşme atakları ile başlar, uykuda aktive olan tonik nöbetler ile devamlılık gösterir. Tonik nöbetler en sık (%80-100) olan ve muhtemelen Lennox- Gastaut sendromu için en karakteristik olan nöbet tipidir. EEG anormal zemin aktivitesi ile birlikte 1,5-2,5 Hz yavaş diken/çoklu diken dalgalardan oluşur; multifokal anormallikler gösterebilir. Uyku sırasında, jeneralize hızlı ritmik deşarjlar (10 Hz) görülür ve paroksismal aktivite azalır. İktal deşarjlar nöbet tipine göre çeşitlilik gösterir. Miyoklonik jerkler sırasında, irregüler diken dalga aktivitesi izlenir. LGS etiyolojisinde yapısal santral sinir sistemi anomalisi (%60), West sendromu (%30-40) ve bilinmeyen (%20-30) nedenler yer almaktadır. Valproik asit ve klonazepam genellikle en etkili ilaçlardır. Lamotrijin, topiramat, rufinamid ve levetirasetam etkili bulunmuştur. Nöbetler çoğunlukla antiepileptik ilaçlara dirençlidir, tedavide genellikle politerapi kullanılır. Ketojenik diyet olguların yarısında faydalı bulunmuştur. Prognoz oldukça kötüdür, olguların %5'i ölür.

Nöbetler %80-90'mda erişkin hayatta da devam eder. Neredeyse olguların tümünde (85-92) şiddetli derecede bilişsel ve davranışsal anormallikler gelişir (34).

2.7.2.7 Uykuda Sürekli Diken Dalgalı Epileptik Ensefalopati (Epileptic Encephalopathy With Electrical Status Epilepticus During Slow-Wave Sleep-ESES)

Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati (ESES), yavaş dalga uykusunda (NREM) tipik EEG bulguları olan sürekli epileptik yavaş diken dalga aktivitesi ile birlikte, çeşitli tipte nöbetler, nörobilişsel regresyon ve farklı davranış bozuklukları ile karakterizedir. ESES, %25 hastada nöbet gözlenmeksizin nöropsikolojik yıkım ile klinik verebilir. Bu nedenle, yavaş uykuda sürekli diken-dalga (CSWS) ile eş anlamlı olarak kullanılır. Etiyoloji net olarak bilinmemektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında kortikal atrofi, porensefali ve polimikrogri gibi kortikal malformasyonlar bildirilmiştir. Benign çocukluk çağı fokal nöbetleri (BRE, Panayiotopoulos) bazen ESES ve bilişsel bozukluk ile atipik seyir gösterebilir. Landau-Kleffner Sendromu ile birlikteliği de oldukça sık görülür.

ESES yaşa bağlı bir klinik ensefalopatidir. Bu nedenle, hastalar başvuru sırasında çeşitli klinik aşamalarda olabilir. Nöbet başlangıç yaşı 2 ay-12 yaş arasında değişmekle birlikte; ortalama 4-5 yaşları arasında pik düzeye ulaşır. EEG'de ESES başlangıcı genellikle nöbet başlangıcından 1-2 yıl sonra gelişir. ESES başlangıç yaşı 3-14 yaş arasında olup; ortalama 8 yaş civarı pik yapar. Sıklıkla uykuda çeşitli tipte motor nöbetlerin yanında, uyanıklıkta atonik veya tonik vasıfta atipik absans nöbetleri ortaya çıkar. Negatif miyoklonus ve non-konvülzif status tablosu sık görülmekle birlikte tonik nöbet görülmez. Nöropsikolojik ve davranışsal problemler görülür.

Literatürde ESES tanı kriterleri konusunda fikir birliği yoktur. Karakteristik EEG bulgusu, NREM'in neredeyse %85'ini kapsayan sürekli bilateral ve diffüz

diken dalga aktivitesidir (SWI). Bununla birlikte, NREM'de SWI <%85 olan hastalar nöropsikolojik regresyon gösterdiğinde, ESES tanısında daha düşük eşik değerler kabul edilebilmektedir. ESES döneminde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, hiperkinetik davranış, dil bozuklukları ve öğrenme güçlüğü bildirilmiştir. Nöbetlerin ve EEG'deki ESES aktivitesinin mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmesi önerilmektedir. Tedavide birçok antiepileptik ilaç kullanılabilmesine rağmen, etkinliklerine ilişkin farklı veriler elde edilmiştir; bu nedenle çok çeşitli tedavi öncelikleri ve kombinasyonları vardır. Tedavide nöbet tipine uygun olarak valproat, benzodiazepinler, etosuksimid, lamotrijin, levetirasetam ve sultiam önerilmiştir. Valproat ile birlikte benzodiazepinler ilk tedavi olarak seçilebilir. Benzodiazepinlerin EEG bulgularını ve nõropsikolojik bozuklukları düzeltmede hızlı ve dramatik etkileri bildirilmekle birlikte, bu etkileri kısa süreli ve geçici olabilmektedir. Kortikosteroidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya intravenöz immünglobulin (IVIG) diğer antiepileptik tedavilere yanıtsız olgularda kullanılabilir. ESES tedavisinde difenilhidantoin, karbamazepin ve fenobarbital genellikle etkisizdir, ayrıca klinik ve EEG bulgularını kötüleştirebilir. Cerrahi tedavi olarak antiepileptiklere dirençli ve cerrahiye uygun olan vakalarda multiple subpial transeksiyon, fokal rezektif cerrahi ve hemisferektomi önerilmektedir. Nöbet ve EEG'nin düzelmesi uzun sürebilir, ancak sıklıkla 15 yaşından sonra nöbetler sonlanır. Nöbetler sonlansa bile, kognitif ve davranışsal kusurlar belli oranlarda devamlılık gösterebilir. Nöropsikolojik etkilenme ESES başlangıç yaşı ve süresine bağlıdır. ESES döneminin 36 aydan uzun sürmesi nöropsikolojik etkilenme açısından kötü prognozu gösterir (34).

2.7.2.8 Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi (ODNFLE)

Nöbetler 7-12 yaş arası geç çocukluk döneminde başlar ve çoğunlukla erişkin dönemde de sürer. Uyku esnasında anormal davranışlar ve motor hareketler çoğunlukla uyku bozukluğu veya psikiyatrik bozukluk gibi yanlış tanılar konulmasına neden olur. Bir gecede, her biri 1 dakikadan daha kısa süren, 4-11 kez kümeler şeklinde oluşan nöbetler görülür. Korku, tedirginlik,

homurdanma, titreme ve solunum güçlüğü gözlenebilir. Hiperkinetik, distonik ve tonik kasılma ile klonik atımlar şeklinde devam eder. ODNFLE değişik penetrans ile otozomal dominant kalıtılır, CHRNA4 ve CHRNB2 gen lokuslarında mutasyonlar tanımlanmıştır. İnteriktal EEG genellikle normaldir ve olayı yakalamak için çoğunlukla eş zamanlı video-EEG gerekir. İktal EEG frontal alanlarda deşarjlar (%32) ve anterior ritmik yavaş dalga aktivitelerini (%47) gösterir. Çoğu kez, hareketin oluşturduğu bozukluk iktal EEG değişikliğini gizler. Karbamazepin ile %70'inde remisyon bildirilmiştir (34).

2.7.2.9 Landau-Kleffner Sendromu (LKS)

Nadir görülen bu sendrom edinsel afazi ve epilepsi birlikteliğini içerir. Davranışsal ve psikomotor problemler sıklıkla eşlik eder. Daha önce psikomotor gelişimi normal olan bu çocuklarda afazi tablosu sıklıkla subakut yerleşmekle birlikte, progresif ya da iyileşme ve kötüleşme dönemleriyle seyreden dalgalı bir seyirde de olabilir. LKS'li olguların hemen hepsinde EEG'de epileptiform değişiklikler gözlenmekle birlikte olguların ancak %70- 80'inde epilepsi nöbetleri vardır. Genellikle jeneralize tonik-klonik veya fokal olan nöbetler 15 yaşından önce sonlanır. Olguların %50'sinde yavaş uykuda sürekli elektriksel status epileptikus (ESES) bulunur. Valproat, etosüksimid ve benzodiazepinlerin tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanımının, klinik ve EEG bulguları üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Sultiam, lamotrijin ve levetirasetamla iyi sonuçlar bildirilmektedir. Antiepileptik ilaçlara yanıt alınamadığı durumlarda veya antiepileptik ilaçlarla birlikte, steroidler ya da ACTH da kullanılabilinir. Medikal tedaviye dirençli bazı LKS olgularında uygulanan multiple subpial intrakortikal transeksiyonla konuşmanın düzeldiğine dair çalışmalar da yayınlanmıştır (34).

2.7.2.10 Geç Başlangıçlı Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Gastaut Tipi)

Başlangıç genellikle 8-10 yaş civarında olmakla birlikte, 3-16 yaş arasında değişebilmektedir. Genetik geçiş otozomal dominant kalıtımla olur.

Genellikle, yanıp sönen ışıklar veya noktalar gibi görsel sanrılar; körlük, hemianopsi; mikropsi, makropsi veya cisimlerin çarpık algılanması (metamorfopsi) gibi yanılsamalar şeklindeki görsel auraları unilateral klonik nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler veya jeneralize tonik-klonik nöbetler izler. Ardından migrene benzer baş ağrıları, bulantı ve kusma olabilir. Ataklar uyanıkken veya uykudayken, en sık olarak da uyanıklıktan uykuya geçerken olur. Işıkla uyarma veya video oyunlarını oynama nöbetleri uyarabilir. İnteriktal EEG unilateral ya da bilateral yüksek amplitüdlü, 1,5-2,5 Hz sıklığında oksipital diken dalga deşarjlarını gösterir. Göz kapama ve uyku ile deşarjlarda artış gözlenir.

Çocukluk çağının diğer benign epilepsilerinden farklı olarak bu olgularda nöbetler çok daha sık gözlenir. Bu nedenle medikal tedavi önerilmekte ve çoğunlukla karbamazepin tercih edilmektedir. Prognoz değişkendir, bazı olgularda yetişkinlikte de nöbetler devam edebilir (34).

2.7.2.11 Juvenil Absans Epilepsi (JAE)

Başlangıç genellikle puberte sırası ve sonrasında olur. Çocukluk çağı absans epilepsisine göre JAE'de nöbetler biraz daha seyrek ve süre olarak daha uzundur. Nöbetler sırasında istemli aktivite başlangıçta durur, göz kapaklarında hafif miyoklonik hareketler ve otomatizma sık olarak eşlik eder. Hastaların büyük kısmı (%80) jeneralize tonik-klonik nöbet de geçirirler. Bu nöbetler nispeten seyrektir ve genellikle sabahları uyanmayı izleyerek ortaya çıkar.

Miyoklonik nöbetler de yine hastaların %15- 20'sinde bulunur. EEG'nin zemin aktivitesi normaldir. Frontal bölgelerde belirgin, jeneralize 3,5-4 Hz diken, çoklu diken ve yavaş dalga boşalımları iktal ve interiktal dönemlerde görülür. Tedavi çocukluk çağı absans epilepsisine benzer. Hayat boyu sürebilen bir hastalıktır, çoğunlukla tam nöbet kontrolü sağlanmakla birlikte tedavi

sonlandırıldığında nüks olasılığı yüksek olduğundan sürekli tedavi gerekmektedir (34).

2.7.2.12 Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

Başlangıcı 8-26 yaş arasında değişmekle birlikte 12-18 yaş arasında daha sıktır. Erkek ve kızlar eşit derecede etkilenir. En önemli bulgusu, genellikle uyandıktan sonra olan, özellikle omuzlar ve kollarda görülen, kısa süreli, iki taraflı, simetrik ve senkron miyoklonik sıçramalardır. Nöbetler uykusuzluk ve el aktiviteleri ile tetiklenir. Ayrıca %90 hastada uyanma sırasında jeneralize tonik-klonik nöbetler, %30 unda absans nöbetleri görülür. İnteriktal EEG bilateral 4-6 Hz. fotosensivite gösteren, diffüz diken, çoklu diken aktiviteleri gösterir.

JME tedavisinde en yüksek etkinin valproat ile sağlandığı bilinmektedir. Lamotrijin de oldukça etkili olup, valproatın yan etkilerinden kaçınmak için adölesan kızlarda tercih edilebilir. Son yıllarda levetirasetam da etkili bulunmuştur. Uykusuzluk, yanıp sönen ışıklar ve yorgunluk gibi nöbet tetikleyici etkenlerden kaçınılmalıdır. Nöbetler antiepileptik tedavi ile kontrol altına alınır, ancak uzun süreli tedavi rekürrensi önlemek için gerekebilir (34).

2.7.2.13 Progresif Miyoklonik Epilepsiler (PME)

Epilepsi, ataksi ve diğer nörolojik belirtiler ile karakterizedir. Miyoklonik nöbetler jeneralizedir ve genellikle diğer nöbet tipleri ile birliktedir. Progresif mental bozulma vardır. Altta yatan etiyoloji çeşitlidir. Unver-Richt-Lundborg hastalığı, Lafora hastalığı, nöronal seroid lipofusinoz, MERRF sendromu (Miyoklonik Epilepsi, Ragged-Red Fibers) ve Sialidozis ile birlikteliği düşünülmelidir. PME'yi taklit eden subakut sklerozan panensefalit (SSPE), ülkemizin epidemiyolojik açıdan riskli olması nedeniyle dışlanmalıdır. Tedavide genellikle valproat ile benzodiazepinler, özellikle klobazam kullanılabilir. Tedavisi zordur, genellikle politerapi gerekmektedir (34).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma grupları

Bu çalışmada 1 ocak 2018 ve 30 haziran 2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalına başvuran ve ICD-10 tanı kodu olarak G40 epilepsi ve alt kırılımları (G40.4, G40.5, G40.8, G40.9), G41 stasus epileptikus ve alt kırılımları (G41.9), R56 konvülziyonlar ve alt kırılımları (R56.0, R56.8) girilmiş olan toplam 2047 hasta dosyası (yatış epikrizleri ve poliklinik dosyaları) retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik verilerine hastanemizin elektronik bilgi belge yönetim sistemi üzerinden erişim sağlandı.

Retrospektif olarak taranan toplam 2047 hastanın 1492'si dışlama kriterlerine uygun olarak çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilmeyen 1492 olgunun 606'sı (%40,6) yapılan tetkikler sonucunda epilepsi tanısı düşünülmediği için, 482 (%32,3) hasta dosyalarında yeterli veriye (örn; kullandığı AEİ, epilepsi tipi, nöbet başlangıç yaşı) ulaşılamadığı için, 367 (%24,6) hasta Febril konvülziyon ve geri kalan 37 (%2,5) hasta ise Yenidoğan konvülziyonları (akut semptomatik veya tetiklenmiş nöbetler) nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilmeyen 1492 olgunun hangi dışlama kriterinden dolayı çalışmadan çıkarıldığı Tablo 3.1'de belirtilmiştir.

