



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Nöroloji Bilim Dalı

ÇOCUKLARDA DİRENÇLİ EPİLEPSİ GELİŞİMİNİ BELİRLEYEN
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra ÖNAL

Ankara
2017



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Nöroloji Bilim Dalı

ÇOCUKLARDA DİRENÇLİ EPİLEPSİ GELİŞİMİNİ BELİRLEYEN
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra ÖNAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Taner SEZER

Ankara
2017

TEŞEKKÜR

Sağladığı imkânlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucusu sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, uzmanlık eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, uzman doktor olarak yetişmemde çok emeği olan saygıdeğer hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra Baskın'a; ihtisas sürem içerisinde bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen, bana örnek bir kişi olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Taner Sezer'e; çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma, asistanlık süresince kader ortaklığı yaptığımız, birlikte çalışmaktan zevk aldığım, dostluklarıyla asistanlık sürecini kolaylaştıran doktor arkadaşlarıma; bana yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire ve personele; tez hazırlama süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Alhan'a ve kayınbiraderden öte kardeşim Yrd. Doç. Dr. Nezh Önal'a; teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim anneme, babama, abime; üniversite ve ihtisas süresince her zaman desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen sevgili eşime, sonsuz teşekkürler...

Son olarak 27 Nisan 2017'de ailemize katılan biricik oğlumuz Mustafa Kaan iyi ki doğdun, iyi ki varsın, hayatımızı güzelleştirdiğin için sana da teşekkürler...

Dr.Esra ÖNAL

Ankara 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLOLAR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Tanımlar.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Epileptik Nöbetlerin Sınıflaması.....	7
2.4.1. Parsiyel (Lokal/Fokal) Nöbetler.....	11
2.4.2. Jeneralize Nöbetler.....	15
2.4.3. Lokalizasyona Göre Nöbetlerin Özellikleri.....	18
2.5. Epilepsi Sendromları.....	19
2.6. Dirençli Epilepsi.....	23
2.7. Epilepsi Tedavisi.....	25
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. Çalışma Grubu.....	27
3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	27
3.3. Tanımlar.....	27
3.4. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler.....	28
3.5. Veri Analizi.....	28
3.6. İstatistik.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

AEİ: Antiepileptik İlaç

CS: Sezaryen

DRPLA: Dentatorubropallidoluysian Atrophy

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EEG: Elektroensefalografi

ESES: Yavaş Uykuda Elektriksel Status Epileptikus

GA: Güven Aralığı

GABA: Gama-aminobütirik asit

GTK: Generalize Tonik Klonik

HIEP: Hipoksik İskemik Ensefalopati

Hz: Hertz

ILAE: The International League Against Epilepsy -Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

JME: Juvenil Miyoklonik Epilepsi

KKH: Konjenital Kalp Hastalığı

LGS: Lennox-Gestaut Sendromu

MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu

MERRF: Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fiber

M.Ö: Milattan Önce

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NSVYD: Normal Spontan Vajinal Yolla Doğum

OR: Odds Ratio -Odds Oranı

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PME: Progresif miyoklonik epilepsiler

SMO: Standardize Mortalite Oranı

SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography

SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy-Epilepside Ani Beklenmeyen Ölüm

WHO: World Health Organisation

TABLolar

Tablo 1.Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILAE) Sınıflaması	8
Tablo 2.Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması	9
Tablo 3.Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Dirençliliğin Nedenleri.....	25
Tablo 4. Yaş Ortalaması	30
Tablo 5. Cinsiyete Göre Dağılımı.....	30
Tablo 6. Doğum Şekline Göre Dağılımı.....	31
Tablo 7. Gebelik Haftasına Göre Term Ve Preterm Olarak Dağılımı	31
Tablo 8.Perinatal Dönem Hikâyelerine Göre Dağılımı.....	32
Tablo 9.Postnatal Dönem Hikâyelerine Göre Dağılımı	32
Tablo 10. Yenidoğan Döneminde Nöbeti Olup Olmamasına Göre Dağılımı	33
Tablo 11. Status Epileptikus Öyküsü Olup Olmamasına Göre Dağılımı.....	33
Tablo 12. Febril Nöbet Öyküsü Olup Olmamasına Göre Dağılımı	34
Tablo 13. Fizik Muayenede Mikrosefali Olup Olmamasına Göre Dağılımı	34
Tablo 14. Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü Olup Olmamasına Göre Dağılımı.....	35
Tablo 15. Muayenede Mental Gerilik Olup Olmamasına Göre Dağılımı	35
Tablo 16. Nörolojik Muayenede Motor Gerilik Olup Olmamasına Göre Dağılımı	36
Tablo 17. Anne-Baba Arasında Akrabalık Olup Olmamasına Göre Dağılımı.....	36
Tablo 18. Ailede Epilepsi Hikâyesi Olup Olmamasına Göre Dağılımı.....	37
Tablo 19. İlk Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı.....	37
Tablo 20. İlk Nöbetlerinin Alt Tiplere Göre Dağılımı	38
Tablo 21. Epilepsi Tiplerine Göre Dağılımı	39
Tablo 22. Epileptik Sendrom Olup Olmamasına Göre Dağılımı.....	39
Tablo 23. Nöbet Başlangıç Yaş Ortalamaları	40
Tablo 24. Nöbet Başlangıç Yaşlarına Göre Gruplandırılarak Dağılımı	40
Tablo 25. Başlangıç Nöbet Sıklığının Ortalaması.....	41
Tablo 26.Takiplerde Nöbet Sıklığının Ortalaması	41
Tablo 27. Kullanmakta Oldukları İlaç Sayılarına Göre Dağılımı	42
Tablo 28. İlk Başlanan İlaçlara Göre Dağılımı.....	43
Tablo 29. MRG Bulgularına Göre Dağılımı	44
Tablo 30. Başvuru EEG Bulgularına Göre Dağılımı	45
Tablo 31. Takiplerdeki EEG Bulgularına Göre Dağılımı.....	46
Tablo 32. Kontrol ve Dirençli Epilepsi Hasta Gruplarının Tek Değişkenli Analiz Odds Oranları.....	48
Tablo 33. Kontrol ve Dirençli Epilepsi Hasta Gruplarının Çok Değişkenli Analiz Odds Oranları.....	49

ÖZET

Çocuklarda Dirençli Epilepsi Gelişimini Belirleyen Faktörler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2017

Amaç: Dirençli epilepsi gelişme riski yüksek olan çocuk hastaların erken belirlenmesi, hastaların ve ailelerinin hazırlanması, seçilmiş hastalarda çoklu antiepileptik ilaç (AEİ) tedavilerinin uygulanması ve epilepsi cerrahisi açısından erken dönemde değerlendirilmesi açısından faydalı olacaktır. Biz bu çalışmada, dirençli epilepsi tanısıyla izlenen hasta grubumuzda dirençliliği belirleyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Ankara polikliniğinde 2008-2016 yılları arasında, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin kriterlerine göre dirençli epilepsi tanısı alan, yaşları 1-17 arasında olan 100 çocuk hasta ve aynı bölümde epilepsi tanısıyla takipli, nöbetleri ilaç tedavisi ile kontrol altında olan, yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklere sahip 200 çocuk hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosya bilgilerinden, demografik özellikleri perinatal ve postnatal hikâyeleri / komplikasyonları, aile hikâyeleri, epilepsi özellikleri, nörolojik muayene, EEG ve nörogörüntüleme bulguları ve tedavi verileri değerlendirildi.

Bulgular: Dirençli epilepsi ve kontrol grubundaki hastalarda yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. Dirençli epilepsi gelişimi için risk faktörleri; status epileptikus öyküsü varlığı ($p<0,001$), psikiyatrik bozukluk ($p=0,05$), mental gerilik ($p<0,001$), motor gerilik ($p<0,001$) olması, ilk nöbetin jeneralize tipte olması ($p<0,005$), semptomatik epilepsi varlığı ($p<0,001$), nöbet başlangıç yaşının iki yaşın altında olması ($p<0,01$), başlangıçta ve takiplerde daha sık nöbet olması ($p<0,001$), manyetik rezonans görüntülemeye anormal bulgular olması ($p<0,001$) ve takiplerdeki EEG bulgularının fokal tipte olması ($p<0,001$) olarak saptandı. Bu faktörler lojistik regresyon analiziyle tekrar değerlendirildiğinde mental gerilik (OR=5,392, %95 GA: 2,251-11,533, $p=0,000$), motor gerilik (OR=4,028, %95 GA: 1,734-9,359, $p=0,001$) ve ilk nöbet tipinin jeneralize tipte olması (OR=2,483, %95 GA: 1,271-4,853, $p=0,008$) bağımsız risk faktörü olarak belirlendi.

Sonuç: Çocuklarda dirençli epilepsi gelişimi bu risk faktörlerini araştırarak öngörülebilir. Dirençli epilepsi gelişebilecek hastalarda yeni AEİ denenebilir ve ketojenik diyet, cerrahi girişim gibi tedavi yöntemleri için hasta erkenden hazırlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, dirençli epilepsi, risk faktörü

ABSTRACT

Factors Determining Development of Resistant Epilepsy in Children Baskent University Faculty of Medicine Pediatrics Department Thesis, 2017

Purpose: Early detection of childhood patients with a high risk of developing resistant epilepsy will be beneficial in the early evaluation of patients and their families in terms of the application of multiple antiepileptic drug (AED) therapies and epilepsy surgery in selected patients. In this study, we aimed to investigate the determinants of resistance in our patient group who were diagnosed with resistant epilepsy.

Material and Method: In the Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Neurology polyclinic, 100 pediatric patients between the ages of 1-17 who are diagnosed with resistant epilepsy according to the criteria of International Association for the Combat of Epilepsy, between 2008-2016 and 200 pediatric patients with epileptic seizures controlled by drug therapy, who have the same age and gender characteristics were included in the study. Perinatal and postnatal histories / complications, family history, epileptic characteristics, neurologic examination, EEG and neuroimaging findings and treatment data were evaluated from the patient's file information.

Results: There was no difference in age and gender in patients with resistant epilepsy and control group. Risk factors for development of resistant epilepsy are; presence of status epilepticus story ($p < 0,001$), psychiatric disorder ($p = 0,05$), mental retardation ($p < 0,001$), motor retardation ($p < 0,001$), generalized type of epileptic seizure in first seizure ($p < 0,005$), symptomatic epilepsy ($p < 0,001$), presence of seizure onset below two years of age ($p < 0,01$), frequent seizures at baseline and follow-up ($p < 0,001$), abnormal findings in magnetic resonance imaging ($p < 0,001$) and EEG findings with focal type ($p < 0,001$). When these factors were reevaluated by logistic regression analysis, mental retardation (OR=5,392, 95% GA: 2,251-11,533, $p = 0,000$), motor retardation (OR=4,028, 95% GA: 1,734-9,359, $p = 0,001$) generalized type of epileptic seizure in first seizure (OR=2,483, 95% CI: 1,271-4,853, $p = 0,008$) were identified as independent risk factors.

Conclusion: The development of resistant epilepsy in children may be predicted by investigating these risk factors. New AED can be tried in patients with resistant epilepsy and the patient can be prepared early for treatment methods such as ketogenic diet, surgical intervention.

Key words: Child, resistant epilepsy, risk factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet, bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı deşarjı sonucu ortaya çıkan bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani başlayan, kısa süreli ve geçici stereotipik değişiklik durumudur (1,2). Nöbet çocukluk çağının en sık karşılaşılan ve aileleri en çok korkutan nörolojik bozukluklarından. Yaşamı boyunca bir kişinin nöbet geçirme olasılığı %9, epilepsi tanısı alma olasılığı ise %3 iken toplumdaki epilepsi prevalansı %1 olarak bulunmuştur (3).

Epilepsi, kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur (4).

Epilepsi, çocukluk çağında tedaviye iyi cevap veren bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte, epilepsiye yol açabilen nedenlerden bağımsız olarak geçirilen nöbetlerin, subklinik deşarjların ve uzun süreli antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımının gelişmekte olan çocuk beyni üzerine etkileri halen tam olarak anlaşılammıştır. Epilepsi hastalarında davranış ve psikiyatrik sorunların varlığı sıklıkla ortaya konulmuştur (5-10).

Çocukluk çağında epilepsi tanısı alıp erişkin dönemde nöbetsiz olan kişilerin uzun dönem takiplerinde, eğitim seviyelerinin, iş bulma hatta evlenme ve çocuk sahibi olma oranlarının hiç nöbet geçirmemiş bireylere göre belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur (5). Travma ve mortalite oranları da epilepsili çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir (11-17). Özellikle beraberinde başka bir nörolojik problemi olan hastalarda mortalite ve morbiditenin belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (18).

Epilepsi tedavisinin amacı hastanın nöbetsiz olmasıdır. Bu amaçla 1912'de kullanıma girmiş ilk antiepileptik ilaç olan fenobarbitalden bu yana etkili, güvenilir, yan etkisi az farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri araştırılmış olup, özellikle son 30 yılda yeni tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Yeni antiepileptik ilaçlar yan etkilerinin azlığı ve nöronal fonksiyonları daha az etkilemeleri gibi özellikleriyle öne çıkmaktadır (7,19).

Günümüzde antiepileptik ilaçlardaki gelişmelere rağmen, tedavinin uzun sürmesi, yakın takip, bazı ilaçların düzenli kan tetkikleri gerektirmeleri ve ilaçların yan etkileri önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda görüntüleme teknolojisindeki (MRG-Manyetik Rezonans Görüntüleme, SPECT-Single Photon Emission Computerized Tomography, PET-Pozitron Emisyon Tomografi), elektrofizyolojideki ve cerrahi

tekniklerdeki gelişmelerle birlikte epilepside cerrahi seçilmiş hastalarda iyi bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen seçilmiş olgularda cerrahi tedavi ile nöbetlerin kontrol altına alınma oranı %50-80 olarak bulunmuştur (20-28).

Epilepsi tedavisindeki tüm bu gelişmelere ve etkili tedaviye rağmen, hastaların medikal tedaviye yanıt oranı %80-90'dır. Hastaların %10-20'sinde ise uygun antiepileptik ilaçlar yeterli dozda ve sürede kullanılmasına rağmen tedaviye yanıt alınmaz. Bu olgular dirençli epilepsi olarak tanımlanır ve epilepsiye bağlı ciddi morbidite ve mortalitenin geliştiği hasta grubunu oluşturur. Bu hastalarda epilepsinin kişisel ve sosyal gelişim üzerine olan etkilerinin yanında AEİ'lere bağlı yan etkiler, hastaneye başvuru, yatış ve status epileptikus oranları da belirgin derecede yüksektir (29,30).

Literatürde yetişkin dirençli epilepsili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada çok sayıda nöbetin varlığı, genellikle hastalığın kötü seyri ile birlikte olduğu ve ilaç direnci gelişim riski yüksekliği ile birlikte olduğu gösterilmiştir (31). Yetişkin hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada da direnç gelişiminde ailede epilepsi varlığı, febril nöbet öyküsü, travmatik beyin hasarı ve başlıca depresyon olmak üzere eşlik eden psikiyatrik bozuklukların dirençli epilepsi gelişim riskini artırdığı gösterilmiştir (32). Çocuklarda yapılan değişik çalışmalarda dirençli epilepsi için risk faktörleri ilk nöbetin bir yaşından önce başlaması (29,33-37), birden fazla nöbet tipi birlikteliği (38,39), semptomatik epilepsi (33,37,40), mental retardasyon (41), nöromotor gelişim geriliği ve nörolojik defisit bulunması (37), yenidoğan döneminde nöbet öyküsü (40,42), ailede nöbet öyküsü (43), başvuru sırasında EEG anormalliyi olması (42), status epileptikus hikâyesi (36,40), başvuru sırasında MRG bulgularında patoloji saptanması (33,35) olarak bulunmuştur.

Yeni epilepsi tanısı alan hastalarda medikal tedaviye direnci gösteren özelliklerle ilgili veriler halen yetersizdir. Dirençli epilepsi gelişme riski yüksek olan hastaların erken belirlenmesi, hastaların ve ailelerinin hazırlanması, seçilmiş hastalarda çoklu AEİ tedavilerinin uygulanması ve epilepsi cerrahisi açısından erken dönemde değerlendirilmesi açısından faydalı olacaktır (29).

Biz bu çalışmada, literatürde yapılmış diğer çalışmalara ek olarak, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Ankara Polikliniği'nde dirençli epilepsi tanısıyla izlenen hasta grubumuzda dirençliliği belirleyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Epilepsi, Yunanca “ēpilambánein” kelimesinden türetilmiştir. Bu kelimenin anlamı “tutukluk yapmak” demektir. Epilepsi hakkındaki en eski bilgi M.Ö.1067’de Akat’lar tarafından yazılan Sakikku metninde kaydedilmiştir (44). Günümüzde kullandığımız “sara” kelimesi ise Arapça kökenlidir ve “yere serme” anlamına gelmektedir. Türklerin tarihinde epilepsiyi tanımlayan ilk sözcük Kaşgarlı Mahmud’un yazdığı “Divanü Lüğat-it Türk”te sara karşılığı kullanılan “talğan” kelimesidir. İngiliz hekimi J.Hughlings Jackson’un çalışmalarıyla epilepside çağdaş fizyopatolojik gelişme düzeyine ulaşmada en önemli adım atılmıştır. Jackson,1873 yılında “Epilepsiler ikinci kategoriden fonksiyonel değişikliklerdir ve beynin gri maddesinin ani, aşırı ve hızlı deşarjıdır” şeklinde fokal epilepsiyi tanımlamıştır (45). İlk epilepsi cerrahisi 1886’da İngiliz Nöroşirürjiyen Victor Horsley tarafından, çökme kırığına bağlı fokal motor nöbetleri olan bir hastada başarıyla uygulanmıştır (46).

Epilepsi, ilk çağlardan bu yana bilinen bir hastalıktır. M.Ö.460 yılında doğan Hipokrat epilepsi ile ilgili ilk monograf olan “On the sacred disease” (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında ilk kez hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiyeye “mal caduque” adını vermiştir (47,48).

2.2. Tanımlar

Epilepsi, farklı nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan epizodik serebral disfonksiyondur. Epileptik atak bir hastalık olmayıp, farklı etkenlere bağlı gelişen bir semptomdur. Olayın başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre klinik ve elektriksel bulgular farklılık gösterir. Nöbet sırasında görülebilen bilinç kaybı, anormal duysal veya motor aktivite (tonik veya klonik kasılma), vejetatif ve entellektüel davranışta fonksiyon bozukluğu, tekrarlayıcı nitelikte ise "epilepsi" terimi kullanılır (49).

Epileptik sendrom tanımı ise nöbet tipleri, etiyoloji, EEG bulguları, nörolojik durumu, prognozu ve bazen spesifik antiepileptik ilaçlara cevabı uygunluk gösteren klinik durumları tanımlamak için kullanılır. Bu kavram etiyolojik bir benzerliği gerektirmez.

Epilepsinin tanımlaması ve klasifikasyonu zorluklarla doludur. Epilepsi gibi tek bir terim nöbetin oluşumunu, klinik spektrumu ve sayısız paternleri açıklamaya yeterli

değildir. Bu güçlükler epilepsinin bir "hep ya da hiç" fenomeni olmadığını göstermektedir (49,50).

