

Cilt 3

Kumandaş & Canpolat

Temel Pediatrik Nöroloji Tanı ve Tedavi



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-8299-16-8 (Tk)	Bekir YÖNEÇ
978-625-8299-19-9 (3.c)	Remziye YILDIRIM
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Kumandaş & Canpolat	47518
Temel Pediatrik Nöroloji: Tanı ve Tedavi	Baskı ve Cilt
Editörler	Vadi Matbaacılık
Sefer KUMANDAŞ	Bisac Code
ORCID iD: 0000-0003-0117-1218	MED069000
Mehmet CANPOLAT	DOI
ORCID iD: 0000-0002-2197-8433	10.37609/akya.2032
Yayın Koordinatörü	
Yasin DİLMEN	

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaz, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 03123163

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Çocuk Nörolojisi uzmanlığı ayrıcalıklı bir konumdadır. Altı yılı aşabilen bir tıp eğitiminden sonra, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi eğitimlerine ek olarak kadınlarda altı, erkeklerde askerlik ile beraber sekiz yılı bulabilen zorunlu hizmeti yapmaları şartı getirilmiştir.

Tıp fakültesinde ve eğitim sırasında edinilen bilgilerin yüzde ellisinin her beş yılda yarısının değiştiği (bu sürenin zamanla kısaldığı) varsayılmaktadır.

Tıptaki süratli ilerleme nedeni ile mezuniyet sonrası eğitime ağırlık verilmesi zorunluğu vardır.

Her hasta karşısında ayrı bir sınav geçiren uzmanlar çok defa yaşantımızın bir uzantısı olan bilgisayar, eğitim toplantılarında elektronik aletlere (çok defa cep telefonuna) çekilen görüntülerden edinilen bilgiler ve algoritmalarla tanışmaya ulaşmaktadır.

Tıbbi perodik yayınların ve kitapların eğitime katkıları tartışmasız ön planda olması her zaman vurgulanır. Uygulamadaki yeri ise birkaç nedenle tartışmalıdır. Zaman bulamamak ve tıbbi perodik yayınlara ve kitaplara ulaşmadaki maddi olanakları geliştirmek ve alışkanlık haline getirmedeğimiz sürece çözümlenemez. Tıbbi yayınların büyük çoğunluğunun ikinci bir lisanı yeteri kadar öğrenmeye zaman ayırmamış olmakta diğer bir engel kabul edilebilir.

Çocuk Nörolojisi uzmanlarının karşılaştıkları zorluk nörolojik hastalıkların anatomi, fizyoloji, farmakoloji gibi temel bilimlerin yanında genetik, enfeksiyon, immünoloji, patoloji, biyokimya vb. alanlara dayanan, laboratuvar metodları ile çözümlenmesi gereken birçok konu vardır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölümünden Prof. Dr. Sefer Kumandaş'ın önderliğinde 500'den fazla yazarın katkısı ile 361 bölüm 4576 sayfa tutan bir Çocuk Nörolojisi kitabının sadece İÇİNDEKİLER listesini gördükten sonra izlenimlerimizi sizlerle paylaşmak istedik.

Çocuk Nörolojisi kapsamı içine giren konuların bu kadar fazla olması eğitiminin zorluğunu işaret ettiği gibi kitaptaki konuların okunabilir, öğrenilebilir, faydalanılabilir ve geçerliliğinin de bir göstergesi olacaktır.

Tıbbi konularda Türkçe yayınların dünya literatürü ile kıyaslanabilir bir düzeye gelmesi hepimizin hedefi olmalıdır.

Çocuk Nörolojisine katkıları için teşekkürlerimizle.