Tablo 3. 1:Çalışmaya dahil edilmeyen olguların dışlama nedenleri

Dışlama nedeni	n	%
Epilepsi düşünülmedi	606	40,6
Yeterli veri yok	482	32,3
Febril konvülziyon	367	24,6
Yenidoğan konvülziyonları	37	2,5
Toplam	1492	100



Şekil 3. 1: Dışlanan ve çalışmaya dahil edilen hastaların şematik gösterimi

Çalışma grubumuza retrospektif olarak taranan total 2047 hasta arasından yaşları 1 ay - 18 yaş arasında olan ve ILAE 2017 raporuna göre epilepsi tanı kriterlerini karşılayan 555 hasta dahil edildi. Taramada üç olgunun çalışmamız kapsamındaki tarihler arasında ex oldukları öğrenildi; takip sürecindeki verileri dikkate alınan bu olgular da çalışmamıza dahil edildi. Nöbet başlangıç yaşı yenidoğan dönemi (<28 gün) olan fakat yenidoğan dönemi sonrasında (> 28 gün) epilepsi tanısı ile takip edilen hastaların nöbet başlangıç yaşları 1 ay olarak kabul edilmiş ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- ILAE 2017 raporuna göre epilepsi tanı kriterlerini karşılamak
- 1 ay – 18 yaş arasında olmak

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Yenidoğan konvülziyonları (ilk 28 günde görülen akut semptomatik veya tetiklenmiş nöbetler)
- Febril konvülziyonlar
- Dijital dosyasına ICD-10 tanı kodu olarak epilepsi girilmiş olan ancak dosyanın ayrıntılı incelemesinde epilepsi düşünülmeyen hastalar
- Dijital dosyada epilepsi tanısı olan ancak nöbet tipi, kullanılan antiepileptik ilaçlara dair yeterli verisi olmayan hastalar (dış merkez veya dış hekimden takipli olup tetkik veya ilaç yazdırmak amaçlı başvuran hastalar)

Epilepsi tanımı: ILAE 2017 raporuna göre epilepsi, aşağıdaki durumlardan herhangi biriyle tanımlanan bir beyin hastalığıdır;

1) 24 saat veya daha uzun aralıklarla en az 2 tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet geçirmek veya

2) Tek tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve bu nöbetin ileriki 10 yıl içerisinde tekrarlama ihtimalinin yüksek (en az %60) olduğuna dair klinik öngörünün bulunması veya

3) Epilepsi sendromu tanısı almış olmak (8).

Akut semptomatik veya Tetiklenmiş nöbet: Elektrolit imbalansı gibi beyin uyarılabilirliğini etkileyen akut bir probleme ikincil gelişen nöbetlerdir. Eski bir inme gibi uzak bir beyin patolojisine ikincil gelişen nöbet ise “uzak semptomatik nöbet” olarak tanımlanır.

Tetiklenmemiş nöbet: Akut bir probleme ikincil gelişmeyen nöbetler olarak tanımlanır.

Refleks nöbet: Görsel, işitsel, proprioseptif veya duyusal bir uyaran sonucunda gelişen nöbetlere denir (11).

3.2. Veri toplama araçları

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik verilerin toplanması

Çalışmaya dahil edilen 555 epilepsi olgusunun dosyalarından;

1. Yaşı (nöbet başlangıç yaşı), cinsiyeti

2. Ailesel risk faktörleri (ailede epilepsi öyküsü)

4. Epilepsi tanısına yönelik klinik bilgileri (nöbet başlangıç yaşı, nöbet başlangıç tipi, farkındalık düzeyi, motor ya da motor olmayan diğer klinik özellikler)

5. Nöbet etiyolojileri

7. Fizik muayeneye bulguları

8. Görüntüleme ve elektrofizyolojik bulgular (MRG bulguları, EEG bulguları)

9. AEİ rejimlerine ait verileri (kullandıkları AEİ grupları ve sayısı)

10. AEİ dışında uygulanan tedavi rejimleri

11. Ek hastalık varlığı

12. Nöbet prognozları (AEİ'ye dirençli veya AEİ'ye yanıtlı) araştırma ekibi tarafından hazırlanan olgu rapor formlarına numaralandırılarak isimsiz olarak kaydedildi.

3.2.2. Verilerin tanımlanması ve sınıflandırılması

Ailesel risk faktörleri: Hastalarımız ailede (1.derece akrabalarda/kuzenlerde) epilepsi öyküsü olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Epikriz formlarında aile öyküsü hakkında bilgi sahibi olunamayan hastalar ise sisteme ailede epilepsi öyküsü "bilinmiyor" olarak kaydedildi.

Nöbet başlangıç yaşı: Hastaların nöbet başlangıç yaşları ay olarak kaydedilmiştir. İlk nöbet başlangıç yaşları epikriz formlarında mevcut olmayan eski tanılı hastalar eksik veri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Nöbet başlangıç tipi: Hastalar ILAE 2017 nöbet sınıflandırmasına uygun olarak ilk önce nöbet başlangıç şekillerine göre fokal, jeneralize, bilinmeyen, fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik ve sınıflandırılamayan olmak üzere gruplandırılmıştır.

Farkındalık düzeyi: ILAE 2017 nöbet sınıflandırmasında jeneralize nöbetler dışındaki diğer nöbet başlangıç tipleri için farkındalık düzeyinin belirtilmesini önermiştir. Hastalar "farkındalık bozulmuş", "farkındalık korunmuş" ya da "farkındalık düzeyi bilinmiyor" şeklinde üç gruba ayrılarak kaydedilmiştir.

Motor ve motor olmayan başlangıç özellikleri: İLAE 2017 nöbet sınıflandırmasında nöbetlerin başlangıç ve farkındalık düzeylerine göre sınıflandırıldıktan sonra ek olarak motor ve motor olmayan diğer özelliklerinin de belirtilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bu nedenle hastalar motor ve motor olmayan başlangıç özelliklerine göre alt grupları ile birikte örneğin fokal motor (tonik, klonik v.b.) veya fokal motor olmayan (duyusal, bilişsel, otonomik v.b.) şeklinde kaydedilmiştir.

Fokal motor nöbetler: Tonik, klonik, miyoklonik, atonik, distonik, hiperkinetik, parezik, fokal spazm, dizartri/anartri, negatif miyoklonik, versiyonlu, bilateral motor, otomatizma, fokal epilepsiapartis kontunia.

Fokal motor olmayan nöbetler: Duyusal, bilişsel, otonomik, emosyonel, davranış durması

Jeneralize motor nöbetler: Tonik, klonik, tonik-klonik, miyoklonik, atonik, miyoklonik-atonik, epileptik spazm

Jeneralize motor olmayan nöbetler: Tipik absans, atipik absans, miyoklonik absans, göz kapağı miyoklonisi

Bilinmeyen epilepsi: Klinisyen mevcut olan tüm destekleyici bilgileri (anamnez, Nöbet videoları, EEG, MRG) dikkate alarak %80 güven düzeyinde nöbet başlangıcının fokal mi yoksa jeneralize mi olduğuna karar vermeye çalışır. Bu güven düzeyine ulaşılamazsa, nöbetin başlangıcının bilinmediği varsayılır.

Epilepsi tipi: Hastalar ILAE 2017 epilepsi sınıflandırmasına göre fokal, jeneralize, kombine jeneralize & fokal ve bilinmeyen epilepsi olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Epilepsi sendromları: Epileptik sendrom bir arada olduğunda, belirleyici, ayrıdedilebilir olan klinik ve elektrofizyolojik bulgular kümesi için kullanılan bir terimdir. Klinik tablo, başlangıç yaşı, etiyoloji, aile öyküsü, nöbet tipleri ve elektroensefalografi bulguları birlikte değerlendirildiğinde hastaya özel bir elektroklinik sendrom tanısı konulabilir. Çalışma grubumuzda epileptik sendrom tanısı almış olan hastalar sendromun özel ismi belirtilerek kaydedilmiştir.

Nöbet etiyolojileri: Hastalar öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, genetik ve metabolik testler, görüntüleme bulguları ile değerlendirlerek nöbet

etiyolojilerine göre ILAE'nin güncel sınıflamasına uygun olarak bilinmeyen, genetik (kromozom ve gen anomalileri), yapısal, metabolik, immun ve enfeksiyöz olmak üzere altı gruba ayrıldı.

EEG: Uyku, uyanıklık ve aktivasyonlu EEG çekimleri kağıt hızı 30 mm / sn, amplitüd 100μv = 10mm olacak şekilde yapıldı. Saçlı deri yüzeyine elektrodlar uluslararası 10 / 20 sistemine uygun şekilde yerleştirildi. Çekilen tüm EEG'ler Çocuk Nöroloğu tarafından değerlendirildi. Hastaların EEG kayıtları epileptik aktivite açısından normal, şüpheli, fokal, jeneralize, fokal & jeneralize, hipsiaritmik, jeneralize absans, jeneralize miyoklonik, ESES ve rolandik (santrotemporal sivri uçlu/keskin ve yavaş dalga kompleksleri) olmak üzere gruplandırıldı. Çeşitli nedenlerle (örn; hasta uyumsuzluğu nedeniyle) EEG kayıtları yapılamamış olan hastalar "yapılmamış" olarak gruplandırıldı.

Kraniyal MRG: Hastaların Radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve raporlanmış olan MRG bulguları; yapılmamış, normal, şüpheli, fokal, jeneralize olmak üzere gruplandırıldı.

Nöromotor gelişim: Hastaların kayıtlı nörolojik muayene ve Denver Gelişimsel Tarama Testi 2 sonuçları değerlendirildi. Elde edilen verilere göre hastalar nöromotor gelişim düzeyleri normal ve anormal olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Ek hastalık ve komorbid durumlar: Hastalar ek hastalık ve komorbid durumlarına göre incelenerek elde edilen verilere göre var ya da yok olmak üzere iki gruba ayrıldı.

AEİ: Hastalar kullandıkları antiepileptik ilaç sayısında göre tekli, ikili, üçlü, dört ve üzeri olmak üzere dört gruba ayrıldı. AEİ'ler farmakolojik isimleri ile kaydedildi.

Antiepileptik tedavinin etkinliği ve Prognoz: 2010 yılında ILAE Terapötik Stratejiler Komisyonu Özel Görev Grubu tarafından epilepsiye yönelik bir müdahalenin sonucunu kategorize etmek amacıyla bir dizi tanımlamalar yapılmıştır. Bununla birlikte terapötik bir müdahale denemesinin, bilgilendirici olup olmadığını belirlemek için bazı veri setlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar ilacın türü, uygulama şekli, kullanım süresi, deneme süresi boyunca nöbet meydana gelip gelmediği veya ilaca devam etmeme durumu varsa nedenleri (örn; yetersiz nöbet kontrolü, yan etkiler, hasta/bakıcı tercihi) şeklinde sıralanabilir (35).

- **İlaca direçli epilepsi:** Nöbet tipine göre uygun şekilde seçilen ve tolere edilebilen iki AEİ programına (monoterapi veya kombinasyon halinde) yeterli süre devam edilmesine rağmen nöbet kontrolünün sağlanamaması olarak tanımlanmıştır.
- **İlaca yanıtlı epilepsi:** Mevcut AEİ rejimi alan hastanın, tedavi öncesi dönemde nöbetsiz kaldığı sürenin en az üç katı süresince veya 12 ay (hangisi daha uzunsa) boyunca nöbetsiz kaldığı epilepsi olarak tanımlanmıştır.
- **Tedavi sonucu:** Uygulanan terapötik bir müdahalenin etkilerinin nöbet kontrolüne ve olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına göre kategorize edilmesidir. Hastalar tedavi sonuçlarına göre nöbet kontrolü sağlanmış, tedavi başarısızlığı ya da belirlenmemiş etki olarak üç grupta sınıflandırılır. Daha sonra ise her bir grup kendi içinde olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına göre A. Evet, B. Hayır, C. Bilinmiyor olarak tekrar değerlendirilir. Bununla birlikte, çoğu klinik durumda tedaviyi yürüten hekimler, tıbbi muayenenin sonuçlarına ve hasta/aile üyeleriyle yapılan görüşmelere dayanarak tedavi süreci hakkında makul bir subjektif yargıda bulunabilirler. Bu nedenle hastanın tedaviyi veya takibi bırakması olumsuz etkinin ortaya çıkması olarak değerlendirilmiş ve bu hastalar da çalışma için ilaca dirençli epilepsi olarak kabul edilmiştir.

- **Nöbet kontrolü sağlanmış:** 12 ay veya müdahale öncesi dönemde nöbetsiz kalınan sürenin üç katı süreyle (hangisi daha uzunsa) nöbetin olmaması
- **Tedavi başarısızlığı:** Bir müdahalenin bilgilendirici bir denemesinden sonra hastanın nöbetten kurtulamadığı sonuç
- **Belirsiz sonuç**: Nöbet kontrolü veya olumsuz etkilerin ortaya çıkması veya her ikisi açısından bir müdahalenin sonucunu belirlemek için yeterli bilginin bulunmaması (örneğin hastanın takibi bırakması) durumudur (35).

Yaşa bağlı epilepsi sendromu olan ancak geçerli yaşı geçmiş veya son 10 yıldır nöbet geçirmemiş ve son 5 yıldır nöbet ilacı kullanmamış kişilerde epilepsi çözülmüş olarak kabul edilir (8).

Tüm bu bilgiler ışığında hastalar öncelikle 5 katagoriye gruplandırıldı.