Dirençli epilepsi, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE-The International League Against Epilepsy)'nin 2010 yılında revize edilmiş tanımına göre "monoterapi veya kombinasyon olarak uygun şekilde seçilmiş ve tolere edilebilen iki antiepileptik ilaçla tedaviye rağmen nöbetsizlik halini sürdürmedeki başarısızlık" olarak tanımlanmıştır (51). Çocuklarda dirençli epilepsili grup, tüm epilepsilerin %6-14'ünü oluşturmaktadır (52).

Epilepsi patofizyolojisi:

Beyin, milyarlarca nörondan oluşan karmaşık bir yapıdır. Beyindeki nöronal ağda eksitator ve inhibitör özellik taşıyan mekanizmalar dengeli olarak çalışmaktadır. Nöbet durumunda eksitator ve inhibitör güçlerin dengesi eksitasyon lehine bozulmaktadır. Bu duruma eksitator yapıların artmış deşarji sonucunda baskın hale gelmesi yol açabileceği gibi inhibitör deşarjların etkisinin azalması da neden olabilmektedir. Sonuçta ani olarak hipereksitabilite ortaya çıkmaktadır ve bu eksitasyon hipersenkron şeklinde sürmektedir. Beyindeki temel inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asit (GABA)'tir. Beyindeki ana eksitator nörotransmitter ise glutamat'tır. Çeşitli reseptörler aracılığıyla etki eden bu nörotransmitterleri salgılayan nöronlardan başlayarak, etki ettikleri reseptörler ve reseptör aktivasyonu sonrasında hücre zarında ve içinde meydana gelen ve çeşitli proteinlerin aracılık ettiği olaylara kadar birçok noktada defekt bulunabilmektedir. Sonuç olarak defektif GABAerjik mekanizma inhibisyonun azalmasına; artmış glutamaterjik mekanizmalar ise eksitasyonun artmasına neden olarak dengenin eksitasyon lehine bozulmasına yol açmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir (53,54).

2.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar hastalıkların görülme sıklığı, bölgesel farklılıkları, risk faktörleri, etiyolojileri, ilişkili mortaliteleri ve doğal süreçleri hakkında bilgi sağlar. Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü gösterir (55).

ILAE epidemiyoloji komisyonu epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere ortak bir terminoloji oluşturmuştur (56). Bu terminolojiye göre epilepsi, tetikleyen bir olay olmaksızın ortaya çıkan tekrarlayıcı (2 veya daha fazla) epileptik nöbetlerle nitelenen bir durumdur (57,58). Bu tanıma göre 24 saat içindeki çoklu nöbetler ve epilepsi statusu tek

bir olay olarak kabul edilmektedir. Febril nöbetler veya yenidoğan nöbetleri bu tanımın dışında kalmaktadır.

Epilepsi insidansı yaşla değişir. Epilepsili yeni olguların %30'u çocukluk ve adölesan çağındadır (59-62). En yüksek insidans postnatal birinci haftada pik yapmak üzere bir yaş altı çocuklarda görülmektedir (100-233/100.000). Bunu izleyerek erken çocuklukta 60/100.000'e düşmekte, adölesan ve erişkinde 30-40/100.000'de plato oluşturmakta ve 65 yaş üstü popülasyonda 100-170/100.000'e yükselmektedir (63).

Epilepsi prevalansı tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi yaşla birlikte artar. 7 yaşında 2-3/1.000 iken, 14 veya 15 yaşında 4-6/1.000'dir (55,63). Dünya Sağlık örgütünün (DSÖ, WHO-World Health Organisation) gerçekleştirdiği prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18,5/1.000 olduğu hesaplanmaktadır (64). Prevalans oranları erkeklerde daha yüksek olma eğilimindedir (erkek / kız: 1,2-1,5) (63).

İnsidans ve prevalans değerlerinin ortalaması alındığında Avrupa'da yaklaşık 900.000 aktif epilepsi olgusu olduğu tahmin edilmektedir (4,5-5/1.000 prevalans ve yılda 130.000 yeni olgu ile insidans 70/100.000). Amerika'da ise bu oranlar sırasıyla 1,4 milyon aktif epilepsi olgusu ve yılda 210.000 yeni olgu olarak verilmektedir (65).

Ülkemizde Eskişehir ilinde yetişkinlerde yapılan insidans çalışmasında dünya 2000 yılı standart nüfusuna göre düzeltilmiş insidans hızı erkeklerde 34,44/100.000, kadınlarda 42,79/100.000, genelde 38,07/100.000 olarak bulunmuştur (66).

Ülkemizde çocuklardaki epilepsi ile ilgili değişik bölgelerde gerçekleştirilmiş, metodolojik ve terminolojik farklılıklar olan prevalans çalışmaları mevcuttur. İstanbul, Ankara, İzmir, Sivas ve Bursa'da çoğunlukla sınırlı nüfus üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmalarda prevalans değerleri 5,6-10,2/1.000 arasında değişmektedir (55,67-72).

Türkiye'nin tamamını kapsayan kesitsel bir çalışmada 0-16 yaş grubunda epilepsi prevalansı 8/1.000 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada epilepsi tanısı alan çocuklarda erkek/kız oranı 1,4 olarak saptanmıştır (3). Ankara'da yapılan başka bir çalışmada çocuklarda epilepsi yaygınlık oranı 1.000'de 8,8 olarak saptanmıştır (69). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından 1995 yılında yapılan 559 çocuk hastanın alındığı çocuklarda nörolojik hastalıkların prevalansının araştırıldığı çalışmada epilepsi prevalansı 9/1.000 olarak bulunmuştur (73). İzmir'de yapılan çalışmada epilepsi yaygınlık oranı 1.000'de 11,2 olarak saptanmıştır (67). İstanbul, Sivas, Ankara, İzmir, Trabzon ve Bursa'da çoğunlukla sınırlı nüfus üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmalarda prevalans değerleri 5,6-16,7/1.000 arasında değişmektedir (67-72,74).

Sınırlı sayıda yapılmış epidemiyolojik çalışmada epilepsi prevalansı ile sosyal faktörlerin bağlantısı gösterilmiştir. Sosyoekonomik faktörlerle epilepsi insidansı arasındaki ilişki ise hala tam olarak anlaşılammıştır (75). Düşük eğitim durumu, işsizlik, düşük gelir gibi sosyal ve ekonomik olumsuzluklarla epilepsi arasında bağlantı bulunmaktadır (76,77). Bu bağlamda sosyal ve ekonomik açıdan yeterli seviyede olmayan aile ve ülkelerde epilepsi sıklığının daha fazla ortaya çıkabileceği hipotezi öne sürülebilir (78).

Serdaroğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş, yaşanan yer, doğum şekli, doğum yeri, sosyal ve ekonomik durumun epilepsi gelişiminde ciddi etkiye sahip olmadığı buna karşılık erkek cinsiyetin, zamanından önce ve zamanından sonra doğum öyküsünün çocuklarda epilepsi riskini arttırdığı tespit edilmiştir (3).

Popülasyon bazlı çok sayıda çalışmada epilepsi ile ilgili spesifik etiyolojik risk faktörleri tanımlanmakla birlikte vakaların %70'inde herhangi bir sebep bulunamamıştır (79,80).

Epilepsi ile ilgili risk faktörleri epilepsi gelişim sıklığıyla ilişkili olup, yaşamın ileri dönemlerinde görülen epilepsi ile çocukluk çağı epilepsilerinin risk faktörleri arasında farklılık mevcuttur (81).

Çocukluk çağı epilepsi risk faktörleri arasında kafa travması (82,83), perinatal hipoksi (84,85), konjenital yapısal bozukluklar, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu (86,87) ve komplike febril konvülsiyonlar (88,89) sayılabilir. Komplike febril konvülsiyon geçiren çocukların yaklaşık %3'ünde ileri dönemde epilepsi geliştiği bilinmektedir (90). Genetik faktörlerin katkısı epilepsi etiyolojisinde son zamanlarda çok daha iyi anlaşılmmıştır (91). Ülkemizde sık görülen akraba evliliği, epilepsi dâhil monogenik resesif hastalıkların insidansında artışa neden olmaktadır (92).

Epilepsinin mortalite hızını arttırdığı düşünülmektedir (93,94). Standardize mortalite oranı (SMO) epilepsili popülasyondaki ölüm sayısının referans popülasyondaki ölüm sayısına oranı olup, genel popülasyona göre iki veya üç kat daha fazladır (93,94). Bu artış büyük ölçüde epilepsiden çok altta yatan hastalığa bağlı olup, daha az sıklıkla da epilepside ani beklenmeyen ölüm (Sudden Unexpected Death in Epilepsy-SUDEP) ile ilişkilendirilmektedir. SUDEP'in genel olarak jeneralize tonik-klonik nöbetlerle ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülür. SUDEP insidansı değişkendir ve yıllık 1/1.000'in altındadır. Çocuklarda SUDEP daha nadirdir (yıllık 1-2/10.000) (95,96).

Öte yandan çocuklarda SMO yetişkinde olduğundan yaklaşık altı kat fazladır. Ancak fonksiyonel nörolojik bozukluğa bağlı nörolojik hastalığı bulunmayan çocuklarda

epilepsi ile ilişkili ölüm nadirdir. Sonuç olarak, epilepsili normal çocuklar genel popülasyona göre artmış bir ölüm riski taşımamaktadırlar (96).

2.4. Epileptik Nöbetlerin Sınıflaması

Epileptik nöbetler ve sendromların sınıflandırılması tedavi için uygun antiepileptik ilaç seçimi, hastalık prognozunun belirlenmesi, hastalık hakkındaki verilerin toplanması ve karşılaştırılmasında önemlidir. Günümüzde video EEG ve gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bilgilerle birlikte sınıflama çalışmaları (ILAE) tarafından sürdürülmektedir (2).

Epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırması ILAE tarafından 1969 yılında yapılmıştır. ILAE'nın 1969 sınıflaması altı kriteri esas alır. Bunlar; nöbetin klinik tipi, EEG'nin interiktal ve iktal özellikleri, anatomik durum, etiyoloji ve yaştır. ILAE sınıflandırması 1981 yılında yeniden düzenlenmiştir ve halen bazı anlaşmazlıklar olmakla birlikte günümüzde halen bu sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 1) (97). Bu sınıflandırmada bir önceki sınıflamadan farklı olarak klinik nöbet tipi, iktal ve interiktal EEG bulguları kriter olarak alınmıştır. Parsiyel nöbetlerin basit ve kompleks olarak ayrımı bilinç bozulması esasına dayandırılmıştır. Burada bilinçli olma durumu, hastanın uyanıklılık ve/veya çevresel uyaranlara cevap verebilme derecesi olarak tanımlanmaktadır (58,98).

Tablo 1. Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILAE) Sınıflaması

I. Parsiyel (Fokal) Nöbetler

A. Basit Parsiyel Nöbetler (Bilinç bozukluğu yoktur)

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

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Bilinç bulanıklığı vardır)

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

C. Sekonder Generalize Olan Parsiyel Nöbetler

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

II. Generalize Nöbetler (Konvülsif veya Nonkonvülsif)

A. Tonik nöbetler

B. Klonik nöbetler

C. Tonik-klonik nöbetler

D. Myoklonik nöbetler

E. Atonik nöbetler

F. Absans nöbetler

III. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

Son yıllarda epilepsi sınıflandırmasından ziyade epileptik sendromları tanımlayacak bir tablo yapmak için çalışmalar yapılmaktadır. ILAE, 1989 yılında epileptik sendromları bir arada toplayan uluslararası epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması oluşturmuştur (Tablo 2) (97). Epileptik sendromlar, bir arada oluşan belirtiler ve semptomlar topluluğudur. Bu bulgu ve semptomlar nöbetin tipi, tekrarlama sıklığını, nörolojik bulguları ve nöroradyolojik özelliklerini içerir. Bir sendromun birden çok nedeni ve değişik sonuçları olabilir. Bazı epileptik sendromlar ortak klinik EEG bulgularını içermekle kalmaz ortak seyir de gösterebilir (58,98).

Tablo 2.Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması

Bebeklik ve Çocukluk Çağının İdiyopatik Fokal Epileptik Sendromları

Bening infantil nöbetler

Santro-temporal dikenlerle giden bening çocukluk çağı epilepsisi

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

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

Ailesel Fokal Epilepsiler

Selim ailesel yenidoğan nöbetleri

Selim ailesel süt çocuğu nöbetleri

Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi

Ailesel temporal lob epilepsisi

Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi

Semptomatik Fokal Epilepsiler

Limbik epilepsiler

Hipokampal skleroz ile giden mezial temporal lob epilepsisi

Özgül etiyojilere bağlı mezial temporal lob epilepsisi

Neokortikal epilepsiler

Rasmussen sendromu

Hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu

Bebeklik döneminin yer değiştiren parsiyel nöbetleri

İdiyopatik Generalize Epilepsiler

Bebeklik döneminin selim miyoklonik epilepsisi

Miyoklonik absanslarla giden epilepsi

Miyoklonik-astatik nöbetlerle giden epilepsi

Çocukluk çağı absans epilepsisi

Çeşitli fenotiplerin görülebildiği idiyopatik generalize epilepsiler

Juvenil absans epilepsi

Juvenil miyoklonik epilepsi

Yalnızca jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi

Febril nöbet artı jeneralize epilepsiler

Refleks Epilepsiler

İdiyopatik ışığa duyarlı oksipital lob epilepsisi

Diğer görsel duyarlı epilepsiler

Primer okuma epilepsisi

İrkilme epilepsisi

Epileptik Ensefalopatiler

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

İlerleyici Miyoklonik Epilepsiler

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

Epilepsi Tanısını Gerektirmeyen Epileptik Nöbetler İle Giden Durumlar

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

Epileptik nöbetler jeneralize ve fokal olmak üzere iki temel gruba ayrılmıştır (29). Parsiyel veya fokal nöbetler çoğunlukla tek bir serebral hemisferdeki sınırlı sayıda nöronun aktivasyonu ile başlar sonrasında ya lokalize kalır ya da beyin boyunca yayılır (jeneralizasyon). Jeneralize nöbetler ise her iki serebral hemisferde birden nöron aktivasyonu ile başlayarak başlangıçtan itibaren yaygın olarak seyrederek (99,100).

Sınıflamadaki “semptomatik” terimi, nedeni bilinen anlamında kullanılmıştır. Kriptojenetik terimi ise olayın nedeninin bilinmediğini fakat semptomatik olma olasılığının olabileceğini belirtir. Tüm çabalara rağmen bugüne kadar hiçbir sınıflama yeterince tatmin edici olmamıştır. Ancak hastalardaki nöbet tipinin tespit edilmesi tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Parsiyel başlangıçlı nöbetler, beraberinde

jeneralize nöbetler olsun olmasın en sık görülen nöbet tipidir ve hastaların %60'ında görülür (101). Bunun yanında parsiyel epilepsinin prognozu jeneralize epilepsiden daha kötüdür (100,101).

NÖBETLERİN SINIFLANMASI

2.4.1. Parsiyel (Lokal/Fokal) Nöbetler

Bir serebral hemisferin lokal bir bölgesindeki nöronların elektriksel deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve elektroensefalografik bulgusu anatomik lokalizasyonla ilgili olan nöbetlerdir. Nöbet sırasında bilinç değişikliği olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Bilinç değişikliği olmazsa basit parsiyel nöbet, bilinç değişikliği olursa kompleks parsiyel nöbet olarak sınıflandırılır. Parsiyel bir nöbet yayılmadan sonlanabilir, korteksin diğer bölgelerine yayılabilir veya elektriksel boşalmaları yaygınlaşarak jeneralize nöbete dönüşebilir. Parsiyel nöbetler, jeneralize nöbete dönüşürse tam bilinç kaybı olur (102,103).

2.4.1.1. Basit Parsiyel Nöbetler:

1. Motor semptomlu nöbetler:

a) Fokal motor nöbetler: Motor alandaki elektriksel deşarjın başladığı yere göre, vücudun herhangi bir bölgesinden başlayabilirler. Sıklıkla bir yüz yarısından, ağız kenarından, bir elden özellikle de başparmaktan başlar. İstemsiz kasılmalar, sıçramalar (sıklıkla klonik kasılma) şeklindedir. Lokalize kalabileceği gibi bir sırayı takip ederek de yayılabilir. Bu duruma "Jacksonien march" denir. Bazen vücudun yarısına yayılabilir. Nöbetler genellikle birkaç dakika sürer. Uzun süren nöbetlerden sonra, tutulan ekstremitede, dakikalar nadiren saatler süren kuvvet azlığı olabilir. Buna "Todd paralizi" denir (104-106).

b) Versif nöbetler: Baş ve gözlerin bir tarafa (genellikle deşarjın karşı tarafına) dönmesi ile karakterize nöbetlerdir. Baş ve gözlerde klonik hareketler görülür (104-106).

c) Fonator nöbetler: Epileptik elektriksel deşarjlar konuşma merkezine yayılırsa, konuşmanın ani durması (speech arrest) veya vokalizasyon bozukluğu görülebilir (104-106).

d) Postural nöbetler: Genellikle ek motor alandan kaynaklanan nöbetlerde görülür. Baş ve gövdenin bir tarafa dönmesi, kaba postural hareketler şeklinde ortaya çıkar. Fokal motor nöbetin uzun süre devam etmesi haline "epilepsia parsiyalis continua" denir (104-106).

2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler:

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

Özel duysal nöbetlerden visüel (görsel) semptomlu olan nöbetler oksipital korteksten kaynaklanır. Primer veya assosiyasyon korteksinin tutuluşuna göre, farklı görsel semptomlar ortaya çıkabilir. Bu nöbetlerde tutulan korteksin karşı görme alanında parlayan ışık, şimşek çakması veya skotomlar en sık rastlanan semptomlardır. Manzara veya figuratif hallüsinasyonlar da oluşabilir. Ayrıca objeler olduğundan yakın veya uzakta, olduğundan büyük veya küçük görülebilir.

Odituar (işitsel) semptomlu nöbetler ise işitme korteksinden kaynaklanırlar. Bu nöbetler genellikle vızıltı, tıktırtı, çınlama şeklinde basit ses hallüsinasyonları ile seyredirler. Nadiren müzik şeklinde daha entegre hallüsinasyonlar da görülebilir.

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

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

Vertiginöz semptomlu nöbetlerde kısa süreli baş dönmesi atakları, boşlukta yüzüyormuş gibi olma duygusu şeklinde ataklar görülebilir. Bu tür nöbetlerde temporal operkulumdan kaynaklanarlarda subjektif yakınmalar hâkimdir.

Pariyetal operkulumdan kaynaklanarlarda ise subjektif semptomlara ek olarak, atak sırasında denge bozukluğu, sendeleme ve düşme de görülebilir (104-106).

3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler:

Otonom semptomlu nöbetler, hipotalamus, hipokampus, amigdala, insula ve orbitofrontal bölgeden kaynaklanan ve bulantı, kusma, terleme, taşikardi, bradikardi, pupil değişiklikleri, salivasyon, yüzde kızarma veya solukluk, lakrimasyon gibi semptomların gözlemlendiği nöbetlerdir (107).