Prof. Dr. Kalbiye YALAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Nörolojisi Kurucu Üyesi

Prof. Dr. Selçuk APAK

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Nörolojisi Kurucu Üyesi

SUNUŞ

Çocuk nörologları intrauterin dönemden başlayarak adölesan dönemin sonuna kadar çocukların mental-motor gelişimlerini takip etmek ve nörolojik sorunlarıyla ilgilenmek zorundadır. Bilindiği üzere bu kadar uzun sürede çocukların mental ve motor gelişimlerini etkileyecek intrauterin-ekstrauterin asfiksiler, intrakraniyal kanamalar, enfeksiyonlar, kas hastalıkları, kazalar, gelişimsel bozukluklar, zehirlenmeler, sistemik hastalıklar, metabolik ve genetik hastalık gibi bir çok neden söz konusu olabilmektedir.

Son yıllarda diğer bilim dallarında olduğu gibi Pediatrik nöroloji alanındaki bilgilerde hızlı bir değişme ve yenilenme gözlenmekte; yeni enzim ve gen replasmanı tedavileri tedavi protokollerine eklenmektedir.

Çocuk nöroloji ile ilgili tüm konulardaki gelişmeleri eşit ağırlıkta yer veremediğimiz bu kitapta son gelişmelerin ışığında çocuk nörolojisinin hemen hemen tüm konularını alanlarında uzmanlaşmış, ülkemizin değerli öğretim üyeleriyle yeniden değerlendirme fırsatı bulduk.

Bu kitap Türkiye’de bugüne kadar Çocuk Nörolojisi konusunda yayınlanmış en kapsamlı eser olmuştur. Kitabın Çocuk Nörologları, Pediatri uzmanları, Acil uzmanları ve ilgili diğer bölümlerin hekimlerinde basucu referans kitabı olacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca bu eserin Cumhuriyetin 100. yılında yayınlanmasını sağlayarak, “Hayatta en hakiki mürşit ilimdir” diyen ve kendini Türk hekimlerine emanet eden Gazi Mustafa Kemal Atatürk’ün izinde olduğumuzu ve onun gösterdiği bilimsel hedeflere ulaşmak için büyük gayretler sarf ettiğimizi göstermek, yetişmemizde maddi ve manevi imkanları sağlayan milletimize olan vefa borcumuzu bir nebze de olsa ödemek istedik. Bizi yetiştiren hocalarımızı saygı ve minnetle anıyoruz. Eserin hazırlanmasında emeği geçen saygıdeğer bilim insanlarımızı, yayına hazırlayan ve emeği geçen herkese şükranlarımızı sunuyoruz.

Saygılarımızla...

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Nörolojisi BD.,
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Nörolojisi BD., Öğretim Üyesi

Editörden,

Saygıdeğer meslektaşlarım;

Türkiye’de çocuk nörolojisi bilim dalları ilk kez 1963 yılında Hacettepe Tıp Fakültesinde kurulmuş olup daha sonra 1966 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve 1972 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde kurulmuştur. Bu üniversitelerden yandal ihtisası alan değerli çocuk nörolojisi hocalarımız Türkiye’nin çeşitli tıp fakültelerinde ve Sağlık Bakanlığının eğitim kurumlarında çocuk nörolojisi bilim dallarını kurmuş ve yeni çocuk nörologları yetiştirmişlerdir.

Bugün itibarıyla çocuk nörologlarının sayısı yaklaşık 400 kişiye ulaşmış olup büyük bir çocuk nörolojisi ailesi olarak Türkiye’ye hizmet vermekteyiz.

Bu bağlamda ben de 1993-1996 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde yandal ihtisasımı tamamlayıp 1997 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde Çocuk Nörolojisi Bilim Dalını kurdum ve onlarca çocuk nörologu yetiştirdim. Bilim dalı olarak 24 yıl süreyle yüz binlerce çocuk nörolojisi hastasına hizmet verdik. On bir yıl Türkiye’nin değişik tıp fakülteleri ve devlet hastanelerinde pratisyen doktor ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları uzmanı olarak çalıştım ve son 30 yılımı akademik kadroda hizmet verdiğim Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2 yıl önce emekli oldum. Halen serbest hekim olarak çocuk nörolojisi hastalarına hizmet vermekteyim.