1) Epilepsi çözülmüş
2) AEİ tedavisi kesilmiş
3) AEİ ile nöbetler kontrol altında

→ **İlaca yanıtlı epilepsi**

4) AEİ ile nöbetler devam ediyor
5) Hasta takibi bırakmış

→ **İlaca dirençli epilepsi**

En son olarak hastalar lojistik regresyon analizi gibi çalışmaların yapılabilmesi için, AEİ tedavisine verdikleri yanıta göre prognoz açısından ilaca dirençli ve ilaca yanıtlı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

3.2.3. Etik Kurul İzni

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 03.05.2023 tarih ve 2023-YÖNP-0066 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.2.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS Windows (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) versiyon 24.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, sayısal olmayan değişkenler için ise sayı ve % değerler şeklinde verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shaphiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan verilerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve en küçük anlamlı fark (Least Significant Difference: LSD) çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılma uymayan veriler için ise Kruskal Wallis ve Tüm ikili (All pairwise) çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalarda $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

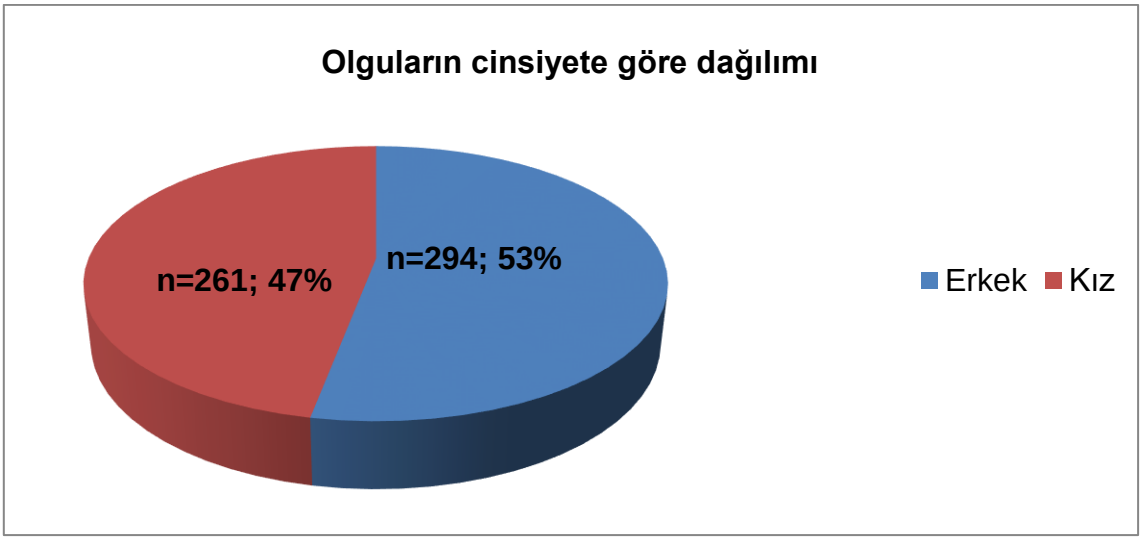
4.1. Olguların demografik özelliklerinin dağılımları

Epilepsi tanısı ile çalışmaya toplam 555 hasta dahil edildi. Olguların 261'i (% 47) kız, 294'ü (%53) erkekti. Hastaların kliniğimize ilk başvuru anındaki yaş ortalamaları 83,16±57,88 olup, yaşları 0-211 ay arasında değişmekteydi. Hastaların ilk tanı anındaki yaşlarının ortalamaları 62,95±55,49 ay olup, yaşları 1-208 ay arasında değişmekteydi. Olguların 340'ı (%61,2) yeni tanılı, 215'i (%38,7) eski tanılıydı. Hastaların %21,1'inde (n=117) ailede epilepsi öyküsü mevcutken, %49,9'unda (n=277) ailede epilepsi öyküsü yoktu, diğer %29'unda (n=161) ise aile öyküsü bilinmiyordu.

Tablo 4.1: Olguların genel özelliklerinin dağılımı

	n(%)
Cinsiyet	
Erkek	294 (53)
Kız	261 (47)
Başvuru yaşı (ay) ort±SS (min-maks)	83,16±57,88 (0-211)
Tanı yaşı (ay) ort±SS (min-maks)	62,95±55,49 (1-208)
Tanı	
Yeni tanı	340 (61,2)
Eski tanı	215 (38,7)
Aile öyküsü	
Var	117 (21,1)
Yok	277 (49,9)
Bilinmiyor	161 (29,0)

SS:Standart Sapma n=555



Şekil 4.1: Olguların cinsiyete göre dağılımları

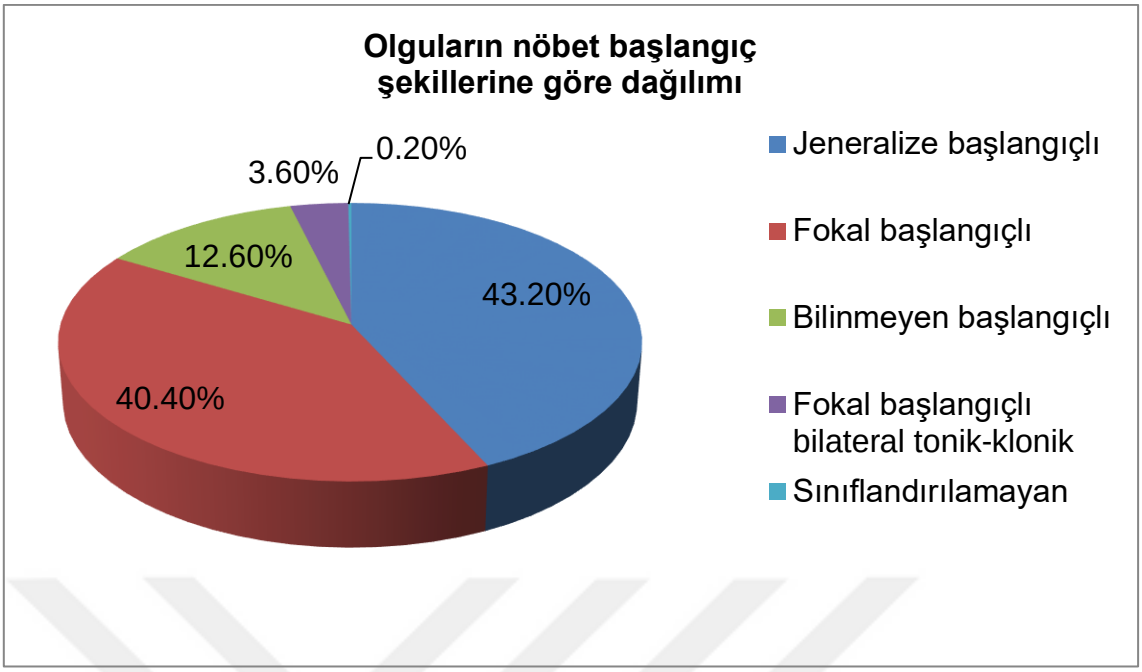
4.2 Olguların klinik özelliklerine göre dağılımları

4.2.1 Nöbet başlangıç şekillerine göre dağılımı

Olgular nöbet başlangıç şekillerine göre incelendiğinde jeneralize başlangıçlı nöbetlerin %43,2 (n=240) en sık tip olduğu, fokal başlangıçlı nöbetlerin ise %40,4 (n=224) en sık 2. nöbet tipi olduğu saptandı. Diğer nöbet başlangıç tiplerinin sıklık dağılımları ise bilinmeyen başlangıçlı nöbetler % 12,6 (n=70), fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbetler %3,6 (n=20), sınıflandırılamayan başlangıçlı nöbetler %0,2 (n=1) olarak saptandı.

Tablo 4.2: olguların nöbet başlangıç şekillerine göre dağılımları

	n(%)
Nöbet başlangıç şekli	
Jeneralize başlangıçlı	240 (43,2)
Fokal başlangıçlı	224 (40,4)
Bilinmeyen başlangıçlı	70 (12,6)
Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik	20 (3,6)
Sınıflandırılamayan başlangıçlı	1 (0,2)



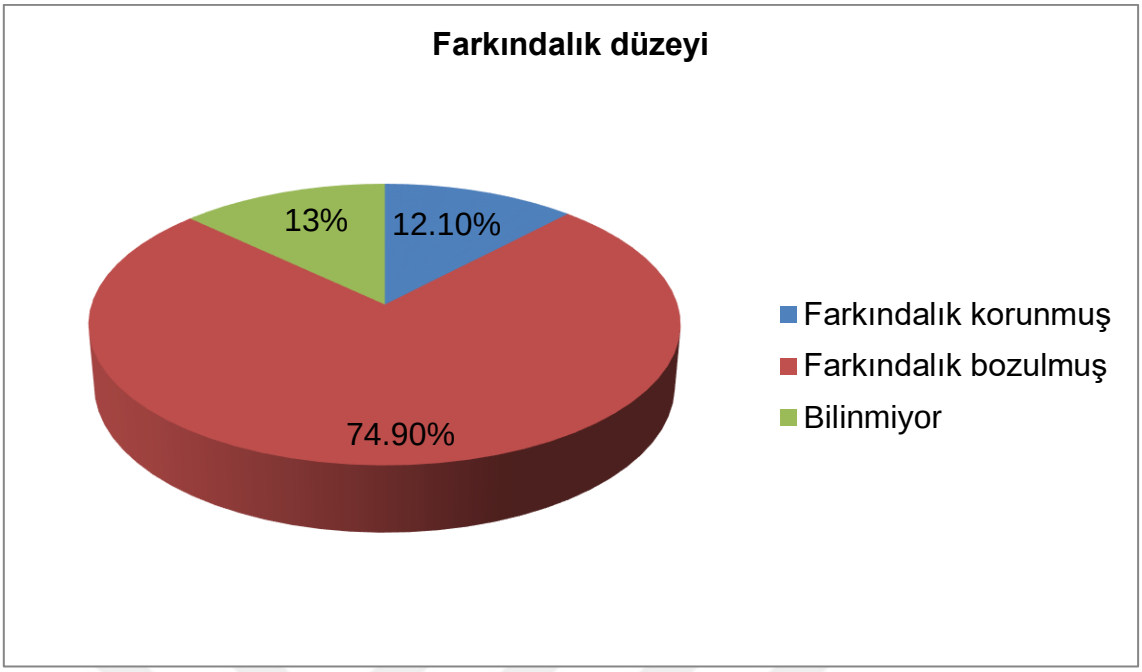
Şekil 4.2: Olguların nöbet başlangıç şekillerine göre dağılımları

4.2.2 Farkındalık düzeyine göre dağılımları

ILAE 2017 nöbet sınıflandırmasında jeneralize başlangıçlı nöbet tipleri dışındaki diğer nöbet tiplerine farkındalık özelliklerin eklenmesini önermektedir. Bu nedenle nöbet tipleri (Jeneralize başlangıçlı nöbetler hariç tutularak) farkındalık düzeyine göre incelendiğinde hastaların %74'ünde (n=236) farkındalığın bozulmuş olduğu, % 12,1'inde (n=38) farkındalığın korunduğu, % 13'ünde (n=41) ise farkındalık düzeyinin bilinmediği gözlendi.

Tablo 4.3: Epileptik nöbetlerin farkındalık düzeyine göre dağılımları

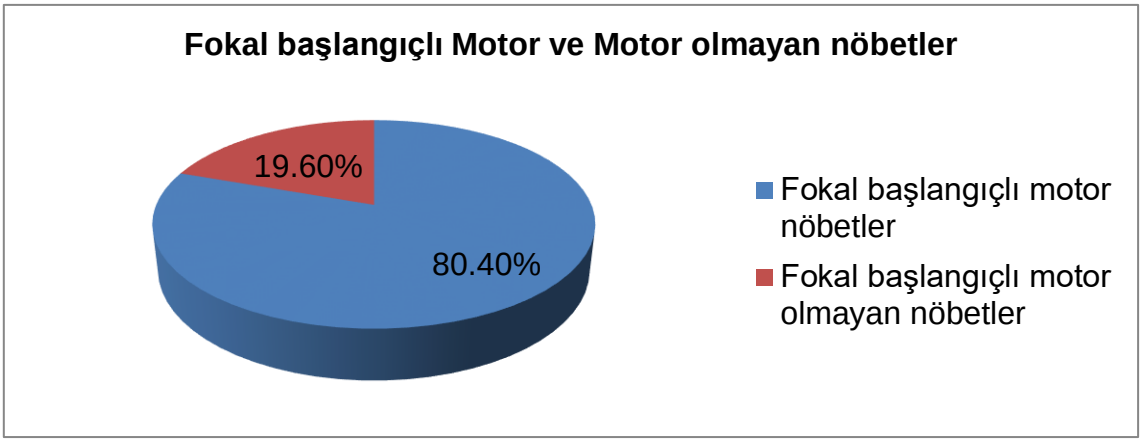
	n(%)
Farkındalık düzeyi	
Farkındalık bozulmuş	236 (74,9)
Farkındalık korunmuş	38 (12,1)
Bilinmiyor	41 (13)



Şekil 4.3: Epileptik nöbetlerin farkındalık düzeyine göre dağılımları

4.2.3 Nöbet tiplerinin motor ve motor olmayan başlangıç özelliklerine göre dağılımları

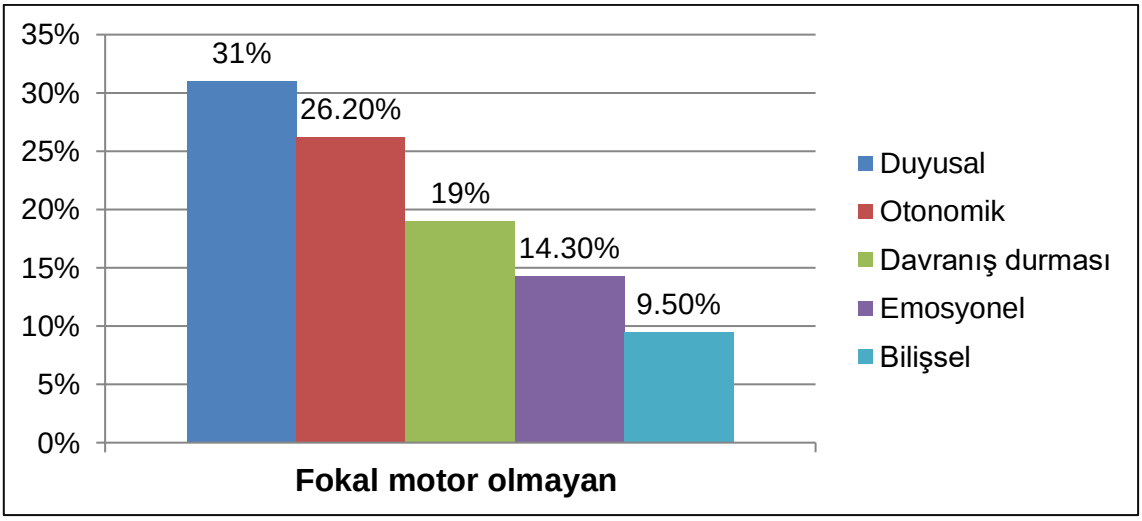
Fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı nöbetler motor ve motor olmayan ek başlangıç özelliklerine göre incelendiğinde fokal başlangıçlı nöbetlerin %80,4 'ü (n=180) motor, %19,6'sı (n=44) motor olmayan başlangıç özelliklerine sahipti. Fokal başlangıçlı motor nöbetlerin en sık alt tipi 86 olguda (%43,2) fokal tonik, fokal başlangıçlı motor olmayan nöbetlerin en sık alt tipi ise 11 olguda (%26,2) fokal otonomik nöbet tipi olarak saptandı.