4. Psişik semptomlu nöbetler

Bu nöbetler beynin yüksek fonksiyon bozukluğuna ait belirtiler ile gelen konvülziyonlardır. Psişik semptomlar daha çok bilinç bulanıklığı ile birlikte ve kompleks parsiyel epilepsilerde görülürler. Nadir olarak bilinç değişikliği olmadan da görülebilirler. Bu semptomlar şu şekillerde ortaya çıkabilirler:

- Disamnezik belirtiler; rüya hali (dreamy state), ilk kez gördüğü kişi veya çevreyi önceden görmüş gibi olma duygusu (deja vu) veya bildiğı kişi veya çevreyi ilk kez görüyor gibi olma hali (jamais vu), eski yaşadığı olayların film şeridi gibi gözünün önünden geçmesi gibi ilginç tablolar olabilir.
- Kognitif belirtiler; bir semptomdan ziyade epileptik kişilerin karakteri gibi belirerek yanılığa yol açabilir. Depersonalizasyon, dış dünyayı gerçek değilmiş gibi algılama olmasıdır.
- Affektif belirtiler; korku, öfke, endişe, şiddet duygularıdır. Çocuklarda geniş bir semptom tablosu olarak karşımıza çıkar. Bu tür davranışlar bazen otistik görünüm dahi kazanabilir.
- İllüzyonlar; makropsi, mikropsi veya makroakuzi, mikroakuzi şeklinde karşımıza çıkabilir. Böyle belirtiler cisimlerin büyüyüp küçülmesi, mesafenin uzayıp kısılması, cisimlerin eğrilmesi gibi yanılgılar kişiyi doktora getirebilir.
- Hallusinyasyonda; somatosensoryel, visuel, odituar, olfaktor, gustatuar gibi olmayan olaylar yaşanır, sesler ve müzik işitilir. Böyle belirtiler kişilerin eğitim durumunun önemi olabilir. Örneğin bir mühendisin rakamlar görmesi, müzisyenin müzik parçası işitmesi gibi (107).

2.4.1.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler:

Kompleks parsiyel nöbetleri basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özelliği, nöbet sırasında genellikle bilinç bulanıklığı şeklinde görülen bilinç değişikliği olmasıdır. Bilinç değişikliği nöbetin başlangıcında veya nöbet basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiyel nöbetlerde olduğu gibi ileri dönemde gelişebilir. Bu nöbetlerin çoğu temporal lob kaynaklıdır. Limbik sistemin yanısıra neokortikal yapıları da tutarlar. Elektriksel deşarjların karşı taraf hipokampusu yayılması ile birlikte bilinç kapanır. Kompleks parsiyel nöbetler daha seyrek olarak frontal lob kökenli olabilirler.

Klinik tablo çok farklı olabilir. İktal fenomen psişik, motor, otonomik ve sensoryel belirtilerle seyredebilir. Epileptik aktivite temporoooksipital bölgeden başlarsa visuel semptomlar, temporopariyetal bölgeden başlarsa somatik semptomlar, superior temporal

bölgeden başlarsa odituar semptomlar, girus unsinatustan başlarsa olfaktor semptomlar, insula veya periinsular bölgeden başlarsa gustatuar semptomlar, superior temporal (operkular) bölgeden başlarsa vertiginoz semptomlar ortaya çıkar. Epileptik aktivite hipokampus ve amigdaloid kompleksi içine alırsa agnozik ilüzyonlar (deja vu, jamais vu) ve rüya hali (dreamy state) tablosu görülür (108).

Sıklıkla bilinç bulanıklığı ile birlikte olan psikomotor otomatizma görülür. Otomatizma bilincin sislenmesi sırasında ortaya çıkan, az veya çok koordine istemsiz hareketlerdir. Otomatizmalar nöbet sırasında veya nöbetten sonra görülebilir ve genellikle bunları amnezi takip eder. Postural fonksiyonlar genellikle iyi korunmuştur, düşmeler enderdir. Otomatik hareketler sırasında hasta ayakta durmaya veya yürümeye devam edebilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin süresi 30 saniye ile birkaç dakika (genellikle bir dakikadan fazladır) arasında değişir (103).

El hareketleriyle birlikte olan otomatizmalar, kural olarak epileptik aktivite ile ipsilateral taraftadır. Ele geçen bir obje ile oynama, giyinme veya soyunma, amaçsız koşma, gülme (jelastik epilepsi) nisbeten sık rastlanan bazı otomatizma tipleridir. Adversif baş ve göz hareketleri ile distonik postür (epileptik aktivitenin karşı tarafında) sık görülen motor fenomenlerdir. Taşikardi, hipertansiyon, pupil dilatasyonu, salivasyon, yüzde kızarma veya solma gibi otonomik belirtiler de oldukça sık görülür (104,105).

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

Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler daha kısa sürelidir. Çabuk generalize olurlar. Ardı sıra nöbetler (küme şeklinde) daha sık görülür. Postiktal konfüzyon olmaz. Tonik veya postural motor belirtiler (yüzüstü dönme, bacaklarda pedal çevirme şeklinde hareketler) ve vokalizasyon (en çok öğürme şeklinde) sıktır. Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler, psikojenik nöbetlerle sıklıkla karışır. Uzun süreli video EEG monitorizasyonu ile ayırıcı tanı yapılması çok değerlidir. Otomatizma absans nöbetleri sırasında da görülebilir. Ancak absans nöbetleri ani başlangıçlı ve daha kısa

sürelidir (çoğu 20 saniyeden az). Absans nöbetlerinde duraklama, bir noktaya bakma, göz kapaklarında miyokloni şeklinde titremeler sıktır. Ender olarak oral otomatizmalar veya ellerde otomatik hareketler (komplike absanslarda) görülebilir. EEG ayırıcı tanıda çok yardımcıdır (103-106).

2.4.2. Jeneralize Nöbetler

2.4.2.1. Absans nöbetleri (*petit mal*)

Esas olarak çocukluk çağı nöbetleridir. Genellikle nöbetler 4-8 yaş arasında başlar. Çoğunlukla nöbetler pubertede sona erer veya sıklığı azalır. Bazen degeneralize tonik-klonik nöbetlere (*grand mal*) dönüşebilir. Çok kısa süreli nöbetlerdir. Süre birkaç saniye ile bir dakika arasında değişir. En sık 5–20 saniye sürelidir. Kısa süreli olmasına karşın, bir gün içinde çok sayıda tekrarlayabilir (bazen 40–50 kez). Başlangıç anidir. Yapılmakta olan aktivite aniden durur, hasta boş bakışlı hareketsiz hale gelir (*dona kalma*). Gözler yukarı doğru kayabilir. Bu sırada sorulara cevap vermez. Uzun süren nöbetlerde tam bir bilinç kaybı olmaksızın, sadece konfüzyona giren hasta, az çok otomatik bir davranışı sürdürebilir. Bu tür basit absanslar sırasında postural tonüs korunduğu için düşme olmaz (109).

Yukarıda özetlenen basit absanslar dışında başka klinik belirtilerin eşlik ettiği kompleks absans nöbetleri de vardır. Klonik komponentli kompleks absanslar sırasında, göz kapaklarında, ağız köşesinde veya diğer kaslarda miyoklonik jerkler vardır. Otomatizma ile giden kompleks absanslarda yutkunma, yalanma veya giysilerle oynama gibi otomatik el hareketleri görülebilir. Tonik ve atonik belirtili kompleks absanslar daha enderdir. Absans nöbetlerine de otonomik belirtiler eşlik edebilir. Birlikte jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetler görülebilir. 10–12 yaş dolayında görülen juvenil absansta JTK nöbetler daha sık görülür (109).

Basit absanslarda EEG’de 3 Hz bilateral senkron ve simetrik diken dalga kompleksi görülmesi tipiktir (109).

Kompleks absanslarda ise irregüler diken dalga deşarjları, multiple diken dalga deşarjları görülür. Absanslarda deşarjlar hiperventilasyona çok duyarlıdır. Bir kısmında fotosensitivite de görülür (110).

2.4.2.2. Miyoklonik Nöbetler

Miyokloni kas gruplarının, ani, hızlı ve istemsiz sıçrama tarzında olan kasılmalarıdır. Sadece yüzde, gövdede bir veya birkaç ekstremitede veya jeneralize olabilirler. Miyoklonus; epilepsi dışında birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Aslında normal kişilerde de ani ses veya ışık uyarını ile ortaya çıkan sıçrama veya irkilmeler bir tür miyoklonik kasılmalarıdır. Ayrıca yine normal kişilerde uykuya dalarken ortaya çıkabilen sıçramalar absans ve tonik-klonik nöbetlerle birlikte olabilir. Miyoklonik epilepsi nöbetleri ise ekstremitelerde özellikle üst ekstremitede ani, çok kısa süreli, fleksiyon veya ekstansiyon şeklinde kasılmalarla karakterizedir. Kasılmalar tek veya tekrarlayıcı olabilir. Senkron veya asenkron olabilirler. Uykuya dalarken ve uyanırken daha sık görülürler (110).

Miyoklonik epilepsiler arasında en sık görüleni 6p-15q kromozomlarına bağlı (111) genetik geçişi olabilen juvenil miyoklonik epilepsi (JME)'dir. Bu hastaların birinci derece akrabalarında yaklaşık %5,5 oranında aynı tip epilepsi görülmektedir (112). Üst ekstremitelerde daha belirgin, sıçrama, irkilme şeklindeki kasılmalar, alt ekstremiteleri de tutarsa, ani kısa süreli düşmeler görülür. Uykusuz geçen bir gecenin sabahında miyoklonik kasılmaların (jerk) artması oldukça tipiktir. Hastaların yarısından çoğunda JTK eşlik eder. Bazen JTK nöbetler miyoklonik jerklerden yıllar sonra ortaya çıkar. EEG'de zemin aktivitesinin normal olması, kısa süreli generalize dikenler ile çoklu diken dalga komplekslerinin ortaya çıkması oldukça tipiktir. Fotik uyarı ile de şarjların aktive olması (fotosensitivite) de sık görüldüğünden parlak ışıklı uyarılardan kaçınmaları konusunda hastalar uyarılmalıdır (110).

2.4.2.3. Tonik Nöbetler

Klonik faz olmadan, hastanın saniyeler süren opistotonus postürü almasıdır. Bu sırada genellikle gözler yukarı kayar, masseter kasının kasılmasına bağlı olarak dişler kilitlenir ve siyanoz görülebilir. Özellikle çocukluk çağındaki epilepsilerde ve uykuda ortaya çıkarlar. Tutulan kaslara göre (tonik aksiyel, aksorizomelik vs) sınıflandırılırlar. EEG'de düşük amplitüdü hızlı aktivite veya 10 Hz'lik ritmik aktivite (recruiting ritm) görülür. Unilateral tonik nöbetler daha ender olup, nöronal hipereksitabilite durumlarında (hipokalsemi vs) ve değişik merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülür (110).

2.4.2.4. Klonik Nöbetler

Hemen hemen sadece çocuklarda görülen bir konvülziyon türüdür. Jeneralize klonik kasılmalar, tonik fazın olmadığı jeneralize epilepsilerde görülebilir. Klonik konvülziyonlar miyokolonilerden amplitüd ve frekansına göre ayırdedilebilir. Kloniler genelde ekstremitelerde görülür, yüzde kloniler çok enderdir. Şayet yüzde kloni görülürse her zaman bilinç bulanıklığı ile beraberdir. EEG bulgusu miyoklonilere çok benzer. Sık olarak çoklu diken, yavaş dalgalar görülür. Bazen vücudun bir yarısında bir veya iki ekstremitede fokal kalabilir. Ardı sıra fokal sıçramalar şeklinde olabilir. Klonik nöbetler çocuklarda, özellikle süt çocuklarında daha sık görülür. Tonik fazın kısa sürdüğü tonik-klonik konvülziyonlarla karışabileceği gibi miyoklonik konvülziyonlarla da karışabilir (110).

2.4.2.5. Atonik Nöbetler

Atonik nöbetlerde ani tonus kaybı sonucu dizlerde bükülme, baş ve gövdede öne eğilme, ani düşme olur (113,114).

Akinetik nöbetler ise ani hareketsiz kalma şeklindeki nöbetlerdir. Bu tür nöbetler daha çok Lennox-Gastaut sendromu olan çocuklarda görülür. Bu tür nöbetlerde genellikle bilinç kaybı olmaz, olursa da çok kısa sürelidir. Hasta düşmenin ardından hemen yerden kalkar (108).

2.4.2.6. Tonik-Klonik Nöbetler

Jeneralize tonik-klonik nöbetler grand mal nöbet olarak da adlandırılan, en ağır ve en çok bilinen nöbet tipidir. Bu çeşit nöbetler primer olarak başlayabildiği gibi (primer jeneralize nöbet), basit veya kompleks parsiyel tipteki nöbetlerin yayılmasıyla da oluşabilir (sekonder jeneralize nöbet). Jeneralize tonik-klonik nöbetlerden önce bazen huzursuzluk, sinirlilik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler görülebilir. Ayrıca parsiyel nöbetleri izliyorsa motor, duysal veya psişik semptomlar nöbetin hemen öncesinde (aura) gelebilir. Nöbet başlarken hasta çığlık şeklinde ani bir ses (epileptic cry) çıkarabilir. Bu ses, akciğerlerdeki havanın, kapalı olan pilika vokalisler arasından basınçla çıkması sırasında duyulur. Bu sırada tüm çizgili kasların ani ve tonik kasılması sonucunda hasta yere yıkılır, yaralanabilir. Kol ve bacaklar gerilir, gözler bir tarafa deviye olabilir, baş-boyun geriye doğru kasılabilir veya bir yana doğru dönebilir. Çoğu kez dişlerini sıkar, dilini veya dudaklarını ısırabilir. Solunum baskılandığından siyanoz oluşabilir. Salivasyon veya köpük görülebilir. Tonik faz ortalama 10-20 saniye sürdükten sonra klonik hareketler ve hırıltılı

solunum başlar. Kasılmalar azalır, gevşeme dönemleri arttıkça klonik hareketler giderek azalır. Klonik dönem ortalama 40-60 saniye kadar sürer. Bu sırada mesane ve anal kontrolün ortadan kalkması nedeniyle idrar daha seyrek olarak da dışkı inkontinansı olabilir. Klonik kasılmaların bitmesinden sonra hasta derin bir uykuya dalabilir veya konfüzyon ve ajitasyon (postiktal dönem) gösterebilir. Bu dönem dakikalar, nadiren saatlerce sürebilir. Nöbet parsiyel motor şeklinde başlayıp generalize olmuşsa, bir ekstremitede veya vücudun bir yarısında kuvvet azlığı oluşabilir. Todd paralizi denen bu durum dakikalarca nadiren saatlerce sürebilir. Generalize tonik-klonik nöbetlerden sonra hasta yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı ve kas ağrılarında şikâyet eder. EEG'de tonik fazda yaygın ve senkron diken deşarjları görülür. Klonik fazda dikenler yavaş dalgalarla kesilir. Postiktal dönemde EEG'de yaygın yavaşlama görülür. Yavaşlamanın bir hemisferde veya hemisferin belirli bir bölgesinde hâkimiyet göstermesi, nöbetin fokal başlangıçlı olduğunun göstergesi olabilir (115).

2.4.3. Lokalizasyona Göre Nöbetlerin Özellikleri

2.4.3.1. Temporal Lob Nöbetleri

Yaygındır, tüm epilepsilerin %40'ından fazlasını oluşturur. Tipik olarak ayda birkaç kez, nadiren günde birkaç kez olabilir. Genellikle dakikalarla ölçülür. Tipik olarak 2-5 dakika, nadiren 1 dakikadan az sürer. Hastalarda aura yaygındır, hastaların yaklaşık %80'inde rapor edilmiştir. En sık visseral hassasiyet (epigastrik-torasik huzursuzluk) şeklindedir. Başlangıç genellikle progresif gelişir, devam eder ve tedrici iyileşme olur. İktal faz 1-2 dakika içinde geçer. Postiktal faz tipik olarak daha uzundur. Şuurda genellikle frontal ve kontralateral mezial temporal loba yayılıncaya kadar hafif bir bozulma, sonra daha belirgin bir bozulma olur. Erken duraklama reaksiyonu / donuk bakış, nöbetlerin %30-50'sinde ilk objektif belirtidir.

Otonomik değişiklikler, nöbetin daha sonraki safhasında yaygındır, fakat ilk farkedilen işaretlerdendir. Otomatizmalar, başlangıçta basittir, stereotipiktir, oroalimenter tipi çok yaygındır. Basit stereotipik el-kol hareketleri başlangıçta veya nöbetin erken fazında olur. Otomatik davranışlar ilerleyicidir. Nöbetin geç fazında veya postiktalde reaktif otomatizmler görülür. Postiktal konfüzyon, disfazi, parsiyel cevapsızlık, tedrici geri dönüş görülebilir. Nöbet bittiğinde aurayı hatırlayabilir, fakat objektif nöbete karşı amneziktir (116-118).

2.4.3.2. Frontal Lob Nöbetleri

Fokal tonik/klonik, asimetrik tonik/adversif postür, jeneralize tonik klonik, kompleks bilateral bacak ve kollarda motor otomatizmler görülür. Frontal lob kaynaklı statuslar, konvülsif, absans, fokal motor, kompleks parsiyel olabilir. Ataklar sıktır, sıklıkla günde birkaç kez (ayda 50 kez ve üstü) gözlenen kısa nöbetlerdir. Yaklaşık 30 saniyede geçer. Aniden başlar ve sonlanır, çok hafif bir konfüzyon olur. Belirgin kompleks yarı maksatlı motor otomatizmler (seksüel otomatizmler) görülür. Zorlamalı ses çıkarma olur. Sık ve genellikle spesifik olmayan uyarılar olabilir. Garip ataklar genellikle histeri gibi yorumlanır. Her hasta için nöbet stereotipi vardır (116,118).

2.4.3.3. Oksipital Lob Nöbetleri

Bu nöbetler sırasında elementer vizüel halüsinasyonlar, iktal körlük (total veya parsiyel) tespit edilebilir, bir hareket olmaksızın gözlerde çekilme ve hareket hissi genellikle karşı tarafa doğru gözlerde deviasyon, hızla zorlu göz kapama veya göz kapaklarında titreme, gözlerde klonik (okülöklonik) hareket şeklinde olabilir (116).

2.4.3.4. Parietal Lob Nöbetleri

Bu nöbetler, karıncalanma, elektriklenme hissi şeklindedir, genellikle el, kol, bacak, yüz gibi geniş kortikal bölgeler tutulur. Non-dominant hemisferde deşarjları olanlarda bükülmelerle giden metamorfozi, vücudun bir parçasını yok gibi hissetme, ciddi vertigo ve yer oryantasyon bozukluğu, iyi lateralize olmuş genital hassasiyet şeklinde olabilir (116).

2.5. Epilepsi Sendromları

Aşağıda görece sık görülen ve iyi bilinen epilepsi sendromlarının bazıları anlatılmıştır:

a) İdiyopatik parsiyel epilepsi sendromları:

Santrottemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi (Rolandik epilepsi): Çocukluk çağının en sık görülen parsiyel epilepsisidir. %75'i 7-10 yaş aralığında olmak üzere başlangıç yaşı 1-14 arasında değişir. Erkeklerde kızlara oranla 1,5 kat fazla görülür (119). Klinikte yüzün bir yarısında özellikle dil, boğaz ve dudaklarda uyuşma ve/veya tek yanlı motor bulgularla seyrederek. Farinks, larinks ve dil kaslarının tutulması nedeniyle konuşma durur veya dizartri görülür. Tükürük artışı eşlik edebilir. Bu nöbet sırasında hastanın bilinci genellikle korunur. Uyku sırasında gelen nöbetler jeneralize tonik nöbete dönüşebilir. Tipik interiktal EEG bulgusu tek yanlı bazen iki yanlı ama birbirinden

bağımsız ve yer değiştirebilen yüksek amplitütlü santrotemporal lokalizasyon veren diken / diken yavaş dalga aktivitesi şeklindedir ve bu aktivite genellikle uykuda artma gösterir (1). Prognozu iyidir, nöbetler başlangıçtan 2-4 yıl içinde ve 16 yaşından önce sonlanır (120-122). Nöbetler genelde seyrek olduğu ve ergenlikte sonlandığı için bazı olgularda tedavi verilmeyebilir. Tedavi gereken durumlarda valproatı tercih eden olduğu gibi karbamazepini üstün bulanlar da vardır (1).