Bizlerin yetişmesinde emeği geçen ve ikinci baharını yaşayan saygı değer hocalarımıza “Bana bir harf öğretmenin kölesi olurum mantığı ile” saygı, minnet ve şükranlarımı sunuyor, ebediyete intikal edenlere Allah’tan rahmet diliyorum.

Bu eserin hazırlanmasında emeklerini esirgemeyen değerli bilim insanları arkadaşlarıma, yayı-nevi çalışanlarına ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu eserin çocuk doktorları, acil hekimleri, yoğun bakım doktorları, erişkin nörologları ve çocuk nörologlarına faydalı olacağını ümit ediyorum.

Saygılarımla

Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,

Çocuk Nörolojisi BD., Emekli Öğretim Üyesi

Editörden,

“Kumandaş & Canpolat Temel Pediatrik Nöroloji: Tanı ve Tedavi” kitabının 1. baskısında yer alarak katkı sağlayan değerli hekimlerimize, bilim insanlarımıza, Akademisyen yayınevinin çok değerli yönetici ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum. Bu kitabın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerinin, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlarının, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı yan dal araştırma görevlilerinin ve Çocuk Nörolojisi uzmanlarının hem eğitim süreçlerine katkı sağlayacağını hem de günlük hasta pratiğinde bir başucu kitabı olacağını umut ediyorum. Bu eser, bizleri yetiştiren Türk Milletine ve Ailelerimize karşı olan vefa borcu ve şükranlarımızı bir nebze de olsa sunma imkânı vermiştir. Türkiye Cumhuriyeti’nin kuruluşunun 100. yılı olan 2023’e emin ve kararlı adımlarla ilerlerken, kitabımızın 1. baskısının “Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz” diyen Cumhuriyetin kurucu lideri Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK’ün bizlere emanetleri olan ülkemiz çocuklarını “Her bir Türk evladının, birer Türk Bayrağı olduğu” ülküsü, hekimlik mesleğinin evrensel ilkeleri ve modern tıbbın bilimsel gereklilikleri doğrultusunda tedavi edecek kıymetli hekimlerimize hayırlı olmasını temenni ediyor, Cumhuriyetimizin 99. yılını kutluyor ve bu eseri Türkiye Cumhuriyeti’nin 100. yılına ithaf ediyorum.

Saygılarımla

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Nörolojisi BD., Öğretim Üyesi

29 Ekim 2022

İÇİNDEKİLER

KISIM 20 EPİLEPSİ

BÖLÜM 144	Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi	2053
	<i>Peren PERK YÜCEL</i>	
BÖLÜM 145	Epilepsinin Epidemiyolojisi	2059
	<i>Akın IŞCAN</i>	
BÖLÜM 146	Epileptogenezis ve Epilepsinin Patofizyolojisi	2067
	<i>Nilüfer ELDEŞ HACİFAZLIOĞLU</i> <i>Yüksel YILMAZ</i>	
BÖLÜM 147	Epilepsinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	2091
	<i>Dilara Füsün İÇAĞASIOĞLU</i>	
BÖLÜM 148	Epilepsinin Genetiği	2099
	<i>Murat ERDOĞAN</i> <i>Burhan BALTA</i>	
BÖLÜM 149	Epilepsinin Sınıflandırılması.....	2105
	<i>Deniz MENDERES</i> <i>Ayşe SERDAROĞLU</i>	
BÖLÜM 150	Jeneralize Epilepsiler	2115
	<i>Gül AKTAN</i>	
BÖLÜM 151	Fokal Epilepsiler	2123
	<i>Güzide TURANLI</i> <i>Ülkühan ÖZTOPRAK</i>	
BÖLÜM 152	Febril Nöbetler.....	2143
	<i>Gül Demet KAYA ÖZÇORA</i> <i>Mehmet CANPOLAT</i> <i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 153	Metabolik Epilepsiler.....	2153
	<i>Şenay HASPOLAT</i> <i>Zeynep Selen KARALÖK</i>	
BÖLÜM 154	Yenidoğan Konvulziyonları	2163
	<i>Pınar ARICAN</i> <i>Nihal OLGAÇ DÜNDAR</i>	