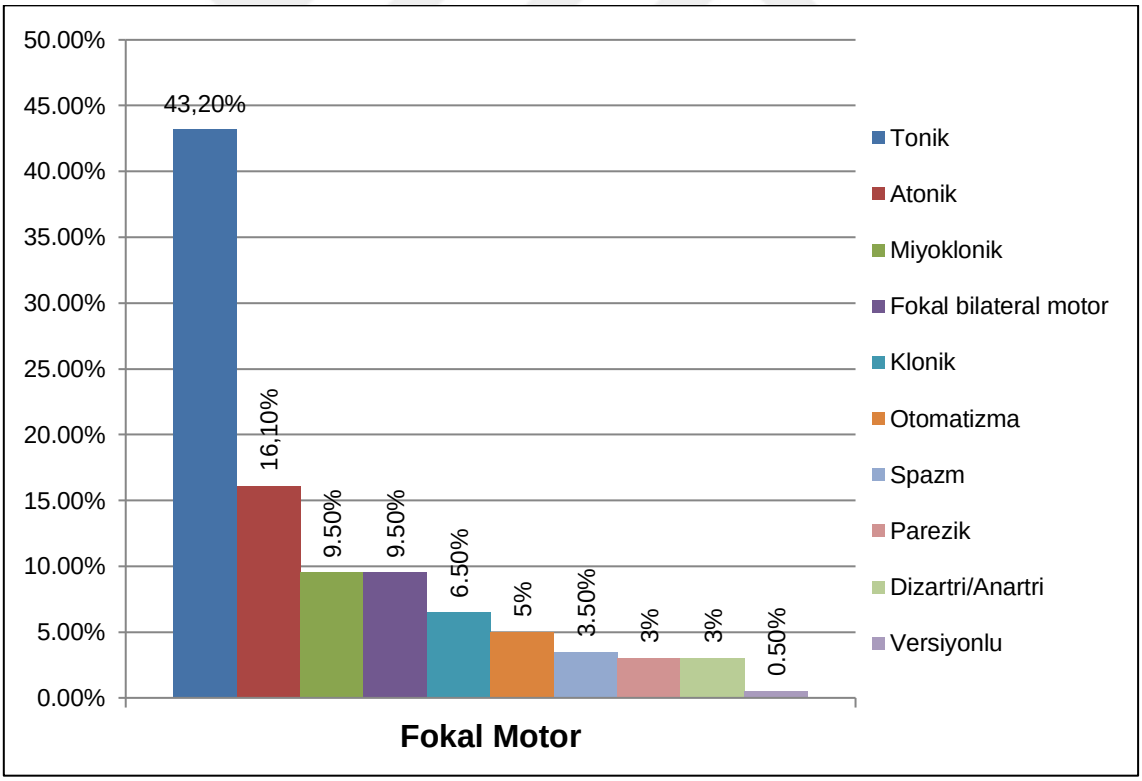
Şekil 4.4: Fokal nöbetlerin motor özelliklerine göre dağılımı

Tablo 4.4: Fokal başlangışlı nöbetlerin motor ve motor olmayan özelliklerine göre dağılımları

	n(%)
Fokal motor başlangıçlı	
Fokal tonik	86 (43,2)
Fokal atonik	32 (16,1)
Fokal miyoklonik	19 (9,5)
Fokal bilateral motor	19 (9,5)
Fokal klonik	13 (6,5)
Fokal otomatizma	10 (5)
Fokal spazm	7 (3,5)
Fokal parezik	6 (3)
Fokal dizartri/anartri	6 (3)
Fokal versiyonlu	1 (0,5)
Fokal motor olmayan başlangıçlı	
Fokal duyusal	13 (31)
Fokal otonomik	11 (26,2)
Fokal davranış durması	8 (19)
Fokal emosyonel	6 (14,3)
Fokal bilişsel	4 (9,5)

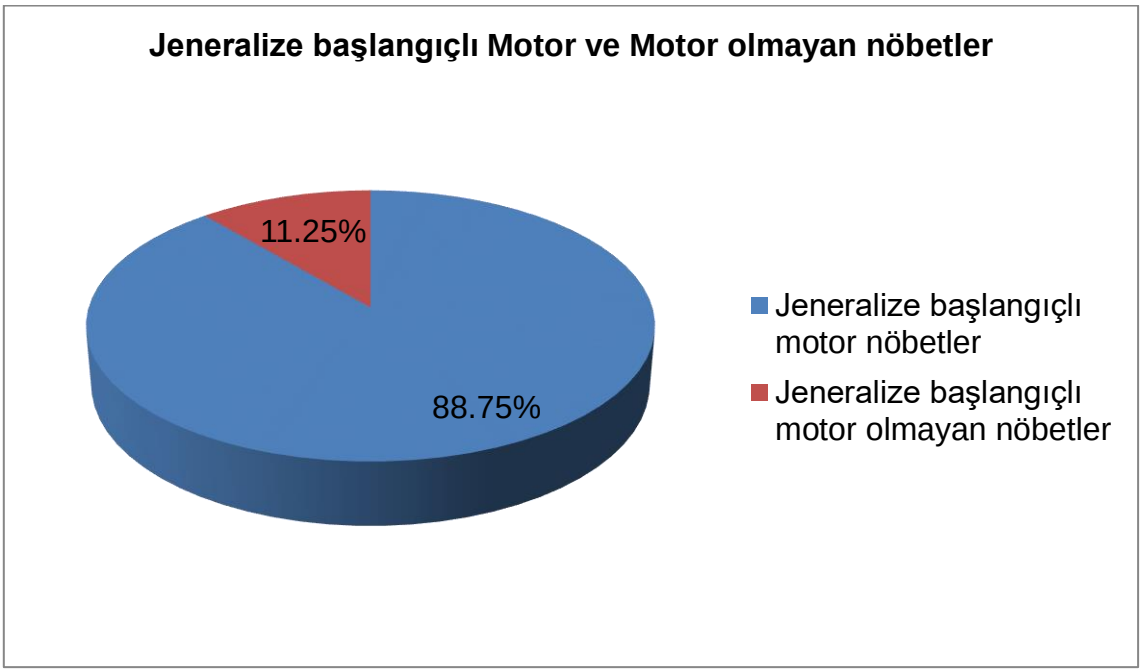


Şekil 4.5: Fokal motor olmayan başlangıçlı nöbet tiplerinin dağılımı

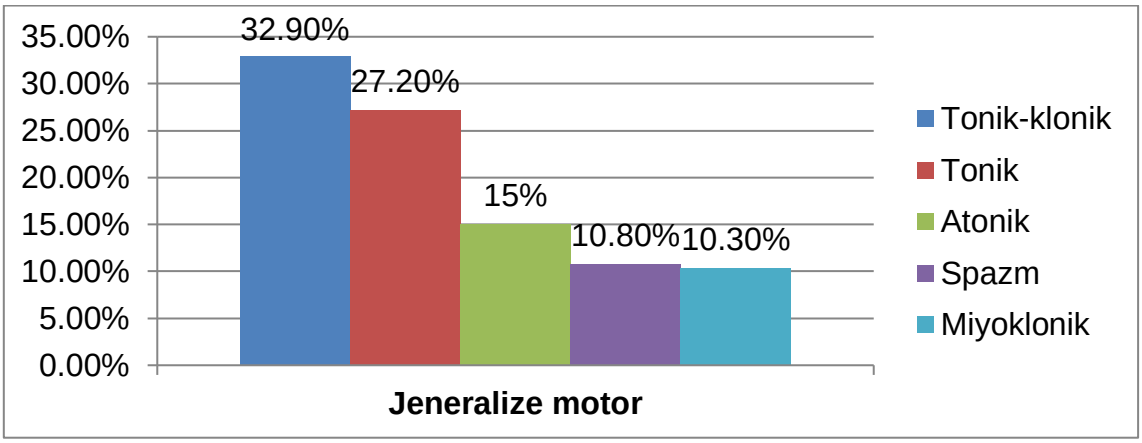


Şekil 4.6: Fokal motor başlangıçlı nöbetlerin dağılımı

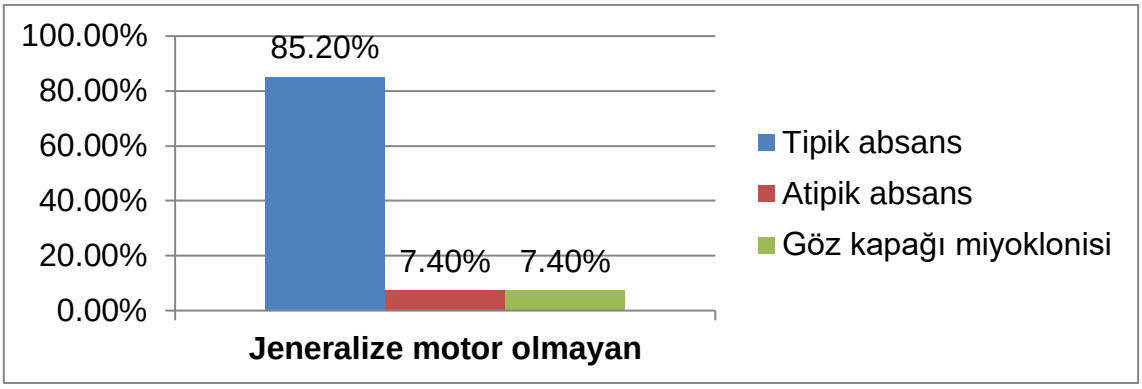
Jeneralize başlangıçlı nöbetlerin %88,75'i (n=213) motor, %11,25'i (n=27) motor başlangıçlı olmayan özellikteydi. Jeneralize başlangıçlı motor nöbetlerin en sık alt tipi 70 olguda (%32,9) jeneralize tonik-klonik, jeneralize motor olmayan başlangıçlı nöbetlerin en sık alt tipi ise 23 olguda (%85,2) tipik abans olarak saptandı.



Şekil 4.7: Jeneralize nöbetlerin motor özelliklerine göre dağılımı



Şekil 4.8: Jeneralize motor başlangıçlı nöbet dağılımı



Şekil 4. 9: Jeneralize motor olmayan başlangıçlı nöbet dağılımı

Tablo 4.5: Jeneralize başlangıçlı nöbetlerin Motor ve Motor olmayan özelliklerine göre dağılımları

	n(%)
Jeneralize motor	
Jeneralize tonik-klonik	70 (32,9)
Jeneralize tonik	58 (27,2)
Jeneralize atonik	32 (15)
Jeneralize epileptik spazm	23 (10,8)
Jeneralize miyoklonik	22 (10,3)
Jeneralize klonik	5 (2,3)
Jeneralize miyoklonik-atonik	3 (1,4)
Jeneralize motor olmayan başlangıçlı	
Tipik absans	23 (85,2)
Atipik absans	2 (7,4)
Göz kapağı miyoklonisi	2 (7,4)

Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler incelendiğinde; olguların %64,3'ü (n=45) motor başlangıç özelliklerine, %8,6'sı (n=6) ise motor olmayan başlangıç özelliklerine sahipken, diğer %27,1'ine (n=19) bu özelliklerden herhangi biri atfedilemedi.

Tablo 4.6: Bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin motor özelliklerine göre dağılımları

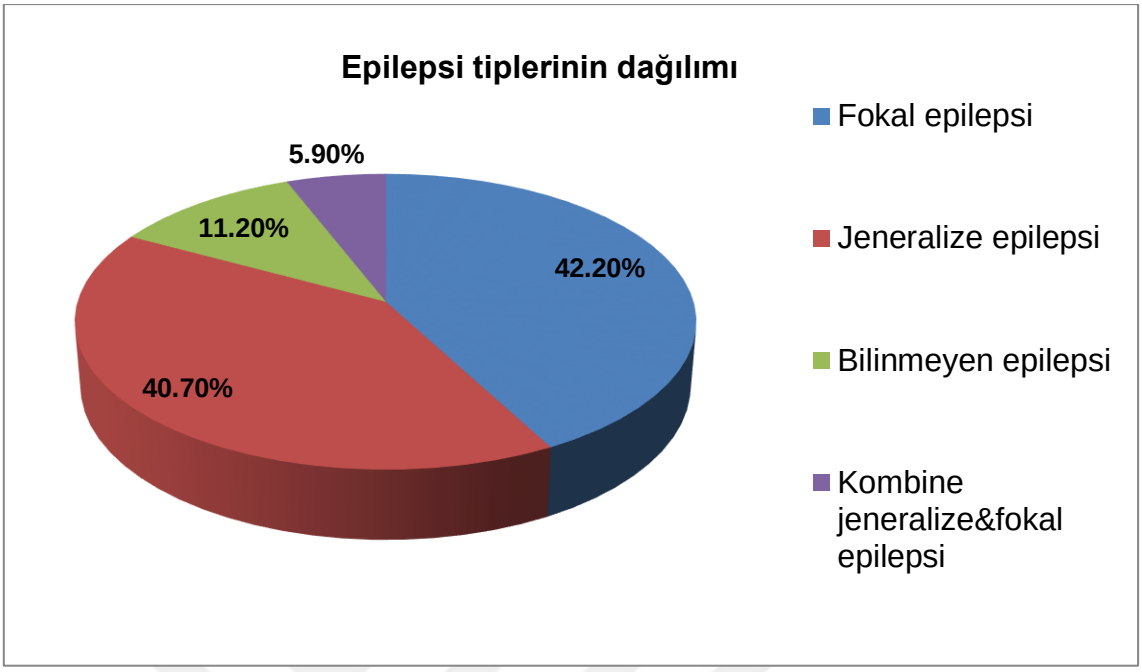
	n(%)
Bilinmeyen başlangıçlı nöbet	
Bilinmeyen motor başlangıçlı	45 (64,3)
Bilinmeyen motor olmayan başlangıçlı	6 (8,6)
Bilinmeyen başlangıçlı	19 (27,1)

4.2.4 Epilepsi tiplerinin dağılımı

Epilepsi tiplerin dağılımı incelendiğinde Fokal epilepsi %42,2 (n=234), Jeneralize epilepsi %40,7 (n=226), Bilinmeyen epilepsi %11,2 (n=62), Kombine jeneralize&fokal epilepsi ise %5,9 (n=33) olarak saptandı.