Oksipital paroksizmlili selim çocukluk çağı epilepsisi: İki tipi vardır.

1. Panayiotopoulos tipi: Çocukluk çağının sık görülen selim, idiyopatik, parsiyel epilepsisidir. Başlıca otonomik nöbetler ve otonomik epileptik status ile nitelenir (123,124).

ILAE tarafından çocukluk çağının erken başlangıçlı oksipital lob epilepsisi olarak tanımlanmıştır (125,126).

Sıklıkla 3-6 yaşlar arasında başlar, büyüme gelişmesi normal olan çocuklarda çoğunlukla gece uyku sırasında başlıca bulantı, kusma yakınmalarını, tonik göz deviyasyonu ile giden nöbetler izler. Nöbetler uzun süreli (%40 olguda en az 30 dakika) olabilmektedir. EEG'de ışığa duyarlılık görülmez ve yer değiştirebilen multifokal dikenler görülebilir (1).

Bu çocuklar çocuk acil servislere kusma atakları ile başvurduklarından ayırıcı tanıda sıkıntılar yaşanabilmektedir. Prognoz iyidir. Hastaların dörtte biri sadece tek nöbet geçirir, yarısı 2-5, kalan dörtte biri ise 6 veya daha fazla nöbet geçirir. Nöbetler 1-2 yıl içinde son bulur (127-130).

2. Gastaut tipi: Çocukluk çağının daha nadir görülen idiyopatik, parsiyel epilepsisidir. ILAE tarafından geç başlangıçlı çocukluk çağının oksipital lob epilepsisi olarak tanımlanmıştır (125).

Başlangıç 3-15 yaşlar arasındadır, ortalama yaş 8'dir. Tipik nöbetler körlük ve/veya çok renkli daireler görme gibi basit görsel halüsinasyonlarla karakterizedir (63). Ailede epilepsi ve migren öyküsü sıktır (131). Prognoz erken başlangıçlılar kadar iyi değildir (1,63).

Özel bir semptomatik parsiyel sendrom: Rasmussen sendromu ve epilepsia partialis continua. Rasmussen sendromu ILAE sınıflamasında, semptomatik epilepsiler arasında çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası ile seyreden nadir ancak kötü seyirli bir tablodur. Epilepsia parsiyalis continua genellikle hayatın ilk on yılında başlayan, ancak hemen her yaşta görülebilen bir parsiyel epilepsi şeklidir. Hastada neredeyse devamlı bir şekilde süren basit parsiyel nöbetler görülür. Bu süregen nöbetler bir

hemisferi tutan kronik Rasmussen ensefalitinde de ortaya çıkabilir. Etiyolojide bu kronik ensefalitten başka kortikal displazi, tümörler, vasküler lezyonlar sorumlu olabilir. Rasmussen ensefalitinde yavaş progresif bir nörolojik kötüleşme izlenir. Hemiparezi, mental retardasyon ve dominant hemisfer tutulmuşsa disfazi olur. Hastaların %50'sinde ilk yıl nörolojik kötüleşme ile birlikte nöbetler başlar. Radyolojik olarak da yavaş progresif seyirli, genellikle tek yanlı serebral atrofi tipiktir. Tedavide antiepileptik ilaçlar başlanır, ancak genelde ilaçlara dirençli nöbetlerdir. Beraberinde kortikosteroid, intravenöz immünoglobulin, plazmaferez veya oral takrolimus verilir. Olgu sayısı az olduğu için kontrollü çalışmalar yapılamamaktadır. Ancak, önceden tavsiye edilmiş olan hemisferektomi veya hemisferotomi bu olgularda artık pek tercih edilmemektedir. Uzun dönem immünoterapi şu an için cerrahinin yerini almıştır (1).

b) İdiyopatik jeneralize epilepsi sendromları:

Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknölepsi): Gün içinde sayısız absans nöbetleriyle nitelenen idiyopatik jeneralize bir epilepsidir. Çocukluk çağı nöbetlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır (1).

Başlangıç yaşı 4-10, pik yaşı 5-7 yaşdır. Kızlarda daha fazla görülmektedir. Tedavide valproat, etosüksimit veya lamotrijin monoterapisi kullanılır. Absans epilepsisinin seyrinde jeneralize tonik klonik nöbetler de görülebilir. Prognoz iyidir. Tipik absans nöbetlerinin ortadan kaybolma yaşı ortalama 10,5-14 yaşdır (131).

Juvenil absans epilepsisi: Çocukluk çağı absans epilepsisine oldukça benzer. Absans nöbetleri daha uzun ve görece daha hafiftir. 8-16 yaş arası normal çocuk ve ergenlerde görülen bu tabloda nöbetler yıllar içinde hafifler ama sonlanma beklenmez, jeneralize tonik klonik nöbetler ve seyrek miyokloni olabilir ama geri plandadır. EEG çocukluk çağı absans epilepsisine benzer ama çoklu diken olabilir (1).

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME): JME, uyanırken görülen miyoklonik atımlar, hemen her hastada görülen jeneralize tonik-klonik nöbet ve hastaların üçte birinden fazlasında görülen tipik absans nöbetleri ile nitelenir. Miyoklonik atımlar en belirgin, en tipik nöbet şeklidir. Bunlar, uyanırken görülen, üst ekstremitelerde belirgin kısa, ani, düzensiz, klonik hareketlerdir (132-137).

Juvenil miyoklonik epilepsiler tüm epilepsilerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Genetik olarak belirlenmiş bir sendromdur. Başlangıç yaşı 12-18 yaşdır (ortalama 14,6). Absans nöbetleri diğer nöbet tiplerinden biraz daha önce başlar. Gece uykusundan sonra uyanma aşamasında çekilen EEG'de bilateral, senkron ve simetrik çoklu diken dalga deşarjları görülür, fotosensitivite de önemlidir (131).

Uykusuzluk, alkol gibi nöbetleri tetikleyen faktörler mevcut olduğundan JME'li hastalarda yaşam tarzı düzenlenmelidir (131,138).

Uygun ilaç tedavisi ile nöbetler %90 kontrol altına alınır ancak ilaç tedavisinin sonlandırılmasıyla nöksler siktir, yaşam boyu tedavi gerekmektedir (133,135).

c) Kriptojenik veya semptomatik jeneralize epilepsi sendromları:

West sendromu (İnfanıl spazm): Yaşa bağılı, etiyojisi değişken, spesifik bir epileptik ensefalopatidir. Epileptik (infanıl) spazmlar, EEG'de hipsaritmi denen multifokal odaklar, yaygın ve fokal yavaş aktivite ile giden kaotik tablo ve mental gerilik ile nitelenir (1). Yüzde 90 olguda başlangıç 3-12 ay arasındadır (pik 5 ay). Erkeklerde daha sık görülür (%60-70) (138).

İlk yaştaki epilepsilerin %25'ini oluşturan bu sendrom pediatrik yaş grubundaki epilepsi olguları içinde %2-8 sıklıkta bildirilir. Tipik spazmlar boyun, gövde ve iki taraf ekstremiteilerin fleksör veya ekstansör kas gruplarını tutan çoğu 0,5-2 sn süren ani kasılmalar şeklinde gözlenir. Başlangıçta tek tek, zamanla çok defa 5-30 sn arayla gelen 20-40 spazmlı kümeler halinde görülür. Çoğu uykuyla ilişkilidir, uykuya dalarken, uyanma anında ya da hemen sonra görülür (139).

Prognoz semptomatik grupta ve tedavi gecikmesinde özellikle daha belirgin olmak üzere genellikle kötüdür. İnanıl spazmlar anti epileptik ilaçlara genellikle direnç gösterirler. Steroidler, tedavi mekanizması bilinmemekle birlikte (ACTH veya prednison) daha iyi sonuçlar verir. Vigabatrin tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir (1).

Lennox-Gastaut sendromu (LGS): Çocukluk çağının, polimorfik dirençli nöbetler, mental retardasyon ve EEG'de 1,5-2,5 Hz'lik yaygın yavaş diken dalga ve hızlı aktivite paroksizmleriyle nitelenen bir epileptik ensefalopatidir (140-142). Başlangıç yaşı 1-7 yaştır, 3-5 yaş arasında pik yapar. Erkeklerde kızlardan biraz daha fazla görülür (%60). Genellikle tonik, atonik veya atipik absans nöbetleri görülmektedir. Tonik nöbetler LGS'nin en tipik nöbet şeklidir (138,140). Nöbetler genellikle ilaç tedavisine dirençlidir. Düşme nöbetleri özellikle kötü prognoza işaret eder, morbiditeye yol açar ve bu tip bazı olgularda anterior kallozotomi girişimi ile olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir (1).

d) Semptomatik jeneralize epilepsi sendromları:

Spesifik sendromlar:

Progresif miyoklonik epilepsiler (PME): Başlangıç yaşı erken çocukluktan erişkinliğe dek olabilen bu tablodan altta yatan çeşitli, genellikle genetik geçişli nörodejeneratif süreçler sorumludur. Çok sayıda etiyojistik nedenlerin tümü seyrek görülür ve PME tüm epilepsilerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Hepsinin ortak klinik özellikleri

genellikle postür, aksiyon veya dış uyarılar (ışık, ses ve dokunma) ile tetiklenen ağır miyoklonustur. Buna jeneralize tonik klonik nöbetler ve diğer nöbetler eklenir. Tedaviye dirençli, giderek şiddeti artan ve mental açıdan da yıkıma yol açan tablolardır. Demans dışında başlıca serebellar olmak üzere çeşitli nörolojik, oftalmolojik ve sistemik bulgular görülebilir. EEG'de tipik olarak temel aktivitede yavaşlama ve jeneralize epileptiform deşarjlar, ışık duyarlılığı ve bazen fokal bulgular saptanır. Klinik olarak başlangıçta JME gibi selim epilepsi sendromlarıyla karışabilir ama EEG genelde bu tablolara göre belirgin yavaştır (1).

En sık görülen PME nedenleri:

-Unverricht-Lundborg hastalığı

-Lafora hastalığı

-Mitokondriyal ensefalopati ve çatlak kırmızı lifler "ragged red fibers" (MERRF)

-Siyalidoz ("cherry red spot"-miyoklonus sendromu)

-Seroid Lipofuksinozlar olarak sayılabilir.

-Diğer nadir nedenler: Gaucher tip III, Çölyak hastalığı, Ramsey-Hunt Sendromu, Gangliyosidozis, Hallervorden-Spatz, dentatorubropallidoluysian atrofi olarak sayılabilir (1).

İdiyopatik epilepsiler: Yaşa bağımlı başlangıç, karakteristik EEG ve klinik özellikler ve olası genetik etiyojinin düşünüldüğü epilepsilerdir. Kalıtsal yatkınlık dışında bir neden gösterilememektedir (98). Nörolojik muayene ve görüntüleme normaldir. Genelde iyi prognoz gösterirler, sonlanma olasılığı vardır (1).

Semptomatik epilepsiler: Altta yatan, santral sinir sistemine ait bir hastalığın gösterilebildiği epilepsilerdir. Tedaviye yanıt çok değişkendir ve spontan sonlanma olasılığı düşüktür (1).

2.6. Dirençli Epilepsi

Epileptik hastaların yaklaşık %25'inde uygun AEİ kullanımına karşın nöbetler kontrol altına alınamamaktadır. Nöbet tipine göre seçilmiş olan iki ana antiepileptik tedavi uygun dozda ve sürede birlikte ve ayrı ayrı kullanılmasına rağmen ayda birden çok sayıda nöbet geçirilmesi dirençli epilepsi olarak tanımlanır (143).

Son dönemlerde çok sayıda yeni AEİ kullanılmaya başlanılmasına rağmen epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde nöbetler remisyona girmemektedir. Medikal olarak tedaviye dirençli epilepsi giderek artan bir şekilde farklı bir durum olarak kabul edilmekte ve çok sayıda faktörün tedaviye dirençli nöbetlerle birlikte olduğu, hastaların

çok sayıda AEİ kullandıkları ve kognitif durumlarında anlamlı bozulma olduğu kabul edilmektedir.

Dirençli epilepsinin biyolojik temeli iyi bir şekilde anlaşılamamıştır. Tedaviye dirençli nöbetlerde dendritik filizlenme, sinaptik reorganizasyon, glial proliferasyon ve nöronal hücre ölümü gibi potansiyel olarak geridönüşümsüz nöroplastik değişiklikler görülmektedir (144).

Farmakolojik dirençlilik iyon kanal mutasyonlarının bir sonucu olarak genetik orjinli olabilir ya da multidrug resisten proteinlerinin aşırı salınımı sonucu olabileceği gibi tanı ve/veya hasta yönetimindeki hatalardan kaynaklanabilir. Dirençli epilepsi, dirençli nöbetler, yoğun ilaç kullanımı, kognitif becerilerde azalma, psikososyal fonksiyon bozukluğu, yaşam kalitesinin bozulması, morbiditede kötüleşme, ölüm oranında artma ile birliktedir (145,146).

Dirençli epilepsili hastalarda nöbetlerin ortaya çıkaracağı hasarlardan sakınılması ve yaşam kalitesini yükseltmek için giderek daha erken dönemlerde tanı konulmasına çalışılmaktadır. Böylece bu hastalar erken dönemlerde epilepsi merkezlerine gönderileceklerdir. Bu hastaların nöbet ya da sendromları sınıflandırılmalı, AEİ tedavisi optimize edilmeli ve eğer uygunsa erken dönemlerde cerrahi uygulanmalıdır. Semptomatik ya da kriptojenik epilepsiler idiyopatik epilepsili hastalara göre tedaviye daha dirençlidirler (147).

Dirençli epilepsi tanımı konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Ancak genel olarak her tanılamada kullanılan üç komponent; antiepileptik ilaç cevapsızlığı, nöbet sıklığı ve zamanlamadır. Çoğu çalışmada ilk iki komponent konusunda fikir birliği söz konusu iken, zaman kavramı çalışmalar arasında farklılık gösterebilmektedir (147,148). Sonuç olarak literatürde dirençli epilepsi, en az iki antiepileptik ilaçla tedaviye rağmen nöbetlerin 12-18 ay süreyle devam etmesi şeklinde tanımlanmıştır (30,33,34,149).

Dirençli epilepsi pediatrik popülasyonda sık görülen bir problem değildir. Bu konuda yapılmış az sayıda prospektif çalışma mevcuttur. Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dirençli epilepsi oranı %10 bulunurken literatürde farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Çocukluk çağını içeren ve dirençli epilepsi tanımları benzer olan diğer çalışmalarda ise dirençli epilepsi tüm epilepsiler içinde %6-14 oranında bulunmuştur (34,150).

Bu çalışmaların çoğunda dirençli epilepsilerin tanımlaması farklı yapılmıştır. Sonuç olarak epilepside dirençliliğin tanımı, çalışmaların dizaynı, çalışmalara dahil edilen hasta gruplarının farklılığı nedeniyle dirençli epilepsi oranları ve bulunan risk faktörleri arasında

farklılıklar olmaktadır. Dirençli epilepsi tanısı koymadan önce tanı hataları ve önlenebilir direnç nedenleri yönünden kontroller yapılmalıdır. Bu olası hata ve nedenler şöyle sıralanabilir (Tablo 3) (49).

Tablo 3.Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Dirençliliğin Nedenleri

Neden	Örnekler
Hatalı Epilepsi Tanısı	- Yalancı nöbetler ve yalancı status epileptikus - Kardiyak ve diğer nedenli senkoplar - Diğer nonepileptik ataklar, örn. Paroksismaldistoni ve diğer hareket bozuklukları, paroksizmal uyku bozuklukları
Epilepsinin tipinin yanlış tanısı	- Absans nöbetlerinin kompleks parsiyel nöbetlerle karıştırılması
Altta yatan MSS hastalığını tespit etmede başarısızlık	- Beyin tümörleri, ilerleyici dejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar
Tetikleyici etkenlerin belirlenmesinde başarısızlık	- Uyku deprivasyonu, bazı ilaçların kullanımı, video oyunları
Tedavide hatalar	- Uyumsuzluk, uygun olmayan ilaçların kullanımı, - Potansiyel olarak nöbet artırıcı etkisi olan ilaçlar (ör. karbamazepin veya vigabatrin primer jeneralize nöbetlerde) - Uygun olmayan dozlarda kullanım (Sıklıkla düşük doz) - Uygunsuz zamanlama - Uygun olmayan ilaç kombinasyonları (farmokokinetik ve farmakodinamik etkileşimler - Tüm uygun majör ilaçların denenmemiş olması

Epilepside tedavinin amacı nöbetlerin tam kontrolü, AEİ'lere bağlı minimal yan etki ve yaşam kalitesinin optimal düzeyde olmasını sağlamaktır. Epilepsili hastaların çoğunda monoterapi ile nöbetler kontrol altına alınmaktadır. Monoterapinin yetersiz olduğu dirençli epilepsilerde farmakokinetik ve farmakodinamik bakımdan uygun AEİ kombinasyonlarını kullanmak gerekebilmektedir.

2.7. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisinde ilk basamak, tanının doğru konulması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Tedaviye gerek görüldüğünde nöbet şekli, sendrom özellikleri, kısmen de etiyolojisine göre hangi ilacın verilmesi gerektiği belirlenir. Epilepside genel olarak verilen uygun ilk antiepileptik ilaçla nöbet kontrolü %65-75 civarındadır. Tedavi alanlarda 2 yıl nöbetsiz kalma oranı %74,7 olarak bildirilmiştir (1).

İyi bir antiepileptik tedaviden beklenen özellikler yan etkisinin olmaması, iyi biyoyararlanımının olması, basit lineer kinetiğe sahip olması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, proteinlere az veya hiç bağlanmaması, ilacı metabolize eden sistemleri etkilememesi, günde 1 veya en fazla 2 keredede kullanılabilmesi ve maliyetinin düşük olmasıdır. İlaç seçiminde monoterapiler denenip ilaca yanıt görülmezse bu ilaçların kombinasyonları hastaya verilebilir. Ancak dirençli epilepsilerde en çok yapılan hata monoterapi denenmeden gereksiz polifarmasi veya yüksek doz ilaç kullanımındır (1).

Genel olarak 2 ve üzeri yıl tam nöbetsizlik sağlanan hastalarda ilaç ile remisyon sağlama olasılığı çok yüksektir (151).

Çalışmalar 2-4 yıl ilaç kullanımı ile nöbetsiz kalan hastalarda kesim sonrası %60-75'inde remisyonun sürdüğünü göstermiştir Tekrarların yarısı ilk ay, %80'i ilk 1 yıl içinde olur (151-153).

AEİ'nin nöbet kontrolünde yetersiz kaldığı olgular farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri (cerrahi, uyarı yöntemleri, ketojenik diyet) için adaydırlar.