BÖLÜM 155	Yenidoğanın Vitamin Yanıtlı Nöbetlerine Yaklaşım.....	2177
	<i>Ahmet ÖZDEMİR</i>	
	<i>Osman BAŞTUĞ</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
BÖLÜM 156	Yenidoğanın Epileptik Sendromları.....	2185
	<i>Ergin ATASOY</i>	
	<i>Hüseyin TAN</i>	
BÖLÜM 157	Ohtahara Sendromu	2189
	<i>Mehmet Akif KILIÇ</i>	
	<i>Edibe Pembegül YILDIZ</i>	
BÖLÜM 158	Epileptik Ensefalopati, Erken İnfanitil Epileptik Ensefalopati Alt Tipleri ve Yeni Tanımlanan Nadir Epileptik Ensefalopatiler	2195
	<i>Çiğdem GENÇ SEL</i>	
	<i>Meral TOPÇU</i>	
BÖLÜM 159	Erken Miyoklonik Epilepsi (EME)	2213
	<i>Hüseyin KILIÇ</i>	
BÖLÜM 160	West Sendromu	2217
	<i>Fatma HANCI</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
	<i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 161	Selim İnfanitil Miyoklonik Epilepsi.....	2229
	<i>Merve YAVUZ</i>	
	<i>Aycan ÜNALP</i>	
BÖLÜM 162	Selim Süt Çocukluğu Dönemi Epilepsileri	2233
	<i>Ceren GÜNBEY</i>	
BÖLÜM 163	Yer Değiştiren Foküslü İnfanitil Parsiyel Nöbetler (İnfanitil Malign Migratuar Parsiyel Epilepsi)	2237
	<i>Abdullah Hakan ÖZMEN</i>	
	<i>Mehmet Sait OKAN</i>	
BÖLÜM 164	Hemikonvülziyon Hemipleji Epilepsi Sendromu	2243
	<i>Tuğçe AKSU UZUNHAN</i>	
	<i>Nur AYDINLI</i>	
BÖLÜM 165	Dravet Sendromu	2249
	<i>Hamit ACER</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
	<i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 166	Doose Sendromu (Miyoklonik-Astatik Epilepsi)	2257
	<i>Duygu GÜNER ÖZCANYÜZ</i>	
	<i>Faruk İNCECİK</i>	
BÖLÜM 167	Non-Progresif Hastalıklarda Miyoklonik Ensefalopati	2265
	<i>Elif Perihan ÖNCEL</i>	
	<i>Taner SEZER</i>	

BÖLÜM 168	Landau-Kleffner Sendromu.....	2273
	<i>Rıdvan AKIN</i> <i>Hamit ÖZYÜREK</i>	
BÖLÜM 169	Uykuda Elektriksel Status Epileptikus.....	2281
	<i>Fatma HANCI</i> <i>Mehmet CANPOLAT</i> <i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 170	Lennox Gastaut Sendromu.....	2297
	<i>Fatma HANCI</i> <i>Mehmet CANPOLAT</i> <i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 171	Benign Oksipital Epilepsiler (Panayiotopoulos Sendromu ve Gastaut Sendromu).....	2305
	<i>Semra SAYGI</i>	
BÖLÜM 172	Febril Nöbet Artı Genetik Epilepsi (Genetic Epilepsy With Febrile Seizure Plus, GEFS+).....	2313
	<i>Ayşe Nur COŞKUN</i> <i>Mutluay ARSLAN</i>	
BÖLÜM 173	Çocukluk Çağının Sentrotemporal Dikenli Bening Epilepsisi (BECTS).....	2319
	<i>Ali CANSU</i> <i>Beril DİLBİR</i>	
BÖLÜM 174	Absans Epilepsiler	2329
	<i>Hilal AYDIN</i> <i>Sevim TÜRAY</i> <i>Kürşad AYDIN</i>	
BÖLÜM 175	Jüvenil Miyoklonik Epilepsi.....	2351
	<i>Gül YÜCEL</i> <i>Cengiz DİLBİR</i>	
BÖLÜM 176	Jeneralize Tonik Klonik Nöbetler.....	2363
	<i>Uğur IŞIK</i>	
BÖLÜM 177	Otozomal Dominat Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi	2371
	<i>Ergin ATASOY</i> <i>Hüseyin TAN</i>	
BÖLÜM 178	Progresif Miyoklonik Epilepsi	2375
	<i>Alev ELÇİ KARADUMAN</i> <i>Tuğba HIRFANOĞLU</i>	
BÖLÜM 179	Refleks Epilepsiler	2383
	<i>Bülent ÜNAY</i>	
BÖLÜM 180	Otoimmün Epilepsiler	2393
	<i>Muhittin BODUR</i> <i>Bahadır KONUŞKAN</i>	