Tablo 4.7: Epilepsi tiplerinin dağılımı

	n(%)
Epilepsi tipi	
Fokal epilepsi	234 (42,2)
Jeneralize epilepsi	226 (40,7)
Bilinmeyen epilepsi	62 (11,2)
Kombine jeneralize&fokal epilepsi	33 (5,9)



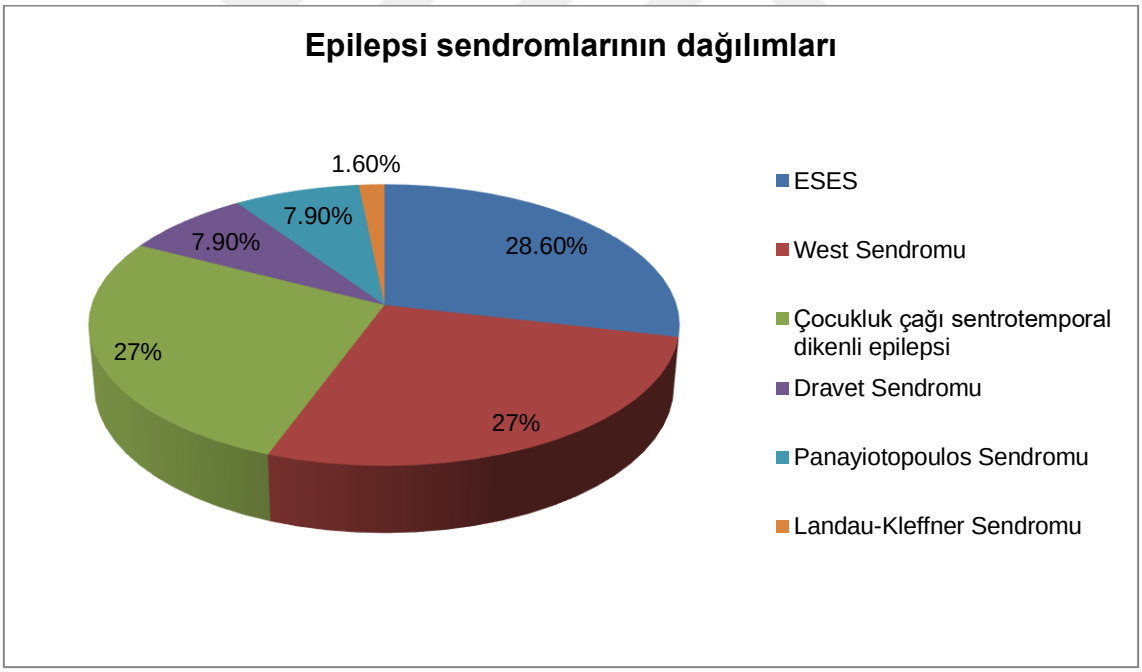
Şekil 4.10: Epilepsi tiplerinin dağılımı

4.2.5 Epilepsi sendromlarının dağılımı

Epilepsi sendromu tanısı alan 63 hastanın dağılımı incelendiğinde Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES) %28,6 (n=18) en sık görülen sendromdu. Çocukluk çağı santrotemporal dikenli epilepsi ve West sendromu %27 (n=17) eşit sayıda olup en sık görülen 2. sendromlardı. Dravet ve Panayiotopoulos sendromları %7,9 (n=5) eşit sayıda olup, Landau-kleffner sendromu %1,6 (n=1) olarak saptandı.

Tablo 4.8: Epilepsi sendromlarının dağılımları

	n(%)
Epilepsi sendromu	
Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)	18 (28,6)
West Sendromu	17 (27)
Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsi	17 (27)
Dravet sendromu	5 (7,9)
Panayiotopoulos Sendromu	5 (7,9)
Landau-kleffner Sendromu	1 (1,6)



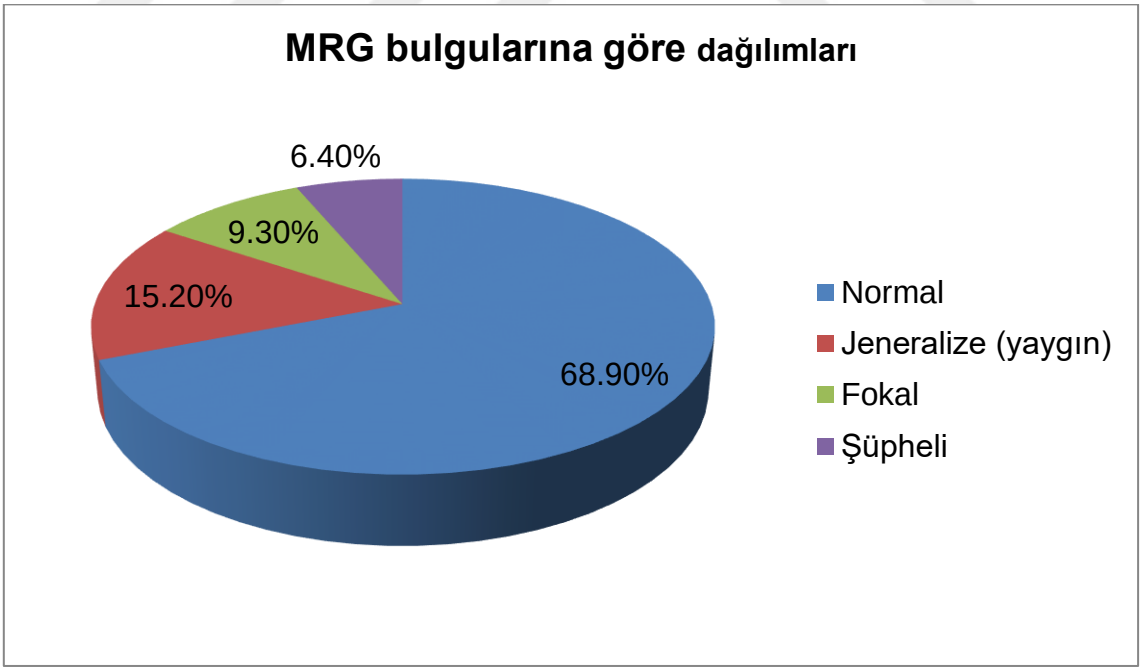
Şekil 4.11: Epilepsi sendromlarının dağılımları

4.2.6 Hastaların MRG ve EEG bulgularına göre dağılımları

MRG tetkikleri yapılan 419 hastanın görüntüleme raporları incelendiğinde %68,9'unda (n=289) normal bulgular izlenirken, %15,2'sinde (n=64) jeneralize, %9,3'ünde (n=39) fokal, %6,4'ünde (n=27) ise şüpheli bulgular izlenmiştir.

Tablo 4.9: Hastaların MRG bulgularına göre dağılımları

	n(%)
MRG bulgusu	
Normal	289 (68,9)
Jeneralize (yaygın)	64 (15,2)
Fokal	39 (%9,3)
Şüpheli	27 (6,4)

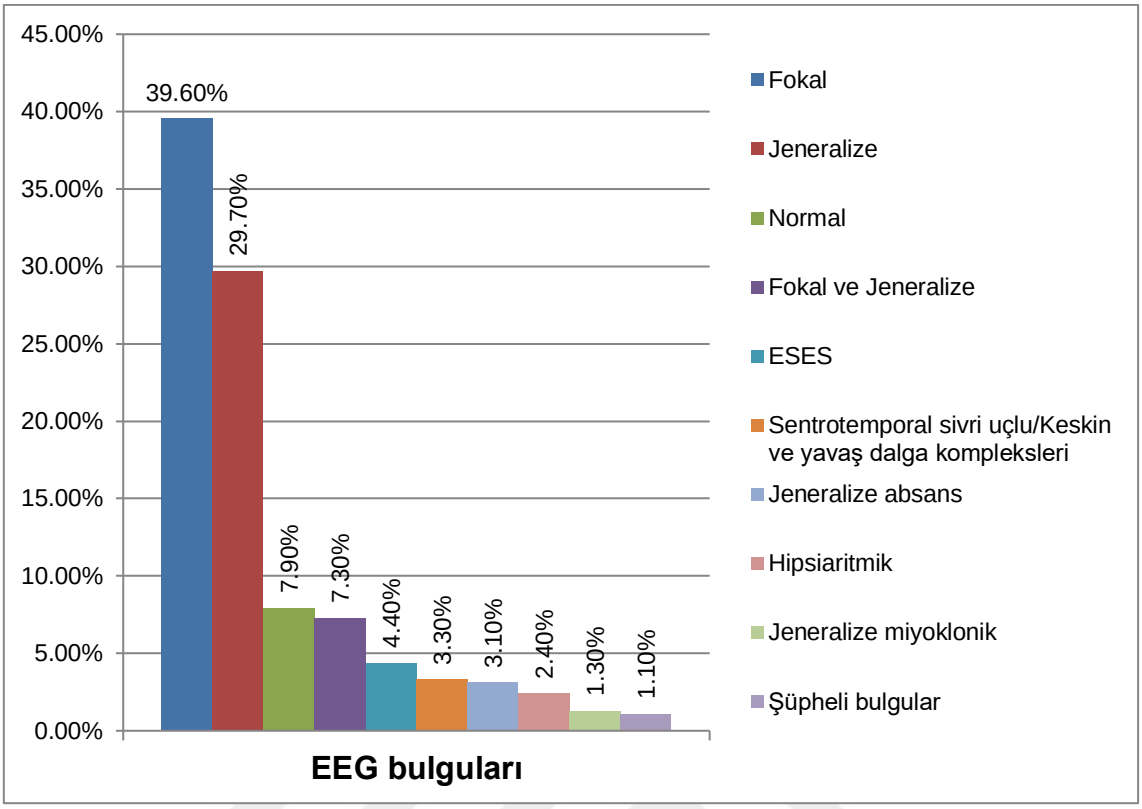


Şekil 4.12: Hastaların MRG bulgularına göre dağılımları

Olgularda en sık fokal EEG bulguları %39,6 (n=216) saptanırken, ikinci sıklıkta %29,6 (n=162) jeneralize EEG bulguları ve 3. Sıklıkta ise %7,8 (n=43) normal EEG bulguları aldıkları saptandı.

Tablo 4.10: Hastaların EEG bulgularına göre dağılımları

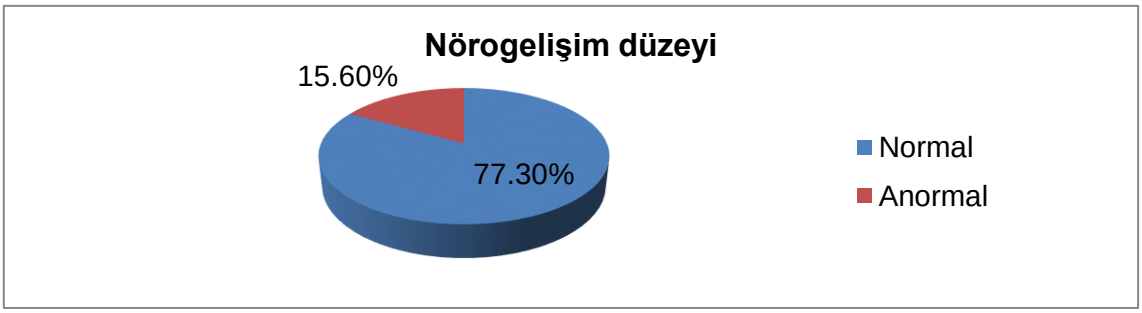
	n(%)
EEG bulgusu	
Fokal	216 (39,6)
Jeneralize	162 (29,7)
Normal	43 (7,9)
Fokal ve jeneralize	40 (7,3)
ESES	24 (4,4)
Rolandik (Sentrotemporal sivri uçlu/keskin ve yavaş dalga kompleksleri)	18 (3,3)
Jeneralize absans	17 (3,1)
Hipsaritmik	13 (2,4)
Jeneralize miyoklonik	7 (1,3)
Şüpheli bulgular	8 (1,1)



Şekil 4.13: Hastaların EEG bulgularına göre dağılımları

4.2.7 Nörojelişim düzeyi

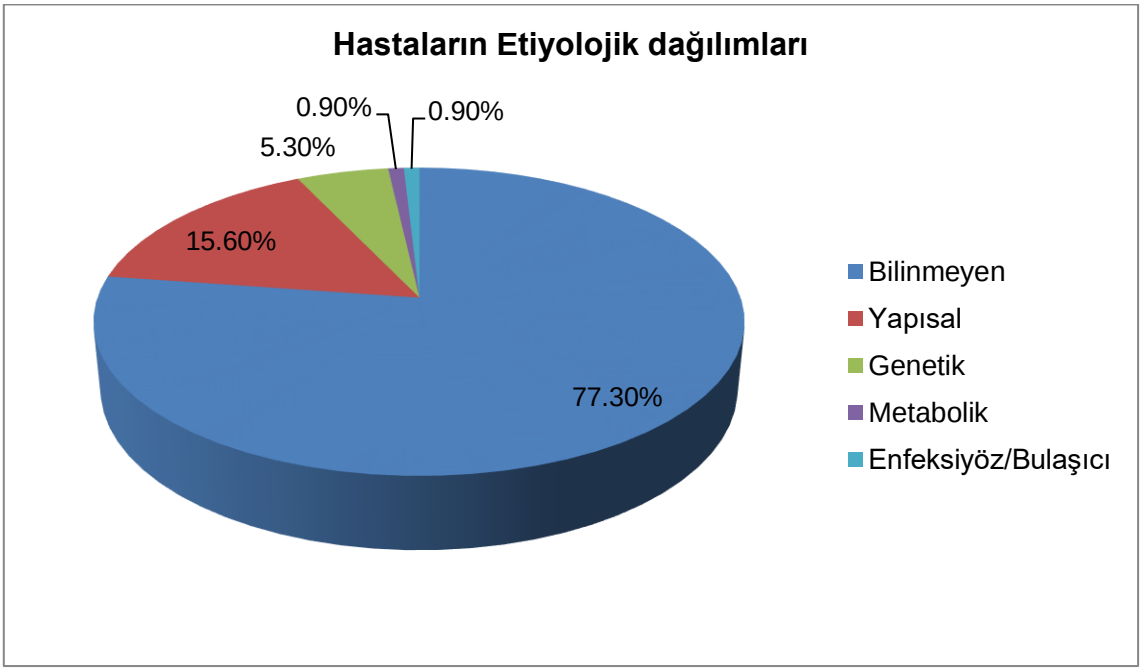
Hastaların %73,5'inde (n=404) nörogelişim düzeylerinin normal sınırlarda olduğu, %26,5'inde (n=146) ise anormal olduğu saptandı. 5 hastanın ise nörojelişim düzeyi hakkında yeterli veri yoktu.



Şekil 4.14:Hastaların nörogelişim düzeylerinin dağılımı

4.2.8 Hastaların etiyolojik dağılımları

Etiyolojik dağılıma bakıldığında hastaların %77,3'ü (n=427) bilinmeyen bir etiyolojiye sahipti. Bilinen etiyolojiler arasında ise yapısal nedenler %15,6 (n=86), genetik nedenler %5,3 (n=29), metabolik nedenler %0,9 (n=5), enfeksiyöz/bulaşıcı nedenler ise %0,9 (n=5) olarak saptandı.