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğinde, 2008-2016 tarihleri arasında, yaşları 1-17 arasında olan, ILEA kriterlerine göre dirençli epilepsi tanısı alan 100 çocuk hasta ve aynı bölümde epilepsi tanısıyla takipli, nöbetleri ilaç tedavisi ile kontrol altında olan, yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklere sahip 200 çocuk hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

KA16/280 proje numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastaların poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

İlaç kullanımı düzenli olmayan, 1 yıldan fazla süreyle kontrole getirilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Tanımlar

- Epilepsi tanısı ILAE 2010 kriterlerine göre konuldu.
- Dirençli epilepsi tanısı, ILAE'nin 2010 kriterlerine göre "monoterapi veya kombinasyon olarak uygun şekilde seçilmiş ve tolere edilebilen iki antiepileptik ilaçla tedaviye rağmen nöbetsizlik halini sürdürmedeki başarısızlık" olarak belirlendi.
- İdiopatik epilepsi, altta yatan nörolojik hasar veya yapısal beyin lezyonu olmayan ve nöbetin nedeni genetik yatkınlık veya olası biyokimyasal bir bozukluk olan nöbetler olarak tanımlandı.
- Kriptojenik epilepsi tanımı, idiyopatik epilepsilerin bilinen özelliklerine uymamaları nedeniyle semptomatik gibi görünen fakat mevcut araştırma yöntemleri ile etiyolojik bir sonuca ulaşılamayan durumlar için kullanıldı.
- Semptomatik epilepsi tanımı, nöbetlere yol açan yapısal beyin hasarı, nörolojik fonksiyon bozukluğu olan durumlar için kullanıldı.
- Epileptik sendrom tanısı, ILAE'nin epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflamasına göre konuldu.
- Motor gelişim nörolojik muayene, mental gelişim ise nörolojik muayene ve bazı olgularda çocuk ruh sağlığı danışımı ile değerlendirildi.

3.4. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Çalışmaya alınan hastaların dosya kayıtlarından;

- Demografik özellikler: Takiplerdeki yaş, cinsiyet,
- Hikâye: Perinatal komplikasyonlar; doğum şekli, doğumda hipoksi varlığı, santral sinir sistemi enfeksiyonu, hipoglisemi, yenidoğan sarılığının varlığı, yenidoğan konvülsiyon öyküsü, yenidoğan döneminde hipoglisemi öyküsü, febril nöbet öyküsü, mikrosefali varlığı,

Postnatal komplikasyonlar; metabolik ve genetik hastalık öyküsü, santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma, kafa içi kanama, kitle, tromboz varlığı,

- Aile Hikâyesi: Akraba evliliği varlığı, ailede epilepsi öyküsü
- Epilepsi Özellikleri: İlk nöbet tipi, epilepsi tipi, nöbet başlama yaşı, başlangıç ve takiplerde nöbet geçirme sıklığı, status epileptikus geçirip geçirmediği, febril nöbet öyküsü,
- Nörolojik muayene: Mikrosefali varlığı, motor ve mental durum, psikiyatrik bozukluk (otizm, dikkat eksikliği) varlığı,
- EEG Bulguları: Başlangıçta ve takiplerde elektroensefalogram (EEG) bulguları,
- Nörogörüntüleme bulguları: Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları,
- Tedavi: İlk kullanılan ve takiplerde uygulanan antiepileptik ilaç, takiplerde nöbetin kontrol altına alındığı antiepileptik ilaç sayısı incelendi.

3.5. Veri Analizi

- Olgular ilk nöbet tipi jeneralize ve parsiyel olmak üzere iki gruba; tonik, tonik-klonik, myoklonik, atonik, absans, basit parsiyel, kompleks parsiyel olmak üzere de yedi alt gruba ayrıldı.
- Epilepsi tiplerine göre; semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik olmak üzere üç gruba ayrıldı.
- Epileptik sendrom olup olmasına göre iki gruba ayrıldı.
- Nöbet başlangıç yaşlarına göre; hastalar 0-24 ay, 25-60 ay, 61-120 ay, 121-216 ay olarak dört gruba ayrıldı.
- Başlangıçta ve takiplerde nöbet sıklığı, 1 aydaki nöbet sayısı olarak hesaplandı.
- Kullanılan ilaç sayısına göre; 1-2 ilaç, 3 ilaç ve 4 ilaç olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı.

- Olgular ilk başlanan ilaç tiplerine göre değerlendirildi.
- Yenidoğan döneminde nöbet olup olmaması sorgulandı.
- Olgular gebelik haftasına göre; term ve preterm olarak ayrıldı.
- Doğum şekline göre; sezaryenle (CS) doğum ve normal spontan vajinal yolla doğum (NVYD) olarak ayrıldı.
- Perinatal dönem hikâyelerine göre; hipoksik iskemik ensefalopati (HİEP), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), konjenital kalp hastalığı (KKH), enfeksiyon, yapısal anomali, hipoglisemi olmak üzere 6 parametre incelendi.
- Postnatal dönem hikâyesinde enfeksiyon öyküsü, genetik sendrom olmak üzere 2 parametre sorgulandı.
- Anne-baba arasında akrabalık olup olmaması ve ailede epilepsi öyküsü olup olmaması sorgulandı.
- Febril nöbet ve status epileptikus öyküsü olup olmaması sorgulandı.
- Muayenede gözlenen mikrosefali, motor gerilik, mental gerilik, psikiyatrik bozukluk (otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu) parametrelerinin olup olmamasına göre değerlendirildi.
- Beyin manyetik rezonans görüntüleme; kortikal atrofi, HİEP değişiklikleri, inme bulguları, yapısal anomali olmak üzere dört bulgu değerlendirildi.
- Başvuru ve takiplerde EEG bulgularına göre; normal, jeneralize epileptiform anomali, fokal epileptiform anomali, yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES) paterni olmak üzere dört alt gruba ayrıldı.

3.6. İstatistik

Değişkenlerin normal dağılımlı olup olmadığını Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımlı değişkenler için t-testi, normal dağılımlı olmayan sürekli değişkenler için gruplararası farklılıkta Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Klinik değişkenlerden anlamlı olanlar için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı ve odds oranları hesaplandı. Tekli değişkenlerde anlamlı olan parametreler için çoklu değişken analizi yapıldı. P değeri <0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 300 çocuk hasta incelendi. Bunların 100'ü dirençli epilepsi ve 200'ü epilepsi tanısı ile takip edilen hastalardı.

Değerlendirilen epilepsi hastalarının yaş aralığına baktığımızda bu dağılım 0 ile 18 yaş arasında değişmekte olup dirençli epilepsi grubunun yaş ortalaması $112,9 \pm 49,8$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $111,2 \pm 53,9$ ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,78$) (Tablo 4).

Tablo 4. Yaş Ortalaması

	Kontrol	Dirençli Epilepsi
Yaş ortalaması	$111,2 \pm 53,9$ ay	$112,9 \pm 49,8$ ay

Tüm hastaların cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında, vakaların 130'u (%43,3) kız, 170'i (%56,7) erkek çocuktan oluşmaktaydı. Dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 43'ü (%43) kız, 57'si (%57) erkek iken, kontrol grubundaki 200 hastanın 87'si (%43,5) kız, 113'ü (%56,5) erkek çocuktan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,93$) (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Kız	87 (%43,5)	43 (%43)	130
Erkek	113 (%56,5)	57(%57)	170
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar doğum şekline göre NSVY ve CS doğan olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Kontrol grubunda NSVY ile doğan 73 (%36,5) hasta, CS ile doğan 127 (%63,5) hasta, dirençli epilepsi grubunda NSVY ile doğan 39 (%39) hasta, CS ile doğan 61 (%61) hasta olduğu tespit edildi. Hastalar doğum şekline göre normal NSVY doğan ve CS doğan olarak değerlendirildiğinde, kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,7$) (Tablo 6).

Tablo 6. Doğum Şekline Göre Dağılımı

Doğum Şekli	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
NSVY	73 (%36,5)	39 (%39)	112
CS	127 (%63,5)	61 (%61)	188
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar gebelik haftasına göre term ve preterm olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Kontrol grubunda term olan 176 (%88) hasta, preterm olan 24 (%12) hasta, dirençli epilepsi grubunda term olan 80 (%80) hasta, preterm olan 20 (%20) hasta olduğu tespit edildi. Hastalar gebelik haftasına göre term ve preterm olarak değerlendirildiğinde, kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,08$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gebelik Haftasına Göre Term Ve Preterm Olarak Dağılımı

Gebelik Haftası	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Term	176 (%88)	80 (%80)	256
Preterm	24 (%12)	20 (%20)	44
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastaların perinatal dönem hikâyeleri incelendi. Kontrol grubunda 3 hastada (%1,5) hipoksik iskemik ensefalopati (HİEP), 1 hastada (%0,5) mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), 1 hastada (%0,5) konjenital kalp hastalığı (KKH) olduğu görüldü. Dirençli epilepsi grubunda 18 hastada (%18) HİEP, 1 hastada (%1) MAS, 1 hastada (%0,5) enfeksiyon, 2 hastada (%2) yapısal anomali, 2 hastada (%2) hipoglisemi olduğu görüldü. Hasta verileri perinatal dönem hikâyeleri açısından istatistiksel olarak değerlendirilmeye uygun değildi (Tablo 8).

Tablo 8. Perinatal Dönem Hikâyelerine Göre Dağılımı

Perinatal Dönem Hikâyesi	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
HİEP	3 (%1,5)	18 (%18)	21
MAS	1 (%0,5)	1 (%1)	2
KKH	1 (%0,5)	-	1
Enfeksiyon	-	1 (%1)	1
Yapısal Anomali	-	2 (%2)	2
Hipoglisemi	-	2 (%2)	2
Yok	195 (%97,5)	76 (%76)	271
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastaların postnatal dönem hikâyeleri incelendi. Kontrol grubunda 1 hastada (%0,5) enfeksiyon öyküsü, 2 hastada (%1) genetik sendrom olduğu görüldü. Dirençli epilepsi grubunda ise 5 hastada (%5) enfeksiyon öyküsü olduğu görüldü. Hasta verileri postnatal dönem hikâyeleri açısından istatistiksel olarak değerlendirilmeye uygun değildi (Tablo 9).

Tablo 9. Postnatal Dönem Hikâyelerine Göre Dağılımı

Postnatal Dönem Hikâyesi	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Enfeksiyon öyküsü	1 (%0,5)	5 (%5)	6
Genetik sendrom	2 (%1)	-	2
Yok	197 (%98,5)	95 (%95)	292
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar yenidoğan döneminde nöbeti olup olmaması açısından incelendi. Kontrol grubunda yenidoğan döneminde nöbeti olanları sayısı 3 (%1,5), nöbeti olmayanların sayısı 197 (%98,5) olarak tespit edildi. Dirençli epilepsi grubunda yenidoğan döneminde nöbeti olanları sayısı 5 (%5), nöbeti olmayanların sayısı 95 (%95) olarak tespit edildi. Hastalar yenidoğan döneminde nöbeti olup olmaması açısından incelendiğinde, kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,12$) (Tablo 10).

Tablo 10. Yenidoğan Döneminde Nöbeti Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Nöbet	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	3 (%1,5)	5 (%5)	8
Yok	197 (%98,5)	95 (%95)	292
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar status epileptikus öyküsü olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda status epileptikus öyküsü olan 2 (%1) hasta, status epileptikus öyküsü olmayan 198 (%99) hasta, dirençli epilepsi grubunda status epileptikus öyküsü olan 11 (%11) hasta, status epileptikus öyküsü olmayan 89 (%89) hasta olduğu tespit edildi. Hastalarda status epileptikus öyküsü olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü; status epileptikus sıklığı dirençli epilepsi grubunda daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Status Epileptikus Öyküsü Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Status Epileptikus Öyküsü	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	2 (%1)	11 (%11)	13
Yok	198 (%99)	89 (%89)	287
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar febril nöbet öyküsü olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda febril nöbet öyküsü olan 16 (%8) hasta, febril nöbet öyküsü olmayan 184 (%92) hasta, dirençli epilepsi grubunda febril nöbet öyküsü olan 4 (%4) hasta, febril nöbet öyküsü olmayan 96 (%96) hasta olduğu tespit edildi. Hastalarda febril nöbet öyküsü olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,23$) (Tablo 12).

Tablo 12. Febril Nöbet Öyküsü Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Febril Nöbet Öyküsü	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	16 (%8)	4 (%4)	20
Yok	184 (%92)	96 (%96)	280
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastaların fizik muayenesinde mikrosefali olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda mikrosefalisi olan 2 (%1) hasta, mikrosefalisi olmayan 198 (%99) hasta, dirençli epilepsi grubunda mikrosefalisi olan 5 (%5) hasta, mikrosefalisi olmayan 95 (%95) hasta olduğu tespit edildi. Hasta verileri mikrosefali olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları istatistiksel değerlendirilmeye uygun değildi (Tablo 13).

Tablo 13. Fizik Muayenede Mikrosefali Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Mikrosefali	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	2 (%1)	5 (%5)	7
Yok	198 (%99)	95 (%95)	293
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar psikiyatrik bozukluk (otizm, dikkat eksikliği) öyküsü olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda psikiyatrik bozukluk öyküsü olan 18 (%9) hasta, psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan 182 (%91) hasta, dirençli epilepsi grubunda psikiyatrik bozukluk öyküsü olan 17 (%17) hasta, psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan 83 (%83) hasta olduğu tespit edildi. Hastalarda psikiyatrik bozukluk öyküsü olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark saptandı. (p=0,05). Dirençli epilepsi hastalarında psikiyatrik bozukluk yüzdesi kontrol grubuna göre daha fazla bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	18 (%9)	17 (%17)	35
Yok	182 (%91)	83 (%83)	265
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar muayenesinde mental gerilik olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda mental geriliği olan 28 (%14) hasta, mental geriliği olmayan 172 (%86) hasta, dirençli epilepsi grubunda mental geriliği olan 67 (%67) hasta, mental geriliği olmayan 33 (%33) hasta olduğu tespit edildi. Hastalar muayenesinde mental gerilik olup olmamasına göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p<0,001). Dirençli epilepsili hastalarda daha fazla mental gerilik saptandığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Muayenede Mental Gerilik Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Mental Gerilik	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	28 (%14)	67 (%67)	95
Yok	172 (%86)	33 (%33)	205
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar nörolojik muayenesinde motor gerilik olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda motor geriliği olan 17 (%8,5) hasta, motor geriliği olmayan 183 (%91,5) hasta, dirençli epilepsi grubunda motor geriliği olan 55 (%55) hasta, motor geriliği olmayan 45 (%45) hasta olduğu tespit edildi. Hastalar nörolojik muayenesinde motor gerilik olup olmamasına göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Dirençli epilepsili hastalarda kontrol grubuna oranla muayenede motor geriliğin daha sık olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Nörolojik Muayenede Motor Gerilik Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Motor Gerilik	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	17 (%8,5)	55 (%55)	72
Yok	183 (%91,5)	45 (%45)	228
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar anne baba arasında akrabalık olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda anne baba arasında akrabalık olan 23 (%11,5) hasta, anne baba arasında akrabalık olmayan 177 (%88,5) hasta, dirençli epilepsi grubunda anne baba arasında akrabalık olan 14 (%14) hasta, anne baba arasında akrabalık olmayan 86 (%86) hasta olduğu tespit edildi. Hastalarda anne baba arasında akrabalık olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,58$) (Tablo 17).

Tablo 17. Anne-Baba Arasında Akrabalık Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Anne-Baba Arasında Akrabalık	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	23 (%11,5)	14 (%14)	37
Yok	177 (%88,5)	86 (%86)	263
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastaların ailesinde epilepsi hikâyesi olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda ailesinde epilepsi hikâyesi olan 48 (%24) hasta, ailesinde epilepsi hikâyesi olmayan 152 (%76) hasta, dirençli epilepsi grubunda ailesinde epilepsi hikâyesi olan 16 (%16) hasta, ailesinde epilepsi hikâyesi olmayan 84 (%84) hasta olduğu tespit edildi. Hastalar ailesinde epilepsi hikâyesi olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,14$) (Tablo 18).

Tablo 18. Ailede Epilepsi Hikâyesi Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Ailesinde Epilepsi Hikâyesi	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	48 (%24)	16 (%16)	64
Yok	152 (%76)	84 (%84)	236
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar ilk nöbet tiplerine göre jeneralize ve parsiyel olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki 200 hastanın 127'sinin (%63,5) ilk nöbeti jeneralize, 73'ünün (%36,5) ilk nöbeti parsiyel tipteydi. Dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 78'inin (%78) ilk nöbeti jeneralize, 22'sinin (%22) ilk nöbeti parsiyel tipteydi. İlk nöbet tiplerine göre kontrol ve dirençli epilepsi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,005$). Dirençli epilepsili hastalarda kontrol grubundaki hastalara oranla jeneralize epilepsinin daha sık olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. İlk Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

Nöbet Tipleri	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Jeneralize	127 (%63,5)	78 (%78)	200
Parsiyel	73 (%36,5)	22 (%22)	100
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar ilk nöbetleri; tonik, tonik-klonik, myoklonik, atonik, absans, basit parsiyel, kompleks parsiyel olmak üzere 7 alt gruba ayrılarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki 48 (%24) hasta tonik, 23 (%11,5) hasta tonik-klonik, 19 (%9,5) hasta myoklonik, 14 (%7) hasta atonik, 23 (%11,5) hasta absans, 45 (%22,5) hasta basit parsiyel, 28 (%14) hasta kompleks parsiyel tiplerindeydi. Dirençli epilepsi grubunda ise 28 (%28) hasta tonik, 11 (%11) hasta tonik-klonik, 13 (%13) hasta myoklonik, 8 (%8) hasta atonik, 18 (%18) hasta absans, 15 (%15) hasta basit parsiyel, 27 (%7) hasta kompleks parsiyel tiplerindeydi. İlk nöbet tiplerine göre hastalar alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde kontrol ve dirençli epilepsi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmadı (p=0,23) (Tablo 20).

Tablo 20. İlk Nöbetlerinin Alt Tiplere Göre Dağılımı

Nöbet Alt Tipleri	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Tonik	48 (%24)	28 (%28)	76
Tonik-Klonik	23 (%11,5)	11 (%11)	34
Myoklonik	19 (%9,5)	13 (%13)	32
Atonik	14 (%7)	8 (%8)	22
Absans	23 (%11,5)	18 (%18)	45
Basit Parsiyel	45 (%22,5)	15 (%15)	60
Kompleks Parsiyel	28 (%14)	7 (%7)	35
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar epilepsi tiplerine göre semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik olmak üzere üç gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubundaki 200 hastanın 42'sinin (%21) semptomatik, 7'sinin (%3,5) kriptojenik, 151'inin (%75,5) idiyopatik epilepsisi olduğu görüldü. Dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 51'inin (%51) semptomatik, 17'sinin (%17) kriptojenik, 32'sinin (%32) idiyopatik epilepsisi vardı. Hastalarda epilepsi tiplerine göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Kontrol hasta grubunda en sık görülen epilepsi tipi 151 (75,5) hastada görülen idiyopatik epilepsi iken, dirençli epilepsi grubunda 51 (%51) hastada görülen semptomatik epilepsi tipi olduğu bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Epilepsi Tiplerine Göre Dağılımı

Epilepsi Tipleri	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Semptomatik	42 (%21)	51 (%51)	93
Kriptojenik	7 (%3,5)	17 (%17)	24
İdiyopatik	151 (%75,5)	32 (%32)	183
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar epileptik sendrom olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubunda epileptik sendrom olan 8 (%4) hasta, epileptik sendrom olmayan 192 (%96) hasta, dirençli epilepsi grubunda epileptik sendrom olan 7 (%7) hasta, epileptik sendrom olmayan 93 (%93) hasta olduğu tespit edildi. Hastalarda epileptik sendrom olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,27$) (Tablo 22).