BÖLÜM 181	Jelastik Nöbetler ve Hipotalamik Hamartom	2407
	<i>Tuğçe AKSU UZUNHAN</i> <i>Nur AYDINLI</i>	
BÖLÜM 182	Kazanılmış Epilepsiler.....	2415
	<i>Arzu EKİCİ</i>	
BÖLÜM 183	Epilepsi ve Otizm.....	2429
	<i>Barış EKİCİ</i> <i>Fahri ÇELEBİ</i>	
BÖLÜM 184	Epilepsi Tanısı.....	2437
	<i>Sema SALTİK</i> <i>Ceren BİBİNOĞLU AMİROV</i>	
BÖLÜM 185	Epilepside Nörogörüntüleme	2443
	<i>Turgut SEBER</i>	
BÖLÜM 186	Pediyatrik Epilepside Tedavi	2469
	<i>Ceren GÜNBEY</i> <i>Dilek YALNIZOĞLU</i>	
BÖLÜM 187	Antiepileptik İlaçlar.....	2481
	<i>Tuğçe Damla DİLEK</i> <i>Serhat GÜLER</i>	
BÖLÜM 188	Yeni Kuşak Antiepileptik İlaçlar	2497
	<i>Burak TATLI</i>	
BÖLÜM 189	Pediyatrik Epilepsi Tedavisinde Tıbbi Kannabinoidlerin Kullanımı	2503
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
BÖLÜM 190	Medikal Ketojenik Diyet.....	2511
	<i>Orkide GÜZEL</i>	
BÖLÜM 191	Çocukluk Çağı Epilepsi Cerrahisi ve Nöromodülasyon	2523
	<i>Halil ULUTABANCA</i> <i>Berat ERTURHAN</i>	
BÖLÜM 192	Status Epileptikus.....	2529
	<i>Fatma HANCI</i> <i>Mehmet CANPOLAT</i> <i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 193	Yeni-Başlangıçlı Dirençli Status Epileptikus (New-Onset Refractory Status Epilepticus-NORSE).....	2549
	<i>Semra SAYGI</i> <i>Füsün ALEHAN</i>	
BÖLÜM 194	Ateşli Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome – FIRES)	2557
	<i>Semra SAYGI</i> <i>Füsün ALEHAN</i>	

BÖLÜM 195	Nonkonvulzif Status Epileptikus	2563
	<i>Deniz MENDERES</i>	
	<i>Ebru ARHAN</i>	
BÖLÜM 196	Neonatal Status Epileptikus	2569
	<i>Seda KANMAZ</i>	
	<i>Hasan TEKGÜL</i>	
BÖLÜM 197	Epilepside Komorbidite ve Mortalite	2579
	<i>Şiar DURSUN</i>	
	<i>Cihan MERAL</i>	

KISIM 21 ANİ BEBEK ÖLÜM SENDROMU

BÖLÜM 198	Ani Bebek Ölüm Sendromu	2591
	<i>Ayfer ARDUÇ AKÇAY</i>	
	<i>Serap UYSAL</i>	