Şekil 4.15: Hastaların etiyolojik dağılımları

Tablo 4.11: Hastaların etiyolojik dağılımları

	n(%)
Etiyolojik nedenler	
Bilinmeyen	427 (77,3)
Yapısal	86 (15,6)
Genetik	29 (5,3)
Metabolik	5 (0,9)
Enfeksiyöz/bulaşıcı	5 (0,9)

Tablo 4.12: Olgularda saptanan Genetik, Metabolik ve enfeksiyöz nedenler ve dağılımları

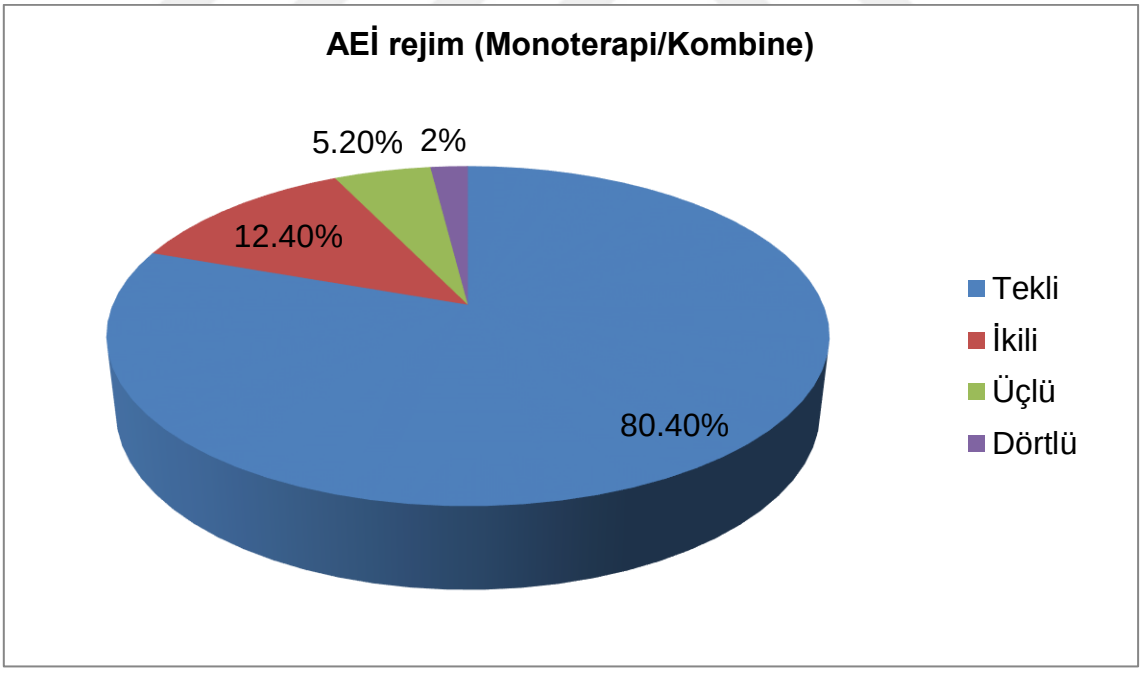
	n(%)
Genetik	
CHD2 heterozigot mutasyon	2 (6,7)
TSC 1	2 (6,7)
SCN1A heterozigot mutasyon	1 (3,3)
SCN2A + SLC25A22 heterozigot mutasyon	1 (3,3)
EIF2B1 homozigot mutasyon	1 (3,3)
CACNA1B heterozigot mutasyon	1 (3,3)
GABRE heterozigot	1 (3,3)
15q11- q13 Angelman sendromu	1 (3,3)
15.kromozom q11.1 heterozigot dublikasyonu	1 (3,3)
ARID1B heterozigot mutasyon (coffin-siris sendromu)	1 (3,3)
PACS1 heterozigot mutasyon (Schuurs-Hoeijmakers sendromu)	1 (3,3)
FMR1 (Fragyl X sendromu)	1 (3,3)
2q22.3 ZEB2 Mowat wilson sendromu	1 (3,3)
15q13.3 CHRNA 7	1 (3,3)
RYR 2 c.2406 del heterozigot mutasyonu	1 (3,3)
15q11-q13	1 (3,3)
7q36.1q36.3 delesyonu	1 (3,3)
WOLF-HIRSCHHORN Sendromu (DEL 4p)	1 (3,3)
MOCS1 homozigot mutasyonu (Molibden kofaktör eksikliği)	1 (3,3)
ANKRD 11 mutasyonu (KBG sendromu)	1 (3,3)
GRIN2A 16p13.2	1 (3,3)
CASK mutasyonu	1 (3,3)
SACS (Charlevoix-Saguenay)	1 (3,3)
TSC 2	1 (3,3)
X kromozomu q21.33-q22.1 heterozigot kayıp	1 (3,3)
22q11.2 Digeorge sendromu	1 (3,3)
3p25.3 (SETD5)	1 (3,3)
GABRA1 heterozigot mutasyon	1 (3,3)
Metabolik	
Koenzim Q10 eksikliği	1 (25)
L-2-Hidroksigluterik asidüri	1 (25)
GM 1 Gangliosidoz	1 (25)
Zellweger sendromu	1 (25)
Enefsiyöz/bulaşıcı	
COVİD	2 (40)
ADEM	1 (20)
Menenjit	1 (20)

4.2.9 Hastaların AEİ kullanımlarının dağılımları

Hastaların %80,4'ünün (n=446) tekli, %12,4'ünün (n=69) ikili, %5,2'sinin (n=29) üçlü, %2'sinin (n=11) ise dört ve üzeri AEİ kullandığı saptandı. AEİ dışında ek tedavi alan 31 hasta mevcuttu.

Tablo 4.13: Hastaların AEİ rejimlerine (Monoterapi/Kombine) göre dağılımları

	n(%)
Monoterapi/Kombine	
Tekli ilaç	446 (80,4)
İkili ilaç	69 (12,4)
Üçlü ilaç	29 (5,2)
Dört ve üzeri ilaç	11 (2)

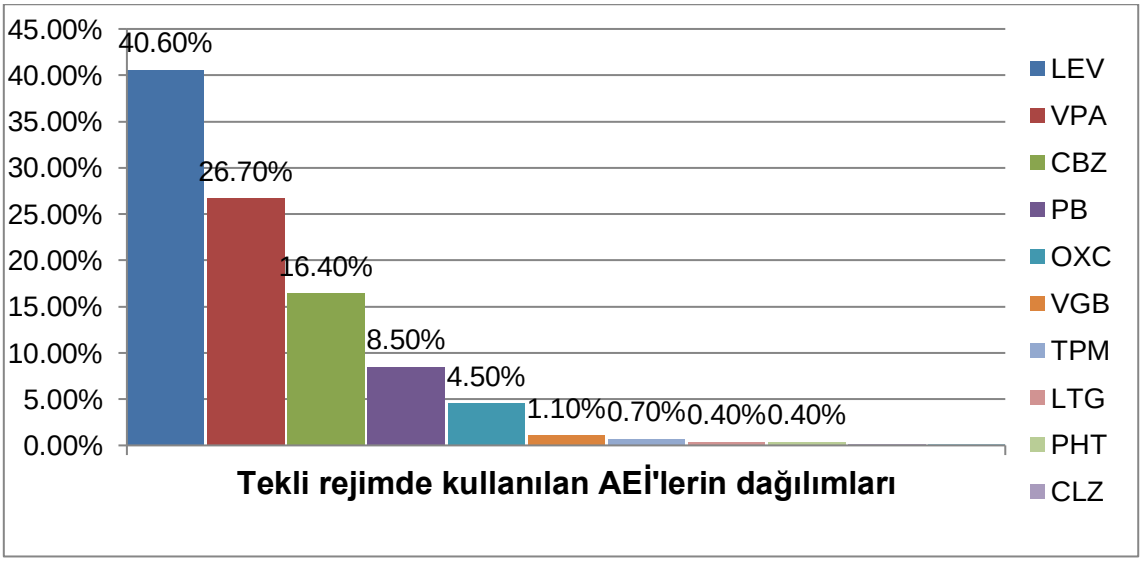


Şekil 4. 16: Hastaların AEİ rejimlerine (Monoterapi/Kombine) göre dağılımları

Tekli rejiminde en sık kullanılan AEİ'nin Levetirasetam (%40,6) 2. Sıklıkta ise Valproik asit (%26,7) olduğu saptandı.

Tablo 4.14: Tekli rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları

	n(%)
Tekli ilaç kullananlar	
Levetirasetam (LEV)	181 (40,6)
Valproik asit (VPA)	119 (26,7)
Karbamazepin (CBZ)	73 (16,4)
Fenobarbital (PB)	38 (8,5)
Okskarbazepin (OXC)	20 (4,5)
Vigabatrin (VGB)	5 (1,1)
Topiromat (TPM)	3 (0,7)
Lamotrijin (LTG)	2 (0,4)
Fenitoin (PHT)	2 (0,4)
Klonazepam (CLZ)	1 (0,2)
Bilinmiyor	1 (0,2)
Klobazam (CLB)	1 (0,2)



Şekil 4.17: Tekli rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları

İkili rejimde en sık kullanılan AEİ kombinasyonu LEV+VPA (%21,7), üçlü rejimde en sık kullanılan AEİ kombinasyonu ise LEV+VPA+TPM (%13,8) olarak gözlendi.

Tablo 4.15: İkili rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları

	n(%)
İkili ilaç kullananlar	
LEV+VPA	15 (21,7)
LEV+PB	11 (15,9)
VPA+CLB	8 (11,6)
LEV+CBZ	7 (10,1)
LEV+TPM	4 (5,8)
LEV+OXC	3 (4,3)
VPA+OXC	2 (2,9)
CBZ+TPM	2 (2,9)
VGB+VPA	1 (1,4)
CLB+TPM	1 (1,4)
CLB+CBZ	1 (1,4)
CLB+OXC	1 (1,4)
LEV+LTG	1 (1,4)
VPA+ESM	1 (1,4)
CBZ+SULTİAM	1 (1,4)
VPA+TPM	1 (1,4)
LEV+PHT	1 (1,4)
VPA+LTG	1 (1,4)
VPA+FB	1 (1,4)
CLB+PHT	1 (1,4)
ESM+LTG	1 (1,4)
CLB+SULTİAM	1 (1,4)
LTG+PHT	1 (1,4)
OXC+PHT	1 (1,4)
LEV+CLB	1 (1,4)

Tablo 4.16: Üçlü rejimde kullanılan AEİ'lerin dağılımları

	n(%)
Üçlü ilaç kullananlar	
LEV+VPA+TPM	4 (13,8)
VPA+CLB+TPM	3 (10,3)
VPA+CLB+LTG	2 (6,9)
LEV+VPA+CBZ	2 (6,9)
VPA+TPM+CLZ	2 (6,9)
VPA+CLB+LEV	2 (6,9)
OXC+PRM+LTG	1 (3,4)
VPA+OXC+TPM	1 (3,4)
LEV+CBZ+CLB	1 (3,4)
LEV+CBZ+PHT	1 (3,4)
LEV+VPA+CLZ	1 (3,4)
VPA+CLB+VGB	1 (3,4)
VPA+CBZ+FB	1 (3,4)
VPA+CLB+SULTİAM	1 (3,4)
LEV+TPM+CLB	1 (3,4)
LEV+OXC+CLB	1 (3,4)
LEV+FB+VGB	1 (3,4)
LEV+PB+CLB	1 (3,4)
LEV+OXC+TPM	1 (3,4)
CBZ+TPM+CLB	1 (3,4)

Hastaların %51,7'sinde (n=287) AEİ ile nöbetlerin kontrol altına alındığı tespit edildi.

Tablo 4.17: Hastaların genel nöbet prognozları

	n(%)
Prognoz	
Epilepsi çözülmüş	3 (0,5)
AEİ kesilmiş	57 (10,3)
AEİ ile nöbetler kontrol altında	287 (51,7)
AEİ ile nöbetler devam ediyor	40 (7,2)
Hasta takibi bırakmış	165 (29,7)
Exitus	3 (0,5)

4.2.10 Hastaların ek hastalık durumlarına göre dağılımları

Olguların ek hastalıkları incelendiğinde 164 ek hastalığa rastlandı. Olgularda en sık rastlanan ek hastalığın Serebral palsi (%11,5) olduğu bu hastalığı takip eden ikinci en sık hastalığın ise Neonatal ensefalopati (%9,7) olduğu gözlenmiştir (bkz. Tablo 4.19).

Tablo 4.18: Hastaların ek hastalık durumlarına göre dağılımları

	n(%)
Ek Hastalık	
Var	164 (29,5)
Yok	391 (70,4)

Tablo 4.19: Hastalarda saptanan tüm ek hastalıklar

Ek Hastalıklar	n(%)
Serebral palsi	19 (11,5)
Hipotiroidi	16 (9,7)
Neonatal ensefalopati	15 (9,1)
DEHB	13 (7,9)
OSB	12 (7,3)
Hidrosefali	8 (4,8)
Sendromik görünüm	7 (4,2)
Hipotonik infant	6 (3,6)
Konj. kalp hastalığı	6 (3,6)
Öğrenme güçlüğü	5 (3,0)
Zihinsel yetersizlik	5 (3,0)
Tuberoskleroz	3 (1,8)
NF 1	2 (1,2)
MTHFR homozigot mutasyonu	2 (1,2)
FMF	2 (1,2)
Mikrosefali	2 (1,2)
Vanishing white matter	2 (1,2)
Özefagus atrezisi	2 (1,2)
Talasemi minör	2 (1,2)
Büyüme gelişme geriliği	2 (1,2)

Zellweger sendromu	1 (0,6)
SETD5 sendromu	1 (0,6)
Digeorge sendromu	1 (0,6)
GM-1 Gangliosidoz	1 (0,6)
Kraniofaringioma	1 (0,6)
Cutis laxai tip 2 a	1 (0,6)
Sturge weber sendromu	1 (0,6)
Takayasu arteriti	1 (0,6)
L-2-Hidroksigluterik asidüri	1 (0,6)
Sistinozis+HT	1 (0,6)
Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	1 (0,6)
KBG sendromu+Konj. CMV enfeksiyonu	1 (0,6)
Molibden kofaktör eksikliği	1 (0,6)
Agiri-Pakigri	1 (0,6)
Tip 1 DM	1 (0,6)
Wolf Hirschhorn sendromu	1 (0,6)
ADEM	1 (0,6)
Nöro-metabolik hastalık	1 (0,6)
KİBAS	1 (0,6)
Mowat wilson sendromu	1 (0,6)
Astrositoma	1 (0,6)
Ganglioma	1 (0,6)
Fragyl X sendromu	1 (0,6)
PACS1 heterozigot mutasyon (Schuurs-Hoeijmakers sendromu)	1 (0,6)
Angelman sendromu	1 (0,6)
Tethered kord	1 (0,6)
RP1 (Retinitis pigmentoza) ve CNGB3 heterozigot (akromatopsi, kon distrofi)	1 (0,6)
COPA sendromu	1 (0,6)
Posttravmatik ensefalomalazi	1 (0,6)
Mozaik kleinfelter	1 (0,6)
Kohlear implant	1 (0,6)
Crohn hastalığı	1 (0,6)
Konjenital miyotoni	1 (0,6)
Toplam	164 (100)

4.3 Olguların epilepsi tipleri ile sosyodemografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Olguların epilepsi tiplerine göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.20'de incelenmiştir. Epilepsi tiplerine göre olguların epilepsi sendromlarının, etiyolojilerinin ve tekli ya da çoklu AEİ rejimi alanların

dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlendi ($p<0.05$).