Tablo 22. Epileptik Sendrom Olup Olmamasına Göre Dağılımı

Epileptik Sendrom	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Var	8 (%4)	7 (%7)	15
Yok	192 (%96)	93 (%93)	285
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar nöbet başlangıç yaşlarına göre değerlendirildi. Kontrol grubunda ortalama nöbet başlangıç yaşı 66 ay (3-192 ay), dirençli epilepsi grubunda nöbet başlangıç yaşı 36 ay (10-156 ay) olarak hesaplandı. Hastalarda nöbet başlangıç yaşı açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Dirençli epilepsi grubunun nöbet başlangıç yaşı ortalamasınının (36ay), kontrol hasta grubuna (66ay) göre daha küçük olduğu görüldü (Tablo 23).

Tablo 23. Nöbet Başlangıç Yaş Ortalamaları

	Kontrol	Dirençli Epilepsi
Yaş ortalaması	66 ay (3-192 ay)	36 ay (10-156 ay)

Hastalar nöbet başlangıç yaşlarına göre 0-24 ay, 25-60 ay, 61-120 ay, 121-216 ay olarak dört gruba ayrılarak değerlendirildi. Kontrol grubunda 0-24 ayda 41 hasta, 25-60 ayda 60 hasta, 61-120 ayda 73 hasta, 121-216 ayda 26 hasta olduğu, dirençli epilepsi grubunda 0-24 ayda 51 hasta, 25-60 ayda 26 hasta, 61-120 ayda 21 hasta, 121-216 ayda 2 hasta olduğu tespit edildi. Nöbet başlangıç yaşı açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,01$). Kontrol hasta grubunda 73 (%36,5) hasta ile nöbet başlangıç yaş aralığının en sık olduğu 61-120 ay hastaları oluşturduğu görülürken, dirençli epilepsi hasta grubunda 51 (%51) hasta ile 0-24 ay hastaları oluşturmaktaydı (Tablo 24).

Tablo 24. Nöbet Başlangıç Yaşlarına Göre Gruplandırılarak Dağılımı

Nöbet Başlangıç Yaşı	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
0 - 24 ay	41 (%20,5)	51 (%51)	92
25 - 60 ay	60 (%30)	26 (%26)	86
61 - 120 ay	73 (%36,5)	21 (%21)	21
121 - 216 ay	26 (%13)	2 (%2)	28
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastaların başlangıç nöbet sıklığı kontrol grubunda ortalama 5,44 nöbet/ay (min1-max120), dirençli epilepsi grubunda 18,11 nöbet/ay (min1-max150), olarak hesaplandı. Hastalarda başlangıç nöbet sıklığı açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Dirençli epilepsi grubunun başlangıç nöbet sıklığı ayda 18,11 nöbet ile kontrol hasta grubuna (ayda 5,44 nöbet) göre daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 25).

Tablo 25. Başlangıç Nöbet Sıklığının Ortalaması

	Kontrol	Dirençli Epilepsi
Nöbet Sıklığı (1ayda)	5,44 nöbet/ay (min1-max120)	18,11 nöbet/ay (min1-max150)

Hastaların takiplerde nöbet sıklığı kontrol grubunda ortalama 0,20 nöbet/ay (min0-max4), dirençli epilepsi grubunda 4,94 nöbet/ay (min1-max90) olarak hesaplandı. Hastalarda takiplerde nöbet sıklığı açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Dirençli epilepsi grubunun başlangıç nöbet sıklığı ayda 4,94 nöbet ile kontrol hasta grubuna (ayda 0,20 nöbet) göre daha fazla olduğu görüldü (Tablo 26).

Tablo 26. Takiplerde Nöbet Sıklığının Ortalaması

	Kontrol	Dirençli Epilepsi
Nöbet Sıklığı (1ayda)	0,20 nöbet/ay (min0-max4)	4,94 nöbet/ay (min1-max90)

Hastalar kullanmakta oldukları ilaç sayılarına göre 1-2 ilaç, 3 ilaç ve 4 ilaç olmak üzere gruplandırılarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki 200 hastanın tamamının 1-2 ilaç grubunda olduğu görüldü. Dirençli epilepsi, grubunda ise 1-2 ilaç grubunda 48 (%48), 3 ilaç grubunda 40 (%40), 4 ilaç grubunda 12 (%12) hasta olduğu görüldü. Hastalarda kullanmakta oldukları ilaç sayılarına göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,001$). Kontrol hasta grubunda hastaların tamamı 1 veya 2 ilaç kullanırken, dirençli epilepsi grubunda 52 (%52) hastanın 3 veya 4 ilaç kullandığı gözlemlendi (Tablo 27).

Tablo 27. Kullanmakta Oldukları İlaç Sayılarına Göre Dağılımı

İlaç Sayısı	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
1-2 ilaç	200 (%100)	48 (%48)	248
3 ilaç	-	40 (%40)	40
4 ilaç	-	12 (%12)	12
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar ilk başlanan ilaçlara göre değerlendirildi. Kontrol grubundaki 200 hastanın 17'sine (%8,5) fenobarbital, 101'ine (%50,5) valproik asit, 30'una (%15) karbamazepin, 17'sine (%8,5) levetirasetam, 34'üne (%17) okskarbazepin, 1'ine (%0,5) klonazepam ile tedaviye başlandığı görüldü. Dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 30'una (%30) fenobarbital, 46'sına (%46) valproik asit, 7'sine (%7) karbamazepin, 6'sına (%6) levetirasetam, 3'üne (%3) okskarbazepin, 2'sine (%2) klonazepam, 3'üne (%3) vigabatrin, 1'ine (%1) topiramet, 1'ine (%1) ethosüksimit, 1'ine (%1) lamotrijin ile tedaviye başlandığı görüldü. Hasta verileri ilk başlanan ilaç açısından istatistiksel olarak değerlendirilmeye uygun değildi (Tablo 28).

Tablo 28. İlk Başlanan İlaçlara Göre Dağılımı

İlaç	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Fenobarbital	17 (%8,5)	30 (%30)	47
Valproik asit	101 (%50,5)	46 (%46)	157
Karbamazepin	30 (%15)	7 (%7)	37
Levetirasetam	17 (%8,5)	6 (%6)	23
Okskarbazepin	34 (%17)	3 (%3)	37
Klonazepam	1 (%0,5)	2 (%2)	3
Vigabatrin	-	3 (%3)	3
Topiramet	-	1 (%1)	1
Ethosüksimit	-	1 (%1)	1
Lamotrijin	-	1 (%1)	1
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anormal bulguların olup olmaması açısından incelendi. Kontrol grubunda 41 hastada (%20,5) anormal MRG bulgusu vardı. Bunların 10'u (%5) kortikal atrofi, 5'i (%2,5) HİEP değişiklikleri, 8'i (%4) inme bulguları, 18'i (%9) yapısal anomaliden oluşmaktaydı. Dirençli epilepsi grubunda 52 hastada (%52) anormal MRG bulgusu vardı. Bunların 12'si (%12) kortikal atrofi, 16'sı (%16) HİEP değişiklikleri, 5'i (%5) inme bulguları, 19'u (%19) yapısal anomaliden oluşmaktaydı. Hastalar anormal MRG bulguları (kortikal atrofi, HİEP değişiklikleri, inme bulgusu, yapısal anomali) olup olmaması açısından değerlendirildiğinde, kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol hasta grubuna oranla dirençli epilepsi grubunda daha sık MRG tetkikinde anormal bulgu gözlemlendi. (Tablo 29).

Tablo 29. MRG Bulgularına Göre Dağılımı

MRG Bulguları		Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam	
MRG Anormalliği Var	Kortikal Atrofi	10 (%5)	12 (%12)	22	93
	HİEP Değişiklikleri	5 (%2,5)	16 (%16)	21	
	İnme Bulgusu	8 (%4)	5 (%5)	13	
	Yapısal Anomali	18 (%9)	19 (%19)	37	
MRG Anormalliği Yok		159 (%79,5)	48 (%48)	207	
		200 (%100)	100 (%100)	300	

Hastalar başvuru EEG bulgularına göre normal, jeneralize epileptiform anomali, fokal epileptiform anomali, yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES) paterni olmak üzere dört gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubundaki 200 hastanın EEG'sinin 32'sinde (%16) normal EEG, 54'ünün (%27) jeneralize epileptiform anomali, 105'inin (%52,5) fokal epileptiform anomali, 9'unun (%4,5) ESES paterni olduğu görüldü. Dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 12'sinin (%12) normal, 31'inin (%31) jeneralize epileptiform anomali, 54'ünün (%54) fokal epileptiform anomali, 3'ünün (%3) ESES paterni olduğu görüldü. Hastalar başvuru EEG bulgularına göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,68) (Tablo 30).

Tablo 30. Başvuru EEG Bulgularına Göre Dağılımı

EEG	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Normal	32 (%16)	12 (%12)	44
Jeneralize	54 (%27)	31 (%31)	85
Fokal	105 (%52,5)	54 (%54)	159
ESES patern	9 (%4,5)	3 (%3)	12
	200 (%100)	100 (%100)	300

Hastalar takiplerdeki EEG bulgularına göre normal, jeneralize epileptiform anomali, fokal epileptiform anomali, yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES) paterni olmak üzere dört gruba ayrılarak incelendi. Kontrol grubundaki 200 hastanın EEG'sinin 123'ünün (%61,5) normal EEG, 9'unun (%4,5) jeneralize epileptiform anomali, 63'ünün (%31,5) fokal epileptiform anomali, 5 'inin (%2,5) ESES paterni olduğu görüldü. Dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 26'sının (%26) normal, 17'sinin (%17) jeneralize epileptiform anomali, 50'sinin (%50) fokal epileptiform anomali, 7 'sinin (%7) ESES paterni olduğu görüldü. Hastalar takiplerdeki EEG bulgularına göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol hasta grubunda takiplerde EEG bulgularından en sık normal EEG bulgusu saptandı, dirençli epilepsi grubunda ise en sık fokal EEG bulgusu gözlemlendi (Tablo 31).

Tablo 31. Takiplerdeki EEG Bulgularına Göre Dağılımı

EEG	Kontrol	Dirençli Epilepsi	Toplam
Normal	123 (%61,5)	26 (%26)	149
Jeneralize	9 (%4,5)	17 (%17)	26
Fokal	63 (%31,5)	50 (%50)	113
ESES patern	5 (%2,5)	7 (%7)	12
	200 (%100)	100 (%100)	300

Tüm parametreler tekli karşılaştırma analizi yapılarak değerlendirildiğinde; status epileptikus öyküsü olması (OR=12,236, %95 GA: 2,657-56,353, p=0,000), psikiyatrik bozukluk olması (OR=2,071, %95 GA: 1,016-4,22, p=0.045), mental gerilik olması (OR=12,472,%95 GA: 7,002-22,215, p=0,000), motor gerilik olması (OR=13,157, %95 GA: 6,978-24,807, p=0,000), ilk nöbet tipinin jeneralize tipte olması (OR=2,456, %95 GA: 1,405-4,293, p=0,002), MRG tetkikinde anormallik olması (OR=4,075, %95 GA: 2,425-6,85, p=0,000) durumlarının dirençli epilepsi gelişiminde risk oluşturduğu belirlendi (p<0,05). Diğer taraftan gebelik haftasının term olması, yenidoğan döneminde nöbet olması, febril nöbet olması, fizik muayenede mikrosefali olması, anne baba arasında akrabalık olması, ailede epilepsi hikâyesi olması, epileptik sendrom olması dirençli epilepsi gelişimi için risk faktörü oluşturmadığı tespit edildi (p>0,05) (Tablo 32).

Tablo 32. Kontrol ve Dirençli Epilepsi Hasta Gruplarının Tek Değişkenli Analiz Odds Oranları

		Kontrol	Dirençli Epilepsi	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı (GA)		p
					Alt	Üst	
Doğum Şekli	NSVY	73 (%36,5)	39 (%39)	1,112	0,678	1,823	0,673
Gebelik Haftası	Term	176 (%88)	80 (%80)	0,545	0,285	1,044	0,067
Yenidoğan Döneminde Nöbet		3 (%1,5)	5 (%5)	3,456	0,809	14,766	0,094
Status Epileptikus		2 (%1)	11 (%11)	12,236	2,657	56,353	0,001*
Febril Nöbet		16 (%8)	4 (%4)	0,479	0,156	1,473	0,199
Mikrosefali		2 (%1)	5 (%5)	5,211	0,903	27,348	0,051
Psikiyatrik Bozukluk		18 (%9)	17 (%17)	2,071	1,016	4,220	0,045*
Mental Gerilik		28 (%14)	67 (%67)	12,472	7,002	22,215	0,000*
Motor Gerilik		17 (%8,5)	55 (%55)	13,157	6,978	24,807	0,000*
Anne-Baba Arasında Akrabalık		23 (%11,5)	14 (%14)	1,253	0,614	2,555	0,535
Ailede Epilepsi Hikâyesi		48 (%24)	16 (%16)	0,603	0,323	1,127	0,113
İlk nöbet tipi	jeneralize	121 (%60,5)	79 (%79)	2,456	1,405	4,293	0,002*
Epileptik Sendromu		8 (%4)	7 (%7)	1,806	0,636	5,132	0,267
MRG'de Anormallik		41 (%20,5)	52 (%52)	4,075	2,425	6,850	0,000*

*p<0,05

Tekli karşılaştırma analiz değerlendirmesinde risk faktörü olan 14 parametre için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı ve odds oranları incelendi. Mental gerilik (OR=5,392, %95 GA: 2,251-11,533, p=0,000), motor gerilik (OR=4,028, %95 GA: 1,734-9,359, p=0,001) ve ilk nöbet tipinin jeneralize tipte olması (OR=2,483, %95 GA: 1,271-4,853, p=0,008) hastalarda dirençli epilepsiyle ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (p<0,05) (Tablo 33).

Tablo 33. Kontrol ve Dirençli Epilepsi Hasta Gruplarının Çok Değişkenli Analiz Odds Oranları

		Kontrol	Dirençli Epilepsi	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı (GA)		P
					Alt	Üst	
Mental Gerilik		28 (%14)	67 (%67)	5,392	2,251	11,533	0,000*
Motor Gerilik		17 (%8,5)	55 (%55)	4,028	1,734	9,359	0,001*
İlk nöbet tipi	jeneralize	121 (%60,5)	79 (%79)	2,483	1,271	4,853	0,008*
*p<0,05							

5. TARTIŞMA

Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemidir. Aynı zamanda çocuklarda da en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir (154). Dirençli epilepsi yaşam kalitesinde ciddi anlamda bozulmaya neden olan önemli bir bozukluk olmasının yanı sıra, depresyon ve düşük okul başarısı, davranışsal bozukluklar gibi psikiyatrik problemleri beraberinde getirmektedir (155). Buna ek olarak dirençli epilepside kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı aspirasyon, kardiyak aritmiler, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, beyin ödemi, dirençli status epileptikus ve açıklanamayan ani ölüm gibi hayatı tehdit edici tıbbi sorunlara yol açar (29).

Tüm bu olumsuz durumlar göz önünde bulundurulduğunda dirençli epilepsi gelişme riski yüksek olan çocukların erken belirlenmesi, ebeveyn desteği ve bakımına yardımcı olabileceği gibi farklı tedavi yöntemlerinin dikkate alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Risk faktörlerinin erken tanınması tedavi yönetimi açısından yararlı olduğu için biz bu çalışmada dirençli epilepsi için risk faktörlerini inceledik ve dirençlilik için risk faktörlerini; ilk nöbet tipi, epilepsi tipi, nöbet başlangıç yaşı, başlangıçta ve takiplerde nöbet sıklığı, kullanmakta oldukları ilaç sayıları, MRG’de anormal bulguların olması, takiplerdeki EEG bulguları, status epileptikus öyküsünün olması, mental geriliğin olması, motor geriliğin olması ve psikiyatrik bozukluğun olması olarak belirledik. Lojistik regresyon analizinde ise bu parametrelerden sadece motor gerilik, mental gerilik ve ilk nöbetin jeneralize tipte olmasının bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık.

Literatür incelendiğinde epilepsi prevalans oranlarının erkeklerde kızlara göre 1,2-1,5 kat daha yüksek olduğu görülmektedir (63). Erkeklerde epilepsinin daha fazla izleniyor olması erkeklerin kızlara göre daha aktif olmaları, bu nedenle daha fazla travma ile karşı karşıya kalmaları ile açıklanmıştır (156). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda da dirençli epilepsi grubunda da erkek hastaların daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 43’ü (%43) kız, 57’si (%57) erkek iken, kontrol grubundaki 200 hastanın 87’si (%43,5) kız, 113’ü (%56,5) erkek çocuktan oluşmaktadır.

Hastalar gebelik haftasına göre term ve preterm, doğum şekline göre CS ve NSVYD olarak değerlendirildiğinde kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların perinatal ve postnatal dönem hikâyeleri incelendi. Hasta verileri perinatal ve postnatal dönem hikâyeleri açısından istatistiksel olarak

değerlendirilmeye uygun değildi. Gruplarda perinatal ve postnatal dönemde olan hastalıkların varlığı çok düşüktü. Ancak daha fazla hasta sayılı, çok merkezli çalışmalarla istatistiksel olarak değerlendirmenin mümkün olacağı hasta sayısına ulaşılabilineceği düşünülmektedir. Gururaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dirençli gruptaki hastaların %25'inde, kontrol grubunda ise %6'sında doğumda hipoksi öyküsü mevcuttu (37). Bizim çalışmamızda da doğumda hipoksi kontrol grubunda 3 (%1,5) hastada, dirençli epilepsi grubunda ise 18 (%18) hastada olmak üzere dirençli grupta yüzde olarak daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak karşılaştırmaya uygun olmayan hasta sayısı sebebiyle istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemedi.

Literatürde yenidoğan döneminde nöbet varlığının dirençli epilepsi gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığını araştıran çok sayıda çalışma vardır. Kwan ve arkadaşlarının yaşları 9 ila 93 yaş arasında değişen 525 hastada yaptığı bir çalışmada yenidoğan döneminde nöbet olması ile direnç gelişimi arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (148). Berg ve arkadaşlarının 613 çocuk hastada yaptığı prospektif bir çalışmada da yenidoğan döneminde nöbet öyküsünün dirençli epilepsi için risk faktörü olduğu bulunmuştur (30). Bu bulguların aksine, Lizana ve arkadaşlarının 343 çocuk hastada yaptığı çalışmada ise yenidoğan nöbetleri ile dirençlilik arasında ilişki bulunamamıştır (149). Biz de çalışmamızda hastaları yenidoğan döneminde nöbeti olup olmaması açısından incelediğimizde, kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Status epileptikus direnç gelişimi için önemli risk faktörü olarak gösteren çalışmalar mevcuttur (29,30,36,40,42,157). Status epileptikus öyküsü direnç gelişimi için sadece prediktif bir belirteç mi yoksa epilepsinin kötü kontrolünün ya da epilepsiye neden olan hastalığının ağır seyrinin bir sonucu mu olduğu araştırma konusudur. Uzamış nöbet boyunca eksituar aminoasitlerin nörotoksik etkisinin olduğu ve dolayısıyla nöron kaybına neden olarak nöronlar arasındaki eksituar ve inhibitör dengenin daha da bozulacağı düşünülürse, status epileptikusun sadece bir sonuç değil sebep olarak da prognozda önemli olabileceği düşünülebilir (30,40). Çalışmamızda kontrol grubunda status epileptikus öyküsü olan 2 (%1) hasta, dirençli epilepsi grubunda status epileptikus öyküsü olan 11 (%11) hasta mevcuttu. Biz de status epileptikus öyküsü olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ve literatüre uygun olarak status epileptikus dirençli epilepsi için risk faktörü olarak tanımladık. Çoklu değişken analize göre ise status epileptikus bağımsız bir risk faktörü olarak saptamadık.

Febril nöbet, muhtemel hipertermi sırasında ortaya çıkan hipokampal hasar mekanizmasıyla epilepsi gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Febril nöbet ve direnç gelişimi arasındaki ilişki Moinuddin ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada 73 hastada incelenmiş, febril nöbet geçirmenin dirençli epilepsi gelişimi için prediktif değerinin olduğu saptanmıştır (158). Hitiris ve arkadaşlarının erişkinde yaptığı ve 780 hastanın incelendiği bir çalışmada da febril nöbet geçirme hikâyesi yetişkinde dirençli epilepsi için risk faktörü olarak saptanmıştır (32). Literatür incelendiğinde, bu konuyla ilgili diğer çalışmalarda febril nöbet geçirmenin dirençli epilepsi gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir (29,33,42,43,148,159,160). Biz de çalışmamızda febril nöbet öyküsü olup olmaması açısından kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Literatürde mikrosefali varlığının dirençli epilepsi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (29,33). Moinuddin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dirençli epilepsi grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun (%93) mikrosefalisi olduğu gösterilmiştir (158). Bizim çalışmamızda da dirençli grupta mikrosefali kontrol grubuna göre daha sık olmasına rağmen kontrol ve dirençli epilepsi grupları istatistiksel olarak değerlendirilmeye uygun değildi.

Literatürde, mental (35,161) ve nöromotor geriliğinin (35-37,42,149) dirençli epilepsi gelişimi için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Lizana ve arkadaşlarının 343 çocuk hastada yaptığı prospektif bir çalışmada mental retardasyon dirençli epilepsi için önemli risk faktörleri içinde gösterilmiştir (149). Sanjay ve arkadaşlarının 100 çocuk hastada yaptığı bir çalışmada nöromotor geriliğin dirençli epilepsi için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (33). Çalışmamızda hastalar motor gerilik, mental gerilik ve psikiyatrik bozukluğun (otizm, dikkat eksikliği) olması açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanarak bu 3 parametre dirençli epilepsi için risk faktörü olarak bulundu. Aynı zamanda, motor ve mental gerilik bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Türkiye'de %25-28 oranında akraba evliliği olmakta, bu rakam Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde %35'e ulaşmaktadır (162). Dirençli epilepsi gelişimi için prediktif faktörleri çocuklarda yapılmış birçok çalışmada incelediği gözlenmiş, fakat anne baba akrabalığının etkisini değerlendiren çalışmalara pek rastlanmamıştır. Altunbaşak ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmasında anne baba akrabalığının varlığı sorgulanmış ve direnç gelişimi yönünden anlamlı bir faktör olarak bulunmamıştır (161). Biz de hastaları anne-baba arasında akrabalık olup olmamasına göre ve ailesinde epilepsi hikâyesi olup

olmamasına göre incelendiğimizde kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında, literatürü destekler nitelikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Hitiris ve arkadaşlarının yetişkin hastalarda yaptığı bir çalışmada ailede epilepsi öyküsünün olmasının dirençli epilepsi için risk faktörü olduğunu saptamıştır (32). Gururaj ve arkadaşları çocuklarda yaptığı çalışmada ailede epilepsi varlığını dirençlilik ile ilişkili bulmamışlardır (37). Benzer olarak biz de çalışmamızda ailede epilepsi hikâyesini dirençlilik için risk faktörü olarak bulmadık.

Literatürde yapılmış çalışmalardan Larsson ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada 301 olgunun (%56,5) parsiyel, 232 olgunun ise (%43,5) jeneralize tipte nöbet geçirdiği raporlanmıştır (163). Avrupa'daki epilepsi epidemiyolojisinin tespiti için yapılan çalışmada ise parsiyel nöbetlerin %33-65 arasında, jeneralize nöbetlerin ise %17-60 arasında olduğu gösterilmiştir (65). Ülkemizde Serdaroğlu ve arkadaşlarının 0-16 yaş çocuklarda yaptığı bir prevelans çalışmasında ise jeneralize nöbetlerin daha sık olduğu saptanmıştır (3). Bizim çalışmamız da ilk nöbet tiplerine göre hastalar incelendiğinde jeneralize nöbetlerin daha fazla olduğu görülmektedir. Kontrol grubundaki 200 hastanın 127'sinin (%63,5), dirençli epilepsi grubundaki 100 hastanın 78'inin (%78) ilk nöbeti jeneralize tipindedir. Kontrol ve dirençli epilepsi grubundaki hastalar ilk nöbet tiplerine göre karşılaştırıldığında da dirençli epilepsi grubunda jeneralize tipin daha sık olduğu görülmektedir. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,005$) ve aynı zamanda bu parametrenin bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık. Bu durum ilk nöbet tipi jeneralize olan hastalarda daha sık dirençli epilepsi görüldüğü düşüncesini oluşturmaktadır.

Literatürde farklı çalışmalarda; miyoklonik nöbetin (164), fokal başlangıçlı nöbetin (40,165) ve jeneralize tonik klonik nöbetin (29,33,37) özellikle dirençli epilepsili hastalarda sık olan nöbet tipleri olduğu gösterilmiştir. Udani ve arkadaşlarının 123 çocukta yaptığı bir çalışmada ise başlangıç nöbet tipi ile direnç gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (38). Literatürdeki bu farklılığın sebebi, hastanın yaşamış olduğu ilk nöbetin hekim tarafından gözlenmeyip aile fertleri tarafından tarif edilene göre tanı almasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaptığımız çalışmada; ilk nöbet tiplerine göre kontrol grubundaki 48 (%24) hastanın tonik, 23 (%11,5) hastanın tonik-klonik, 19 (%9,5) hastanın miyoklonik, 14 (%7) hastanın atonik, 23 (%11,5) hastanın absans, 45 (%22,5) hastanın basit parsiyel, 28 (%14) hastanın kompleks parsiyel tiplerinde, dirençli epilepsi grubunda ise 28 (%28) hastanın tonik, 11 (%11) hastanın tonik-klonik, 13 (%13) hastanın miyoklonik, 8 (%8) hastanın atonik, 18 (%18) hastanın absans, 15 (%15) hastanın basit parsiyel, 27 (%7) hastanın kompleks parsiyel tiplerinde olduğunu saptadık. Çalışmamızda

dirençli epilepsi grubunda en sık görülen nöbet tipinin tonik nöbet olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak değerlendirildiğinde başlangıç nöbet alt tipleri açısından kontrol ve dirençli epilepsili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Literatürdeki çocukta yapılan insidans ve prevelans çalışmalarında semptomatik olguların oranı %25-40 arasında, idiyopatik olguların oranı %12-43,9 arasında değişmektedir (166-172). 2014'te yayınlanan Saygı ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada 28 dirençli epilepsi 213 kontrol epilepsi hastası değerlendirilmiş hastalar epilepsi tiplerine göre semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiş, dirençli epilepsi hastalarının 18'ini (%64,3) semptomatik, kontrol epilepsi hastalarının ise 138'ini (%64,8) idiyopatik hastaların oluşturduğu görülmüştür (173). Çalışmamızda da buna benzer olarak kontrol grubundaki en sık epilepsi tipi idiyopatik (%75,5) iken, dirençli gruptaki en sık epilepsi tipi semptomatik (%51) olarak bulundu. Veriler değerlendirildiğinde epilepsi tiplerine göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Buna göre semptomatik epilepsinin dirençlilik için risk faktörü olduğu söylenebilir.

Literatürde Şeker Yılmaz ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada epileptik sendrom varlığı dirençlilik için risk faktörü olarak bulunmuştur (157). Biz de çalışmamızda hastaları epileptik sendrom olup olmamasına göre değerlendirdik, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Yapılan farklı çalışmalarda nöbetin başlama yaşı ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bir yaş altında başlayan nöbetlerin dirençli epilepsi gelişimi açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur (29,33,40,42,43,173). Nöbetlerin bir yaş altında başlamasının gelişmekte olan beyinde epileptogeneze kalıcı yatkınlık sağlayarak direnç gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (29,33,40,42,43). Biz de çalışmamızda hastaları nöbet başlangıç yaşlarına göre değerlendirdik. Literatürle uyumlu şekilde dirençli epilepsi grubunda ortalama nöbet başlangıç yaşının (36 ay; 10-156 ay), kontrol grubundan (66 ay; 3-192 ay) daha düşük olduğunu saptadık. Nöbet başlangıç yaşlarına dirençli epilepsili hastalarda en sık 0-24 ay, kontrol grubunda ise 61-120 ay aralığında ortaya çıktığını bulduk. Sonuç olarak literatürle uyumlu şekilde, dirençli epilepsi grubunda nöbetlerin kontrol grubuna göre daha erken başladığını saptadık.

İlk nöbet geçirme sıklığı ile direnç gelişiminin de değerlendirildiği Berg ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmasında dirençli, epilepsi grubundaki hastaların %57'si her gün nöbet geçirirken, kontrol grubunda ilk dönemde her gün nöbet geçiren hastaya rastlanmamıştır (29). Şeker Yılmaz ve arkadaşlarının çocuklarda yapmış

çalışmasında ve birçok başka çalışmada nöbet sıklığının dirençli epilepsi gelişimi için bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konmuştur (34,147-149,157). Leschziner ve arkadaşlarının 503 yetişkin dirençli epilepsili hastada yaptığı çalışmada başlangıçtaki nöbet sıklığı kötü prognozla en çok ilişkili faktör bulunmuştur (174). Biz de çalışmamızda hastaları başlangıçta ve takiplerde olan nöbet sıklıkları ile dirençli epilepsi ilişkisi açısından inceledik. Dirençli grupta hem başlangıçta hem de takiplerde nöbet sıklığının fazla olduğunu gördük. Veriler değerlendirildiğinde nöbet sıklığına göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Bu bulgu nöbet sıklığının artmasının dirençli epilepsi gelişim riskini artırdığını düşündürmektedir.

Çocuk hastalarda uygun ilaç uygun dozda verilirse tek antiepileptik ile %50-70 oranında nöbet kontrolü sağlandığı, çoklu ilaç tedavisinden kaçınılması önerilse de hastaların %30-50'sine politerapi gerekliliği bildirilmiştir (175). Kwong ve arkadaşlarının hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayısı ile dirençli epilepsi arasındaki ilişkiyi de inceledikleri çalışmalarında dirençli gruptaki hastaların ilaç sayısının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu tespit edilmiştir (40). Biz de çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların tamamının (200 hasta) 1 veya 2 ilaç kullandığını dirençli gruptaki hastaların ise 52'sinin (%52) 3 veya 4 ilaç kullandığını saptadık. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak dirençli epilepsili hastaların daha fazla ilaç kullandığını gösterdi.

Çalışmamızda hastalar ilk başlanan ilaçlara göre değerlendirildiğinde dirençli epilepsi grubunda daha fazla ilaç sayısı vardı ama elde edilen veriler ilk başlanan ilacın dirençli epilepsi ile ilişkisini, istatistiksel olarak değerlendirilmeye uygun değildi. Elde edilen verilerimizde çok sayıda ilaç olması ve bazı ilaçların çok az sayıda hasta tarafından kullanılmış olması sebebiyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalar ile değerlendirmeye uygun verilerin elde edilebileceği düşünmekteyiz.

Kortikal atrofi, HİEP değişiklikleri, inme bulgusu ve yapısal anomaliler gibi başvuru sırasında hastalarda tespit edilen MRG bulguları açısından hastalar incelendiğinde dirençli epilepsi grubunda 52 (%52) hastanın, kontrol grubunda ise 41 (%20,5) hastanın MRG'de anormal bulgusu olduğunu gözledik. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğunu tespit ettik. Fakat bu fark çoklu değişken analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı. Russo ve arkadaşlarının 117 hasta ile yaptığı ilaç direncini etkileyen birçok prognostik faktörün değerlendirildiği retrospektif çalışmada, serebral lezyon bulgularının varlığının en önemli prognostik faktör olduğu saptanmıştır (176). Literatürde de birçok

çalışma benzer şekilde MRG'de anormal bulguların dirençli epilepsi gelişimi için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (34,35,147,148,164,177).

EEG, epilepsi tanısının konulmasında, nöbet sınıflamasında ve hastaların takibinde kullanılan en önemli elektrofizyolojik yöntemdir. EEG, klinik nöbete yol açan serebral nöronların paroksizmal deşarjlarını kayıt altına almada ve değerlendirmede kullanılan tek yöntemdir. Ancak EEG'nin normal olması epilepsi tanısını dışlamaz. Örneğin frontal epilepsilerde interiktal EEG kayıtları bulgu vermeyebilir. Aktivasyon yöntemlerinin kullanılması ve seri EEG çekimleri ile EEG'nin sensitivitesi artırılabilir (1,178). Çalışmamızda hastalar başlangıçta ve takiplerde EEG bulgularına göre; normal, jeneralize, fokal ve ESES patern olmak üzere dirençli epilepsi ve kontrol grubu olarak karşılaştırılarak değerlendirildi. Dirençli epilepsi grubunda, başvuru ve takiplerdeki patolojik EEG yüzdesi kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Başvuru EEG bulgularına göre kontrol ve dirençli epilepsi grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, fakat hastalar takiplerde EEG bulgularına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ko ve arkadaşlarının çocuklarda yaptıkları çalışmada dirençli gruptaki hastaların %73,6'sının EEG'si patolojik, iyi kontrollü gruptaki hastaların ise %41'inin EEG'si patolojik bulunmuş ve başvuru anındaki EEG patolojisinin tek başına risk faktörü olduğu bildirilmiştir (35). Boonluskiri ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada EEG anormalliği başlangıç yaşı ve önceki nörolojik defisitle birlikte dirençli epilepsi için başlıca risk faktörü olarak gösterilmiştir (179). Yetişkinlerde yapılmış çalışmalarda ise EEG bulguları dirençli epilepsi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır (180,181). Buna benzer olarak Gururaj ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışma bizim çalışmamızla benzer şekilde başvuru anındaki EEG patolojisinin dirençli epilepsi ile ilişkili olmadığını göstermiştir (37).

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı faktörler vardır. Bunlardan biri, sadece kliniğimizde izlenen hastaların çalışmaya alınması ve buna bağlı olarak hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Çok merkezli ve hasta sayısı daha fazla olan çalışmaların yapılması ile daha doğru çıkarımlarda bulunabilir. Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise çalışmamızın retrospektif özellikte olmasıdır. Retrospektif çalışmalarda eksik ve hatalı kayıtlara bağlı olarak verilerde eksiklikler ya da çelişkiler olabilir. Bu nedenle prospektif ve çok merkezli çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda dirençli epilepsi gelişimi için; status epileptikus öyküsünün olması, psikiyatrik bozukluk, mental ve motor gerilik olması, ilk nöbet tipinin jeneralize tipte olması, semptomatik epilepsinin varlığı, nöbet başlangıç yaşının ikiden küçük olması, başlangıçta ve takiplerde nöbetlerin sık olması, MRG'de anormal bulgularının olması ve takiplerde fokal tipte EEG bulgusunun olmasını risk faktörleri olarak saptadık. Fakat bu parametrelerden sadece mental ve motor gerilik ile ilk nöbet tipinin jeneralize olmasını bağımsız risk faktörü olarak bulduk.

Bulgularımızın prospektif ve daha fazla hasta sayısı içeren çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi, In: Nöroloji e-ders kitabı. Eds: Öge Emre A. Baykan B. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 2010.
2. Alehan F. Nöbetler, epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması In: Çocuk Nörolojisi. Eds: Aysun S. Anlar B. Altunbaşak Ş. Deda G. Serdaroğlu A. Alp Ofset. Ankara 2006: 48-61.
3. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16years. J Child Neurol. 2004;19(4): 271-274.
4. Bora S, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. Nobel Tıpkitabevleri 1. Basım. 2008, İstanbul, s: 707-734.
5. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med. 1998;338:1715-1722.
6. Bailet LL, Turk WR. The impact of childhood epilepsy on neurocognitive and behavioral performance: a prospective longitudinal study. Epilepsia. 2000; 4: 426-431.
7. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. Epilepsia. 1995;36 Suppl 2:s46-65.
8. Austin JK, Risinger MW, Beckett LA. Correlates of behavior problems in children with epilepsy. Epilepsia. 1992;33: 1115-1122.
9. Austin JK, Smith MS, Risinger MW, McNelis AM. Childhood epilepsy and asthma: comparison of quality of life. Epilepsia. 1994;35: 608-615.
10. Austin JK, Dunn DW, Caffery HM, Perkins SM, Harezlak J, Rose DF. Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures:a prospective study. Epilepsia. 2002;43: 1564-1573.
11. Spitz MC. Injuries and death as a consequence of seizures in people with epilepsy. Epilepsia. 1998;39: 904-907.
12. Buck D, Baker GA, Jacoby A, Smith DF, Chadwick DW. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. Epilepsia. 1997;38: 439-444.
13. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. Neurology. 2002 26;58: 537-541.
14. Appleton RE. Mersey Region Paediatric Epilepsy Interest Group Seizure-related injuries in children with newly diagnosed and untreated epilepsy. Epilepsia. 2002;43: 764-767.

15. Morgan CL, Kerr MP. Epilepsy and mortality: a record linkage study in U.K. population. *Epilepsia*. 2002;43: 1251-1255.
16. Kirby S, Sadler RM. Injury and death as a result of seizures. *Epilepsia*. 1995;36: 25-28.
17. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia*. 1997; 38: 1344-1349.
18. Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community-based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34: 597-603.
19. Bourgeois BF. Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39: 913-921.
20. Gilliam F, Wyllie E, Kashden J, Faught E, Kotagal P, Bebin M, Wise M, Comair Y, Morawetz R, Kuzniecky R. Epilepsy surgery outcome: Comprehensive assessment in children. *Neurology*. 1997;48: 1368-1374.
21. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencerr SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2003;61: 445-450.
22. Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F, Neville BG. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain*. 2003;126:556-566.
23. Kral T, Clusmann H, Blumcke I, Fimmers R, Ostertun B, Kurthen M, Schramm J. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74: 183-188.
24. Olavarria G, Petronio JA. Epilepsy Surgery in infancy a review of four cases. *Pediatric Neurosurgery*. 2003;39: 44-49.
25. Maganti R, Rutecki P, Bell B, Woodard, Jones JC, Ramirez L, Iskandar B. Epilepsy surgery outcome among US veterans. *Epilepsy Behavior*. 2003;4: 723-728.
26. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*. 2001;42: 1288-1307.
27. Jarrar RG, Buchhalter JR, Meyer FB, Sharbrough FW, Laws E. Long-term follow-up of temporal lobectomy in children. *Neurology*. 2002 26;59: 1635-1637.
28. Eliashiv SD, Dewar S, Wainwright I, Engel Jr, Fried I. Long-term follow-up after temporal lobe resection for lesions associated with chronic seizures. *Neurology*. 1997;48: 1383-1388.
29. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*. 1996; 37: 24-30.

30. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckermen B. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology*. 2001;56: 144-152.
31. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013;22(5):333–344.
32. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75(2-3):192–196.
33. Sanjay C, Satinder A, Ravi KV. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Ped Neurology*. 2002;27(3):186–191.
34. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2005; 20: 898–904.
35. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 1999, 110:1245–1255.
36. Sillanpa M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia*. 1993; 34: 930–936.
37. Gururaj A, Sztrihá L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res*. 2006;61(3):343–347.
38. Udani VP, Dharnidharka V, Nair A, Oka M. Difficult to control epilepsy in childhood: A long term study of 123 case. *Indian Pediatr*. 1993; 30: 1199-1206.
39. Huttenlocher PR, Hapke RJ. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol*. 1990; 28: 699-705
40. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2003; 29: 46–52.
41. Ulf S, Anders H. Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia*. 1998;39(7):767–775.
42. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia*. 2000; 41: 14–17.
43. Huang L, Li S, He D, Bao W, Li L. A predictive risk model for medical intractability in epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2014;37: 282–286.
44. Eadie M. Epilepsy from the Sakikku to Hughlings Jackson. *J Clin Neurosci*. 1995 Apr; 2(2): 156-162.
45. Jackson JH. Selected writings. Arts and Boeve Nijmegen. Vol. 1; 1996:1994.
46. Engel J Jr. Seizures and epilepsy. Philadelphia, F. A. Davis Company. 1989;536.
47. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. *Nöropsikiatri Arşivi*. 1965; 6: 57-65.

48. Elçiođlu Ö. Geçmiste, günümüzde epilepsi (sar'a). Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı. Bursa,1987.
49. Aicardi's Epilepsy in Children. Lippincott Williams. 2007;1-7.
50. Bora İ, Yeni N, Gürses C. Epileptolojinin kısa tarihçesi ve epidemiyolojisi, Epilepsi. 1.baskı Nobel Tıp Kitapevleri. 2008:1-65.
51. Ramos LJ, Rodriguez LMI, Angiler LP, Aguirre RJ, Cassinello GE. A study of drug-resistant epilepsy testing the new ILAE criteria. Seizure. 2012;266-272 .
52. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, vanDonselaar CA, Geerts AT. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. Brain. 2004;127:1774-1784.
53. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet. 2006; 367: 499-524.
54. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-1077.
55. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri In: Epilepsi. Eds: Bora İ. Yeni SN. Gürses C. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul, 2008: 65-72.
56. The commission on epidemiology and prognosis, The International League Against Epilepsy. Guidelines on epidemiologic studies. Epilepsia. 1993; 34: 592-596.
57. Sankar R, Koh S, Wu J, Menkes JH. Paroxysmal disorders, In: Child Neurology 7th ed, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia. 2006: 857-942.
58. ILAE commission report. The epidemiology of the epilepsies: future directions, International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1997; 38: 614-618.
59. Ciđer A. Erişkinde epilepsi, Hacettepe Üniversitesi Ders Yayınları. Ankara: Güneş Kitabevi. 1991. s.1-28.
60. Karaman HÖ. İnönü Üniversitesi Ders Yayınları. 2005. s. 1-26.
61. Bora İ. Epilepsi, İçinde: Ođul E, editör. Klinik nöroloji, 1. baskı. Bursa, Nobel-Güneş. 2002. s. 131-157.
62. Kernich AC, MSN, RN. Epilepsy. 2003; Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 265-266.
63. Panayiotopoulos CP. General aspects of epilepsies In: A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Ed. Panayiotopoulos CP. Springer London 2010: 1-19.
64. De Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N. Epilepsy in the tropics: epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. Epilepsia. 1996; 37: 1121-1127.

65. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 245-253.
66. Çelikkaş E. Eskişehir ilinde epilepsi insidansı. Uzmanlık Tezi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Eskişehir 2008.
67. Aydın A, Ergör A, Ergör G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in İzmir, Turkey. *Seizure.* 2002;11: 392-396.
68. Önal AE, Tümerdem Y, Öztürk MK, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A, Özel S. Epilepsy prevalence in a rural area in İstanbul. *Seizure.* 2002;11: 397-401.
69. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population-based studies using identical protocols. *Epilepsia.* 1997; 38: 716-722.
70. Topalkara K, Akyüz A, Sümer H. Sivas il merkezinde tabakalı örnekleme yöntemi ile gerçekleştirilen epilepsi prevalans çalışması. *Epilepsi.* 1999; 5(1): 24-29.
71. Şahin A, Bolayır E, Sümer H. Epidemiologic evaluation of epileptic and nonepileptic seizures in Sivas region of middle Anatolia. *Neurol Psych Brain Res.* 2004; 11: 97-102.
72. Çalışır N, Bora İ, İrgil E. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia.* 2002; 43(S6): 1-3.
73. Okan N, Okan M, Eralp O, Aytekin AH. The prevalence of neurological disorders among children in Gemlik (Turkey). *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37(7): 597–603.
74. Çan G, Bölükbaşı O, Torun P. The Epilepsy Prevalence and Risk Factors in 0-6 Age Group in Trabzon City Center. The 5th National Public Health Congress. İstanbul. 12-16 October 1996.
75. Rho JM, Sankar R, Cavazos JE. *Epilepsy: Scientific Foundations of Clinical Practice.* New York, NY: Marcel Dekker; 5-21;2004.
76. Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population. Characteristics of patients receiving medication for epilepsy. *Epilepsy Res.* 1995;21: 43-49.
77. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, Sander JW. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in southeast England. *BMJ* 2002; 325(7371):1013–1016.
78. Morgan CLI, Ahmed Z, Kerr MP. Social deprivation and prevalence of epilepsy and associated health usage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69: 13-17.
79. Annegers JE, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester Epidemiology Project Mayo Clinic Proceedings. 1996; 71: 570–575.
80. Holmes GL. Epilepsy and other seizure disorders. In *Principles of Child Neurology.* Ed: Berg BO. McGraw-Hill. New York. 1996:223–284.

81. Hauser WA. Seizure disorders the changes with age. *Epilepsia*. 1992; 33: 6-14.
82. Annegers JE, Garbow JD, Groover RV. Seizures after head trauma: A population study. *Neurology*. 1980;30: 683–689.
83. Ascroft PB. Traumatic epilepsy after gunshot wound of the head. *British Medical Journal*. 1941; 1: 739–744.
84. Bergamsco B, Benna P, Ferrero B, Gavinelli R. Neonatal hypoxia and epileptic risk. *Epilepsia*. 1984; 25: 131–136.
85. Rantakallio P, Von Wendt L. A prospective comparative study of the aetiology of cerebral palsy and epilepsy in a one-year birth cohort from northern Finland. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1986; 75: 586–592.
86. Nicolosi A, Hauser WA, Behi E, Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted county, Minnesota, 1950-1981. *The Journal of Infectious Diseases*. 1986; 154: 399-408.
87. Rocca WR, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case- control study. *Annals of Neurology*. 1987; 21: 22–31.
88. Nelson KB, Pllenberg GH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine*. 1976; 295:1029–1033.
89. Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Lubsen GD, Habberna JDF. Family history and recurrence of febrile seizures. *Archives of Disease in Childhood*. 1994; 70: 395–399.
90. Eisner V, Pauli LL, Livingston S. Epilepsy in the families of epileptics. *The Journal of Pediatrics*. 1960; 56: 347–354.
91. Khoury SA, Massad D. Consanguineous marriages in Jordan. *American Journal of Medical Genetics*. 1992; 43: 769–775.
92. Rodin E. Vocational and educational problems with epileptic patients. *Epilepsia*. 1972;13(1):149–160.
93. Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17: 141-146.
94. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpaa M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: A review. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 11: 18-27.
95. Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): The quest for mechanisms. *Epilepsia*. 2007; 48: 859-871.
96. Camfield P, Camfield C. Sudden unexpected death in people with epilepsy: A pediatric perspective. *Semin Pediatr Neurol*. 2005;12: 10-14.

97. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 2010; Revised terminology and concept for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. 2005-2009. *Epilepsia*. 51: 676-685.
98. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30: 389-399
99. Shovon SD. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet*. 1990; 336: 93-96.
100. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Eds: Engel, Jr J and Pedley TA, Lippincott-Raven, Philadelphia. 1997:517-524.
101. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of later epilepsy remission: A community study. *Epilepsia*. 1988; 29: 590-600.
102. Luders H, Acharya J, Baumgartner C. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998; 39(9): 1006-1013.
103. Engel J. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia*. 1998; 39(9): 1014-1017.
104. Fakoner MA, Scrafetinides EA, Corsellis JAN. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1964;10: 233-235.
105. Holmes GL. Partial complex seizures in children: An analysis of 69 seizures in 24 patients using EEG, FM radiotelemetry and videotape recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984;57(1):13-20.
106. Nordli DR Jr, Bazil CW, Scheuer ML, Pedley TA. Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia*. 1997;38(5):553-560.
107. Alehan F. Epilepsiye giriş, epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması In *Çocuk Nörolojisi*. Eds Gökçay E. Sönmez FM. Topaloğlu H. Tekgül H. Gürer YKY. Anıl Matbaacılık, Ankara. 2010: 271-277.
108. Egli M, Mothersill IO, Kane M. The axial spasm: the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 401-415.
109. Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain*. 1953;76: 50-69.
110. Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin*. 2001;19: 251-270.
111. Gardiner RM. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. *J Neurol*. 2000; 247(5):327-334.

112. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield P. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: Remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996; 47(4): 912–918.
113. Gastaut H, Tassinari CA, Bureau-Pallias M. Etude polygraphie et clinique des “effondrements atonique epileptiques.” *Rev Neurol*. 1966;36: 5–21.
114. Pazzaglia P, D’Alessandro R, Ambrosetto G, et al. Drop attacks anminous change in the evolution of partial epilepsy. *Neurology*. 1985;35: 1725–1730.
115. Adams RD, Ropper VM. Epilepsy and other seizure disorders. *Principles of Neurology* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1997: 315–28.
116. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy. In: Swaiman KF, Ashwal S. Eds. *Pediatric Neurology Principles and Practice*. 3th Ed., St. Louis: Mosby, 1999: 629-660.
117. Fenichel GM. A Sign And Symptoms Approach, *Clinical Pediatric Neurology* 3th Ed., Philadelphia: Saunders Co. 1997:1-46.
118. Menkes JH, Sankar R. Paroxysmal Disorders. In: *Textbook of Child Neurology*. Menkes JH. 5th Ed., Philadelphia: Williams and Wilkins. 1995:725-814.
119. Panayiotopoulos CP. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London: John Libbey & Co. Ltd. 1999: 223-264.
120. Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. A clinical electroencephalographic and telencephalographic study. *Epilepsia*. 1974;15: 301-315.
121. Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: A follow up study in adulthood of patients initially studied as children. *Epilepsia*. 1982; 23: 629-632.
122. Loiseau P, Pestre M, Dartigues, Commenges D, Barberger-Gateau C, Cohadon S. Long term prognosis in two forms of childhood epilepsy: Typical absence seizure and epilepsy with rolandic (centrotemporal) EEG foci. *Ann Neurol*. 1983; 13: 642-648.
123. Ferrie CD, Grunewald RA. Panayiotopoulos syndrome: A common and benign childhood epilepsy. *Lancet*. 2001; 42: 796-803.
124. Koutroumanidis M. Panayiotopoulos syndrome: A common benign but underdiagnosed and unexplored early childhood seizure syndrome. *BMJ*. 2002; 324: 1228-1229.
125. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel JJr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: 1212-1218.
126. Engel J Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. 2006; 47: 1558-1568.

127. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S. Panayiotopoulos syndrome: A consensus view. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 236-240.
128. Covanis A, Lada C, Skiadas K. Children with rolandic spikes and ictus emeticus: Rolandic epilepsy or Panayiotopoulos syndrome? *Epileptic Disord.* 2003; 5: 139-143.
129. Caraballo RH, Astorino F, Cersosimo R, Soprano AM, Fejerman N. Atypical evolution in childhood epilepsy with occipital paroxysms (panayiotopoulos type). *Epileptic Disord.* 2001; 3: 157-162.
130. Germano E, Gagliano A, Magazu A, Sferro C, Calarese T, Mannarino E. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: neurophysiological findings. *Epilepsy Res.* 2005; 64: 137-150.
131. Serdaroğlu G, Tekgül H. Çocukluk çağı ve adölesan dönemi idiyopatik epilepsileri. In: *Çocuk Nörolojisi.* Eds Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YKY. Anıl Matbaacılık, Ankara. 2010: 297-308.
132. Hitiris N, Brdie MJ. Evidence based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2005; 46 Suppl 9: 149-153.
133. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: A 5-year prospective study. *Epilepsia.* 1994; 35: 285-296.
134. Janz D, Christian W. [Impulsive petit-mal.] *Z Nervenheilk* 1957; 176: 346-386. (Translated into English by P Genton.) In: *Idiopathic generalized epilepsies* Eds. Malafosse A, P Genton, E Hirsch, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R. London: John Libbey & Co. Ltd 1994; 229-251.
135. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology.* 1984; 34: 285-294.
136. Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy: an underdiagnosed syndrome. In: *Epileptic seizures and syndromes.* London: John Libbey & Co. Ltd. 1994; 221-230.
137. Oguni H, Mukahira K, Oguni M, Uehara T, Su YH, Izumi T. Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 1994; 35: 307-316.
138. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: *Epileptic syndromes and their treatment.* Springer Healthcare Ltd. 2010; 377-421.
139. Özmen M. Yenidoğan ve bebeklik dönemi epilepsi sendromları. In: *Çocuk Nörolojisi.* Eds Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H. Gürer YKY. Anıl Matbaacılık, Ankara. 2010: 287-296.

140. Arhan E, Serdaroğlu A. Çocuk ve ergenlik çağı semptomatik epilepsiler. In: Çocuk Nörolojisi. Eds Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YKY. Anıl Matbaacılık, Ankara. 2010: 309-318.
141. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20: 393-397.
142. Gastaut H. The Lennox-Gastaut syndrome: Comments on the syndrome's terminology and nosological position amongst the secondary generalized epilepsies of childhood. *Electroencephalography Clin Neurophysiol Suppl.* 1982; (35): 71-84.
143. Bilir E. Epilepsi cerrahi tedavisinde gelişmeler. *Türk Nöroloji Dergisi.* 1998; 4:33-36.
144. Meldrum BS. Why and when are seizures bad for the brain? *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22: 445-450.
145. Alpman A, Özkınay F, Tekgül H, Gökben S, Pehlivan S, Schalling M, Özkınay C. Multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms in childhood drug-resistant epilepsy. *J Child Neurol.* 2010; 25(12):1485-1490.
146. Vahab SA, Sen S, Ravindran N, Mony S, Mathew A, Vijayan N, Nayak G, Bhaskaranand N, Banerjee M, Satyamoorthy K. Analysis of genotype and haplotype effects of ABCB1 (MDR1) polymorphisms in the risk of medically refractory epilepsy in an Indian population *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 24(3):255-260.
147. Brodie MJ. Diagnosis and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112(S181):36-39.
148. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med.* 2000; 342:314-319
149. Lizana JR. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure.* 2009; 18: 412–416.
150. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith G, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: A population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr.* 1993; 122:861-868.
151. Burrows P, Lasjaunias PL, Ter Brugge KG. Urgent and emergent embolization of lesions of the head and neck in children- indications and results. *Pediatrics* 1987; 80: 386.
152. Loeffler JS. Role of stereotactic radiosurgery with a linear accelerator in treatment of intracranial arteriovenous malformations and tumors in children. *Pediatrics.* 1990; 85: 774.
153. Brunelle F. Arteriovenous malformation of vein of galen in children. *Pediatr Radiol.* 1997; 27: 501.

154. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy. A review. *Epilepsy Research*. 2009; 85: 31–45.
155. Alving J. What is intractable epilepsy? In: Johannessen SI (ed). *Intractable epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing. 1995:1–12.
156. Bharuca NE, Bharuca EP, Bharuca AE et al. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia*. 1988; 29: 111-115.
157. Şeker Yılmaz B, Okuyaz C, Komur M. Predictors of intractable childhood epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2013; 48 (1):52-55.
158. Moinuddin A, Rahman M, Akhter S, Kawser C. Predictors of childhood intractable epilepsy- A retrospective study in a tertiary care hospital. *Bangladesh J Child Health*. 2009; 33(1):6-15.
159. Arts W.F.M, Geerts A.T. The Early Prognosis of Epilepsy in Childhood: The Predicti of a Poor Outcome. *The Dutch Study of Epilepsy in Childhood*. *Epilepsia*. 1999, 40(6):726-734
160. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997; 38: 1275-1282.
161. Altunbaşak S, Hergüner O, Burgut R. Risk Factors Predicting Refractoriness in Epileptic Children with Partial Seizures. *Child J Neurol*. 2007; 22; 195-199.
162. Tunçbilek E, Ulusoy M: Consanguinity in Turkey in 1988. *Nüfusbilim Dergisi: Cilt 11*; 35-46.
163. Larsson K, Eeg-Olafsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *European Journal of Pediatric Neurology*. 2006; 10: 107-113.
164. Johnston MV. Seizure in childhood. In:Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2. 1993-2005;2004.
165. Yoko O, Harumi Y. Predictors and underlying causes of medically intractable localization-related epilepsy in childhood. *Ped Neurology*. 2000;24(3):209–213.
166. Endziniene M, Pauza V, Miseviciene I. Prevalence of childhood epilepsy in Kaunas, Lithuania. *Brain Dev*. 1997; 19: 379-387.
167. Beilmann A, Napa A, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia*. 1999; 40: 1011-1019.
168. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia*. 1980; 21: 57-62.
169. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in Western Norway. *Epilepsia*. 2000; 41(7): 802-810.

170. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr Scand.* 1993; 82: 60-65.
171. Oka E, Ohtsuka Yoko, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: A population based survey in Okayama Japan. *Epilepsia* 2006; 47 (3): 626-30.
172. Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M, Apak S. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in a child neurology unit. *Brain and Development.* 1996; 18: 192-196.
173. Saygı S, Erol İ, Alehan F. Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2014; 44: 490-495.
174. Leschziner G, Jorgenssen AL, Andrew T, Pirmohamed M, Williamson PR, Marson AG, Coffe AJ, Middleditch C, Rogers J, Bently DR, Chadwick DW, Balding DJ, Johnson MR. Clinical factors and ABCBI polymorphisms in prediction of antiepileptic drug response: A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2006; 5, 668—676.
175. Panayiotopoulos CP. Principles of therapy in the epilepsies. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Ed. Panayiotopoulos CP. Springer London. 2010: 173-235.
176. Russo A, Posar A, Conti S, Parmeggiani A. Prognostic factors of drug-resistant epilepsy in childhood: An Italian study. *Pediatrics International.* Volume 57, Issue 6 December 2015; Pages 1143–1148.
177. Turanlı G. Parsiyel epilepsiler. *Katkı.* 1994: 15 (6):476-486.
178. Okuyaz Ç. Çocuk nörolojisinde elektrofizyolojik tanı yöntemleri ve kullanım alanları. In: Çocuk Nörolojisi Eds: Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Deda G, Serdaroğlu A. Alp Ofset. Ankara, 2006; 293-314.
179. Boonluksiri P, Visuthibhan A, Katanyuwong K. Clinical Prediction Rule of Drug Resistant Epilepsy in Children. *J Epilepsy Res.* 2015 Dec; 5(2): 84–88.
180. Elwes RD, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *New England Journal of Medicine.* 1984; 311:944–947.
181. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a populationbased adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia.* 2001; 42: 1025–1030.