Tablo 4.20: Olguların epilepsi tiplerine göre sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	Epilepsi tipi				
	Fokal epilepsi	Jeneralize epilepsi	Kombine jeneralize& fokal epilepsi	Bilinmeyen epilepsi	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	p
Cinsiyet					
Erkek	136(58,1)	108 (47,8)	18 (54,5)	32 (51,6)	0,171*
Kadın	98 (41,9)	118 (52,2)	15 (45,5)	30 (48,4)	
Tanı Yaşı M[min-Maks]	60,50[1-203]	36[1-208]	49[1-201]	60,5[1-179]	0,330+
Aile öyküsü					
Var	46 (19,7)	53 (23,5)	5 (15,2)	13 (21)	0,181*
Yok	127 (54,3)	97 (42,9)	21 (63,6)	32 (51,6)	
Ek hastalık					
Var	69 (29,5)	64 (28,3)	15 (45,5)	17 (27,4)	0,232*
Yok	165 (70,5)	162 (71,7)	18 (54,5)	45 (72,6)	
Epilepsi sendromu					
Dravet	1 (4)	4 (11,4)	0 (0)	0 (0)	**<0,001***
West	0 (0)	17 (48,6)	0 (0)	0 (0)	
Landau kleffner	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Panayiotopoulos sendromu	5 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsi	14 (56)	3 (8,6)	0 (0)	0 (0)	
Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)	4 (16)	11 (31,4)	0 (0)	3 (100)	
Etiyoloji					
Genetik	6 (10,9)	18 (38,3)	3 (23,1)	2 (20)	**0,011***
Yapısal	46 (83,6)	24 (51,1)	8 (61,5)	8 (80)	
Metabolik	2 (3,6)	1 (2,1)	2 (15,4)	0 (0)	
Enfeksiyöz/bulaşıcı	1 (1,8)	4 (8,5)	0 (0)	0 (0)	
Antiepileptik ilaç					
Tekli ilaç	197 (84,2)	165 (73)	24 (72,7)	60 (96,8)	**<0,001***
İkili ilaç	32 (13,7)	29 (12,8)	6 (18,2)	2 (3,2)	
Üçlü ilaç	3 (1,3)	23 (10,2)	3 (9,1)	0 (0)	
Dört ve üzeri ilaç	2 (0,9)	9 (4)	0 (0)	0 (0)	
Nörogelişim					
Normal	182 (78,4)	156 (69,3)	21 (65,6)	45 (73,8)	0,115*
Anormal	50 (21,6)	69 (30,7)	11 (34,4)	16 (26,2)	

** Ki kare, + Kruskall Wallis test, M:Medyan*

Fokal, kombine ve bilinmeyen epilepsi olgularında etiyolojinin sıklıkla yapısal olduğu (sırasıyla %83,6; %61,5 ve %80), fakat jeneralize epilepsi olgularında hem genetik (%38,3) hem de yapısal etiyolojilerin (%51,1) yoğunlukta olduğu berlirlendi (p=0,011).

Epilepsi tiplerinde genelde tek ilaç kullanımının en sık görüldüğü Fokal tip (%84,2) ve bilinmeyen tip (%96,8), ikili ilacın en sık kullanıldığı kombine epilepsi tipi olduğu (%18,2), üçlü ilacın ve dörtlü ilacın en sık kullanıldığı epilepsi tipinin jeneralize tip (%10,2) olduğu belirlendi (p<0,001).

4.4 Olguların prognozları ile sosyodemografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Olguların prognozları ile sosyodemografik ve klinik özelliklerinin ilişkisi incelendi (Tablo 4.21). Olguların prognozlarının, nöbet başlangıç yaş grupları (<5 yaş altı, 5-10 yaş ve >10 yaş üstü olarak), epilepsi tipleri, epilepsi sendromları, etiyoloji ve ek hastalık durumu ile ilişkili olduğu gözlendi (p<0,05).

Prognozu ilaca dirençli grubun yaş değerlerinin 16,5[1-129], ilaçsız takip edilen grubun 52,5[1-180] ve ilaca yanıtlı grubun 62[1-208] olduğu, olguların yaşlarına kıyasla anlamlı düzeyde düşük değerlerde olduğu gözlendi (p<0,001).

İlaca dirençli grupta jeneralize epilepsilerin sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlendi (p<0,001).

Olguların prognozu ile epilepsi sendromları arasındaki ilişki incelendiğinde prognozu ilaca dirençli gruptaki olgularda West gözlenme oranının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde gözlenirken, ilaçsız takipli ve yanıtlı olgularda Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsi oranlarının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü (p=0,005).

Olguların prognozu ile ek hastalık görülme arasındaki ilişki incelendiğinde, ilaca dirençli olgularda ek hastalık görülme oranlarının

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü (p=0,003).

Tablo 4.21: Olguların prognozlarına göre sosyodemografik ve klinik özelliklerin dağılımları

	Prognozu			
	İlaçsız takip edilen	İlaca yanıtlı grup	İlaca dirençli grup	
	n(%)	n(%)	n(%)	p
Cinsiyet				
Erkek	32 (53,3)	147 (51,2)	18 (45)	0,701*
Kız	28 (46,7)	140 (48,8)	22 (55)	
Tanı Yaşı M[min-Maks]	B52,5[1-180]	B62[1-208]	A16,5 [1-129]	**<0,001+**
Aile öyküsü				
Var	15 (25)	52 (18,1)	12 (30)	0,066*
Yok	33 (55)	149 (51,9)	13 (32,5)	
Epilepsi tipi				
Fokal epilepsi	24 (40)	131 (45,6)	9 (22,5)	**<0,001***
Jeneralize epilepsi	18 (30)	119 (41,5)	26 (65)	
Kombine jeneralize&fokal epilepsi	2 (3,3)	19 (6,6)	4 (10)	
Bilinmeyen epilepsi	16 (26,7)	18 (6,3)	1 (2,5)	
Epilepsi sendromu				
Dravet	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)	**0,005***
West	1 (50)	6 (16,2)	8 (61,5)	
Landau kleffner	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	
Panayiotopoulos sendromu	0 (0)	5 (13,5)	0 (0)	
Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsi	1 (50)	13 (35,1)	0 (0)	
Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)	0 (0)	12 (32,4)	2 (15,4)	
Etiyoloji				
Genetik	1 (1,7)	16 (5,6)	8 (20,5)	**<0,001***
Yapısal	10 (16,9)	45 (15,7)	10 (25,6)	
Metabolik	0 (0)	2 (0,7)	2 (5,1)	
Enfeksiyöz/bulaşıcı	0 (0)	4 (1,4)	0 (0)	
Bilinmeyen	48 (81,4)	219 (76,6)	19 (48,7)	
Ek hastalık				
Var	11 (18,3)	87 (30,3)	24 (60)	**0,003***
Yok	49 (81,7)	200 (69,7)	16 (40)	

** Ki kare, + Kruskall Wallis test, M:Medyan, Satırlarda üst indisle gösterlen(A,B) farklı harfler Kruskal Wallis post hoc testi All pairwise testine göre istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir(p<0,05).*

4.5 Prognoz üzerine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

Olguların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık durumu, etiyoloji ve epilepsi tiplerinin ilaca direnç durumları üzerinde risk faktörü olup olmadıkları lojistik regresyon modeli ile incelendi.

Tablo 4.22: Olguların ilaca dirençli olmalarında etkisi olduğu düşünülen faktörlerin lojistik regresyon analizleri ile incelenmesi

	Lojistik regresyon	
	Odss Oranı (95% GA)	p
Yaş <48 ay	6,339 (2,729-14,725)	**<0,001**
Erkek	0,768 (0,398-1,482)	0,421
Aile öyküsü	2,507 (1,090-5,768)	**0,031**
Ek hastalık	2,541 (1,310-4,928)	**0,006**
Etyoloji (ref: Bilinmeyen)	1	**0,001**
Genetik	6,329 (2,435-16,452)	**<0,001**
Yapısal	2,445 (1,085-5,512)	**0,031**
Metabolik	13,450 (1,799-100,574)	**0,011**
Enfeksiyöz	0 (0-151,15)	0,990
Epilepsi tipi (ref:Bilinmiyor)	1	0,055
Fokal	1,974 (0,242-16,106)	0,525
Jeneralize	6,453 (0,846-49,243)	0,072
Kombine	6,476 (0,677-61,927s)	0,105

GA : Güven aralığı

Yaşı 48 aydan küçük bireylerin büyük bireylere kıyasla 6,339 kat (%95 GA: 2,729-14,725) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu (p<0,001), ailesinde epilepsi öyküsü olanların olmayanlara kıyasla 2,507 kat (%95 GA:1,090-5,768) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu (p=0,031), ek hastalık sahibi olanların

olmayanlara kıyasla 2,541 kat (%95 GA:1,310-4,928) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu (p=0,006) gözlendi.

Genetik etiyolojiye sahip olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 6,329 kat (%95GA: 2,435-16,452) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu (p<0,001), yapısal etiyolojisi olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 2,445 kat (%95GA: 1,085-5,512) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu (p=0,031), metabolik etiyolojiye sahip olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 13,450 kat (%95GA: 1,799-100,574) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu belirlendi (p=0,011).

5.TARTIŞMA

Epilepsi; tüm yaş ve cinsiyetten insanı etkileyen, dünya çapında yaygın, kronik, bulaşıcı olmayan bir hastalıktır (1).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (The International League Against Epilepsy/ILAE) 2017 yılındaki raporuna göre epilepsi, aşağıdaki durumlardan herhangi biriyle tanımlanan bir beyin hastalığıdır;

4) 24 saat veya daha uzun aralıklarla en az 2 tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet geçirmek veya
5) Tek tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet ve bu nöbetin ileriki 10 yıl içerisinde tekrarlama ihtimalinin yüksek (en az %60) olduğuna dair klinik öngörünün bulunması veya
6) Epilepsi sendromu tanısı almış olmak (8).

Aktif epilepsinin yıllık prevalansı 2,83/1000 olup bu oran 18 yaş ve altında 4,8/1000'dir. Epilepsinin kümülatif insidansı yıllık 67,99/100.000 olup 18 yaş ve altında bu oran 85,29/100.000'dir. Epilepsinin insidans oranı ise yılda 61,44/100.000 olup 18 yaş altında bu oran 46,9/100.000'dir. (14)

Epilepsi insidansı ve prevalansı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir, bu durum büyük olasılıkla erkeklerin kadınlara göre sosyal yaşamda daha aktif olması nedeniyle travma v.b. risk faktörleri için daha çok risk altında olmalarına bağlıdır (14). Bizim çalışmamızda da olguların 261'i (% 47) kız, 294'ü (%53) erkekti.

Nöbet tipine göre insidans ve prevalans çalışmalarında fokal nöbetler hem çocuklarda hem de yetişkinlerde en sık görülen nöbet türüdür. Fokal nöbetin en yaygın türü, fokal bozulmuş farkındalık nöbetidir (nöbet geçiren tüm kişilerin yaklaşık %36'sını oluşturur). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda ise jeneralize tonik-klonik nöbetlerin baskın tip olduğu saptanmıştır (36) (37) (38) (39). Diğer taraftan ilk 5 yaşta jeneralize nöbetler fokal nöbetlerden daha sık görülmektedir. Jeneralize epilepsilerin sıklığı 1 yaşından sonra giderek

azalmaktadır. Fokal epilepsiler ise erişkin yaş gruplarında oldukça sabit bir insidansa sahipken, 65 yaş üstünde ani bir artış göstermektedir (40) (41) (42).

Bizim çalışmamızda olgular nöbet başlangıç şekillerine göre incelendiğinde jeneralize başlangıçlı nöbetlerin %43,2 (n=240) en sık tip olduğu, fokal başlangıçlı nöbetlerin ise %40,4 (n=224) en sık 2. nöbet tipi olduğu saptandı. Diğer nöbet başlangıç tiplerinin sıklık dağılımları ise bilinmeyen başlangıçlı nöbetler % 12,6 (n=70), fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbetler %3,6 (n=20), sınıflandırılamayan başlangıçlı nöbetler %0,2 (n=1) olarak saptandı. Ayrıca çalışmamızda ortlama tanı yaşı (ay) ort±SS (min-maks) 62,95±55,49 (1-208) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda jeneralize başlangıçlı nöbetlerin en sık grup olarak saptanması çalışma grubumuzda yer alan hastaların pediatrik popülasyonda yer almaları ve özellikle ortalama tanı yaşlarının 62,95 ay olması ile açıklanabilir ve bu bulgular litaratür verileri ile uyumludur.

ILAE gelişmiş ülkelerde fokal epilepsilerin jeneralize epilepsilerden daha sık olduğunu vurgulamaktadır (40) (42) (2). Bizim çalışmamızda da epilepsi tiplerin dağılımı incelendiğinde litaratür ile uyumlu olarak Fokal epilepsi %42,2 (n=234), Jeneralize epilepsi %40,7 (n=226), Bilinmeyen epilepsi %11,2 (n=62), Kombine jeneralize&fokal epilepsi ise %5,9 (n=33) olarak saptandı.

Çalışmamızda nöbet başlangıç biçimlerine göre bakıldığında jeneralize başlangıçlı nöbetler en sık grup olurken epilepsi tiplerinde fokal epilepsiler en sık olarak saptandı. Bu farklılığın nedeni jeneralize başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda yapılan ileri tetkikler sonrasında (EEG, MRG) hastaların kombine jeneralize & fokal nöbet tanısı almalarıydı.

Bunun yanında ILAE 2017 nöbet sınıflandırmasında jeneralize başlangıçlı nöbet tipleri dışındaki diğer nöbet tiplerine farkındalık özelliklerin eklenmesini önermektedir (10). Bu nedenle nöbet tipleri (jeneralize başlangıçlı nöbetler hariç tutularak) farkındalık düzeyine göre incelendiğinde litaratür ile uyumlu olarak hastaların %74'ünde (n=236) farkındalığın bozulmuş olduğu, %12,1'inde (n=38) farkındalığın korunduğu, % 13'ünde (n=41) ise farkındalık düzeyinin bilinmediği gözlendi.

Etiyoloji, epilepsi hastalarının tanı ve tedavisinde merkezi bir rol oynadığından nedene yönelik araştırmalar tanı anından itibaren başlatılmalıdır; örneğin, yapısal bir etiyolojiden şüphelenildiğinde, ilk nöbeti geçiren tüm kişilerde nörogörüntüleme, ideal olarak MRI (varsa) yapılmalıdır. Elektroklinik değerlendirmeyle birlikte yapısal bir anormalliğin varlığı, prognozu belirlemeye yardımcı olur ve uygun antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen cerrahi adaylarının daha erken tanınmasına olanak tanır. Aynı şekilde, genetik bir nedenin tanımlanması, daha fazla araştırmaya odaklanmak, uzun vadeli prognoz hakkında bilgi vermek ve hastaya aile riski ve doğum öncesi test seçenekleri hakkında danışmanlık yapmak da dahil olmak üzere birçok klinik sonuç taşır (43). ILAE güncel sınıflandırmada etiyolojik nedenleri bilinmeyen, genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz ve immün nedenler olarak sınıflandırmıştır (2).

Günümüzde modern tıpda yaşanan ilerlemelere rağmen bilinmeyen etiyolojiler (%50) hala en sık grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilinen nedenler arasında ise yapısal (%37) ve genetik (%20) nedenler sık görülenlerdir. Diğer etiyolojik nedenlere bakıldığında enfeksiyöz (%2) ve metabolik hastalıklar epilepsinin nadir bir nedenidir (%5-7). (44) (45) (29)

Çalışma grubumuzun etiyolojik dağılıma bakıldığında literatür ile uyumlu olarak hastaların %77,3'ü (n=427) bilinmeyen bir etiyolojiye sahipti. Bilinen etiyolojiler arasında ise yapısal nedenler %15,6 (n=86), genetik nedenler %5,3 (n=29), metabolik nedenler %0,9 (n=5), enfeksiyöz/bulaşıcı nedenler ise %0,9 (n=5) olarak saptandı.

Epilepsi tek antiepileptik ile %70 oranında kontrol edilebilmektedir. Medikal tedaviye direnç oranı ise %25-30 civarındadır. Dirençli olgularda eklenen 2. AEİ'nin nöbet kontrolüne katkısı %20, 3. AEİ'nin ise %5 civarındadır (3) (4) (5) (6) (7).

2010 yılında ILAE Terapötik Stratejiler Komisyonu Özel Görev Grubu tarafından epilepsiye yönelik bir müdahalenin (AEİ) prognoza etkisini kategorize etmek amacıyla bir dizi tanımlamalar yapılmıştır. Nöbet tipine göre uygun

şekilde seçilen ve tolere edilebilen iki AEİ programına (monoterapi veya kombinasyon halinde) yeterli süre devam edilmesine rağmen nöbet kontrolünün sağlanamaması ilaca direçli epilepsi olarak tanımlanmıştır. Mevcut AEİ rejimi alan hastanın, tedavi öncesi dönemde nöbetsiz kaldığı sürenin en az üç katı süresince veya 12 ay (hangisi daha uzunsa) boyunca nöbetsiz kaldığı epilepsi ise ilaca yanıtlı epilepsi olarak tanımlanmıştır (35). Biz de ILAE'nin önerileri doğrultusunda çalışma grubumuzdaki hastaları AEİ tedavisine verdikleri yanıta göre prognoz açısından ilaca dirençli ve ilaca yanıtlı olmak üzere iki gruba ayırdık. Bizim çalışmamızda da litaratür ile benzer oranlarda, hastaların %62,5'inde AEİ'ye yanıt mevcut iken %37,5'inde AEİ direnci mevcuttu.

Çalışmamızda, AEİ direncine, dolayısı ile prognoza etki eden ana faktörlerini ortaya koyabilmek için farklı klinik ve demografik parametreleri analiz etmeye çalıştık.

Dirençli epilepsinin erkek cinsiyette daha sık görüldüğü yönünde bazı çalışmalar mevcuttur (46) (47). Fakat bizim çalışmamızda cinsiyet ile prognoz arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Nöbet başlangıç yaşı epilepsi prognozuna etki eden önemli bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada erken nöbet başlangıç yaşı (özellikle de 1 yaş altında), ilaca direnç ile ilişkili bulunmuştur (48) (49) (50). Bizim çalışmamızda da prognozu ilaca dirençli grubun yaş ortalamaları 16,5[1-129], ilaçsız takip edilen grubun 52,5[1-180] ve ilaca yanıtlı grubun 62[1-208] olarak saptandı. AEİ dirençli olguların yaş ortalamalarının anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlendi ($p<0,001$). Ayrıca yaşı 48 aydan küçük olan bireylerin büyük olan bireylere kıyasla 6,339 kat (%95 GA: 2,729-14,725) daha fazla ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p<0,001$) belirlendi.

Prognoz açısından önemli olan bir diğer faktör ise epilepsi tipi ve sendromlardır. Bu amaçla yapılan dört çalışmada West sendromu veya infantil spazmı olan hastalarda dirençli epilepsi riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (51) (49) (52) (53). Ramos-Lizana ve arkadaşlarının çocukluk çağında dirençli epilepsinin erken tahmini üzerine yaptıkları bir çalışmada da

dirençli epilepsi gelişme riski West sendromunda, semptomatik jeneralize ve semptomatik parsiyel gruplarda daha yüksek, idiyopatik parsiyel ve idiyopatik jeneralize gruplarda daha düşük, kriptojenik parsiyel ve net fokal veya jeneralize nöbetlerin olmadığı epilepsilerde orta düzeyde olduğunu gözlemlemişlerdir (54).

Bizim çalışmamızda ilaca dirençli grupta jeneralize epilepsilerin sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenirken ($p<0,001$), bilinmeyen epilepsilerin sıklığının oldukça düşük olduğu gözlendi. Olguların prognozu ile epilepsi sendromları arasındaki ilişki incelendiğinde prognozu ilaca dirençli gruptaki olgularda West gözlenme oranının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde gözlenirken, ilaçsız takipli ve yanıtlı olgularda Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsi oranlarının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p=0,005$). Bunula birlikte lojistik regresyon analizinde epilepsi tipleri prognoza olan etkileri açısından kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan birçok çalışmada etiyoloji güçlü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (53) (55) (51) (56) (57) (58) (52). Bizim çalışmamızda ise genetik etiyolojiye sahip olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 6,329 kat (%95GA: 2,435-16,452) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p<0,001$), yapısal etiyolojisi olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 2,445 kat (%95GA: 1,085-5,512) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p=0,031$), metabolik etiyolojiye sahip olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 13,450 kat (%95GA: 1,799-100,574) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu belirlendi ($p=0,011$).

Ailede epilepsi öyküsünün prognoz üzerine etkisinin araştırıldığı bazı çalışmalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir (59) (60) (51). Bizim çalışmamızda ise olguların prognozu ile aile öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde, ilaca dirençli olgularda ailede epilepsi oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p=0,003$). Ailesinde epilepsi öyküsü olan olguların olmayanlara kıyasla 2,507 kat (%95 GA: 1,090-5,768) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p=0,006$) gözlendi.

Litaratürden bağımsız olarak ek hastalık sahibi olanların olmayanlara kıyasla 2,541 kat (%95 GA:1,310-4,928) daha fazla ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu (p=0,006) gözlendi.

6. SONUÇLAR

Epilepsi tanısı ile takip ettiğimiz 555 olgunun dahil edildiği çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, ailesel risk faktörleri (ailede epilepsi öyküsü), epilepsi tanısına yönelik klinik bilgileri (nöbet başlangıç yaşı, epilepsi tipi, etiyolojileri, fizik muayeneye bulguları, görüntüleme ve elektrofizyolojik bulguları, AEİ rejimleri) retrospektif olarak incelenmiş daha sonra ise nöbet prognozuna etkileri araştırılmıştır.

1. Nöbet başlangıç yaşı, aile öyküsü, ek hastalık durumu ve etiyoloji AEİ dirençli epilepsiler için anlamlı prognostik faktörler olarak saptandı.
2. Yaşı 48 aydan küçük bireylerin büyük bireylere kıyasla 6,339 kat (%95 GA: 2,729-14,725) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p<0,001$) görüldü.
3. Ailesinde epilepsi öyküsü olanların olmayanlara kıyasla 2,507 kat (%95 GA:1,090-5,768) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p=0,031$) görüldü.
4. Ek hastalık sahibi olanların olmayanlara kıyasla 2,541 kat (%95 GA:1,310-4,928) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p=0,006$) gözlendi.
5. Genetik etiyolojiye sahip olan bireylerin, bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 6,329 kat (%95 GA:2,435-16,452) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p<0,001$), yapısal etiyolojisi olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 2,445 kat (%95 GA:1,085-5,512) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu ($p=0,031$), metabolik etiyolojiye sahip olan bireylerin bilinmeyen etiyolojiye sahip olanlara kıyasla 13,450 kat (%95 GA:1,799-100,574) ilaca dirençli olma riskine sahip olduğu belirlendi ($p=0,011$).
6. İlaca dirençli grupta jeneralize epilepsilerin sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlendi ($p<0,001$). Fakat diğer epilepsi tipleri ile kıyaslandığında lojistik regresyon analizinde anlamlı fark gözlenmedi.

7. Olguların prognozu ile epilepsi sendromları arasındaki ilişki incelendiğinde prognozu ilaca dirençli gruptaki olgularda West gözlenme oranının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde gözlenirken, ilaçsız takipli ve yanıtlı olgularda Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli epilepsi oranlarının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü (p=0,005). Fakat diğer sendromlar ile kıyaslandığında lojistik regresyon analizinde önemli risk atfedilemedi.
8. Dirençli epilepsinin erkek cinsiyette daha sık görüldüğü yönünde bazı çalışmalar mevcuttur (46) (47), Fakat bizim çalışmamızda cinsiyet ile prognoz arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

7. KAYNAKÇA

1. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology; 2017. Epilepsia: 58, 512-521.

3. Güngör O, Canpolat M, Kumandas S. Çocuklarda antiepileptik başlama ve kesme ilkeleri. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Tür- kiye Klinikleri; 2020. p.162-7.

4. Dudley RWR, Penney SJ, Buckley DJ. First Drug Treatment Failures in Children Newly Di- agnosed With Epilepsy. Pediatric Neurology 2009; 40: 71-7.
.

5. Conway J, Kriel R, Birnbaum AJSK, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology: Princi- ples, Mosby PteP. Antiepileptic drug therapy in children. 2006:1105-30.

6. Shinnar S. O'Dell C. Treatment decisions in childhood seizures. Pediatric epilepsy: diag- nosis and therapy: Demos Publications, New York. 1993.p.215-21.

7. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. Journal of Child Neurology. 2002;17(2):2-8.

8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014; 55: 475-482.

9. Robert SF, Walter VEB, Warren B, Christian E, Pierre G, Phillip L, Jerome EJ. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International

League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005; 46: 4.

10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet PE, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017; 58: 522–530.

11. Mikati MA, Tchapyjnikov D. Seizures in Childhood. In: Kliegman RM, Joseph W, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Canada: Elsevier; 2020. pp. 12056-12177.

12. The International League Against Epilepsy/ILAE(n.d.). Epilepsy imitators. [Çevrimiçi] https://epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html.

13. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highights in the history of epilepsy: the last 200 years. Epilepsy research and treatment 2014; 1-13.

14. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology; 2017. 88: 296-303.

15. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. Seizure 2014; 23:708-716.

16. Huseyinoglu N, Ozben S, Arhan E, Palanci Y, Gunes N. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in eastern Turkey. Pediatric neurology 2012; 47: 13-18.

17. Karabiber H, Yakinci C, Durmaz Y, Kutlu O, Soylu H. Prevalance of Epilepsy in 3637 Children of Primary School age in the Province of Malatya, Turkey. J Trop Pediatr 2001; 47: 188–9.

18. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. Journal of child neurology 2004; 19: 271-274.

19. Topbaş M, Özgün Ş, Sönmez MF, Aksoy A, Çan G, Yavuzyilmaz A, Çan E. Epilepsy prevalence in the 0-17 age group in Trabzon, Turkey. Iranian Journal of Pediatrics 2012; 22: 344.

20. Blauwblomme T, Jiruska P, Huberfeld G. Mechanisms of Ictogenesis. Modern Concepts of Focal Epileptic Networks 2014; 155–185.

21. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2015; 18:5-10.

22. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. Epilepsy & behavior 2009; 14: 16-25.

23. Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H, Lukasiuk K, Immonen R, Nairismägi J, Nissinen J. Epileptogenesis in Experimental Models. Epilepsia 2007; 48: 13–20.

24. Henshall DC, Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. Frontiers in Cellular Neuroscience 2013; 7.

25. Goldberg E, Coulter D. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nat Rev Neurosci 2013; 14: 337–349. .

26. Hamed SA. Neuronal plasticity: implications in epilepsy progression and management. Drug Development Research 2007; 68: 498–511.

27. Dahasert N, Biyolojik Nöron Modellerinin Elektronik Donanımlarının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, 2012.

28. Ekici A. Epilepsinin patofizyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.8-14.

29. Çıraklı S, Canpolat M, Kumandaş S. Epilepsi etiyolojisi ve risk faktörleri. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye klinikleri; 2020. p.22-6.

30. Akdağ G, Algın D, Erdinç O. EPİLEPSİ / EPILEPSY. Osmangazi Tıp Dergisi. 2016; 38(1).

31. The International League Against Epilepsy/ILAE(n.d.). Infectıous etiology. https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/infectious-groupoverview.html. [Çevrimiçi]

32. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51:676-685.

33. Kanmaz S. Tekgül H. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi başlangıçlı elektroklinik sendromlar. Kumandaş S. Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri: 2020, p.56-63.

34. Kılıç B, Aydın K. Çocukluk ve adolesan dönemi başlangıçlı elektroklinik sendromlar. Kumandaş S. Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri: 2020. p. 121-31.

35. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, Mathern G, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51: 1069-1077.

36. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology; 2019. 1–7.

37. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disord 2015; 17:117–23.

38. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019; 18: 57-75.

39. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. Epilepsy Res 2011; 95: 110–8.

40. Çalık M, Güzelçiçek A, Ethemoğlu Ö. Epilepsinin epidemiyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.4-7.

41. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editör- ler. Epilepsi. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tip Kitabevleri; 2008.p. 65-73.

42. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. Eur J Paediatr Neurol. 2006;10(3):107-13.

43. Balestrini S, ArzimanoglouA, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, Walker MC. The aetiologies of epilepsy. Epileptic Disorders 2021; 23: 1-16.

44. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county: a population based study. Epilepsia 2015; 56: 699–706.

45. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epi- demiology of the epilepsies. Hand Clin Neu- rol. 2012;107:113-33.

46. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. Epilepsia. 1996; 14-27. .

47. Malik MA, Hamid MH, Ahmed TM, Ali Q. "Predictors of intractable childhood epilepsy." J Coll Physicians Surg Pak 18.3 (2008): 158-162.

48. Fray S, Ben Ali N, Kchaou M, Chebbi S, Belal S. Les critères prédictifs d’une épilepsie pharmacorésistante chez l’enfant. Revue Neurologique 2015; 171:730–735. .

49. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. Pediatric neurology 2003; 29: 46-52.

50. Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. Seizure 2012; 21; 266-272.

51. Chawl S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. Pediatric neurology 2002; 27:186-191.

52. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. Epilepsia 1993; 34: 930-936.

53. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. Epilepsia 1996; 37: 24-30.

54. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. Seizure 2009; 18: 412–416. .

55. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, Gilli G, Tole MR, Paolino E, Iezzi E. Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case–control study in Copparo, Italy. Acta neurologica scandinavica 1999; 99: 329-333.

56. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. Clinical Neurophysiology 1999; 110:1245-1251.

57. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. Epilepsia 2000; 41: 14-17.

58. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. Journal of child neurology 2005; 20:898-904.

59. Huang L, Li S, He D, Bao W, Li L. "A predictive risk model for medical intractability in epilepsy." Epilepsy & Behavior 2014; 37: 282-286. .

60. Saygi S, Erol İ, Alehan F. "Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood." Turkish journal of medical sciences 2014; 44: 490-495.

61. Kanmaz S. Tekgül H. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi başlangıçlı elektroklinik sendromlar. Kumandaş S. Canpolat M, edi törler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri: 2020, p.56-63.

62. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. Epilepsia 1999; 40: 1708–14.

63. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014; 55: 475-482.