KISIM 22 NONEPILEPTİK PAROKSİSMAL OLAYLAR

BÖLÜM 199	Nonepileptik Paroksizmal Olaylar	2603
	<i>Ünal AKÇA</i>	
	<i>Haydar Ali TAŞDEMİR</i>	
BÖLÜM 200	Katılma Nöbeti (Breath Holding)	2621
	<i>Gülşen KÖSE</i>	
BÖLÜM 201	Refleks Anoksik Nöbetler	2627
	<i>Gülşen KÖSE</i>	
BÖLÜM 202	Senkop	2631
	<i>Ayfer ARDUÇ AKÇAY</i>	
	<i>Serap UYSAL</i>	
BÖLÜM 203	Postrural Ortostatik Taşikardi Sendromu	2643
	<i>Kazım ÜZÜM</i>	
	<i>Süleyman SUNKAK</i>	
BÖLÜM 204	Uzun QT Sendromu ve Epilepsi	2651
	<i>Ali BAYKAN</i>	
	<i>Çağdaş VURAL</i>	
BÖLÜM 205	Psikojenik Non-Epileptik Nöbetler	2661
	<i>Erhan BAYRAM</i>	

KISIM 23 NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

BÖLÜM 206	Çocuklarda Psikomotor Gelişimin İzlenmesi	2667
	<i>Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK</i>	
	<i>Çetin OKUYAZ</i>	

BÖLÜM 207	Çocuklarda Mental ve Motor Gelişme	2675
	<i>Yasemin TOPÇU</i>	
BÖLÜM 208	Çocuk ve Ergenlerin Değerlendirilmesinde Gelişimsel ve Nöropsikiyatrik Testler	2683
	<i>Nilfer ŞAHİN</i>	
	<i>Damla BALKAN ERDOĞAN</i>	
BÖLÜM 209	Yaygın Gelişme Geriliği	2697
	<i>Ayten GÜLEÇ</i>	
	<i>Esra DEMİRCİ</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
BÖLÜM 210	Zihinsel Yetersizlik.....	2719
	<i>Yunus Emre DÖNMEZ</i>	
	<i>Arzu ÇALIŞKAN DEMİR</i>	
	<i>Özlem ÖZCAN</i>	
BÖLÜM 211	Mental ve Motor Regresyon	2729
	<i>Turgay ÇOKYAMAN</i>	
BÖLÜM 212	Özgül Öğrenme Bozukluğu.....	2749
	<i>Arzu ÇALIŞKAN DEMİR</i>	
	<i>Özlem ÖZCAN</i>	
BÖLÜM 213	Tık Bozuklukları ve PANS	2757
	<i>Yusuf ÖZTÜRK</i>	
	<i>Fatma HANCI</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
BÖLÜM 214	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	2779
	<i>Sevgi ÖZMEN</i>	
	<i>Esra DEMİRCİ</i>	
BÖLÜM 215	Otizm Spektrum Bozukluğu.....	2787
	<i>Mehtap EROĞLU</i>	
	<i>Didem Behice ÖZTOP</i>	
BÖLÜM 216	Nörogelişimsel Bozuklukların Farmakolojik Tedavisi.....	2801
	<i>Hatice ALTUN</i>	
BÖLÜM 217	Entelektüel Yetersizliğe Genetik Yaklaşım.....	2823
	<i>Burhan BALTA</i>	

KISIM 24 ÇOCUKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI

BÖLÜM 218	Uykunun Filogenezi.....	2831
	<i>Nezir ÖZGÜN</i>	
BÖLÜM 219	Uykunun Ontoloji ve Fizyolojisi.....	2841
	<i>Nezir ÖZGÜN</i>	

BÖLÜM 220	Uyku Hastalıkları Sınıflaması.....	2855
	<i>Nezir ÖZGÜN</i>	
BÖLÜM 221	İnsomni	2865
	<i>F. Müjgan SÖNMEZ</i>	
BÖLÜM 222	Çocuklarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları.....	2875
	<i>Kutluhan YILMAZ</i>	
BÖLÜM 223	Santral Nedenli Hipersomnolans	2883
	<i>Recep Kamil KILIÇ</i>	
	<i>Ebru ARHAN</i>	
BÖLÜM 224	Çocuklarda Sirkadiyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozuklukları.....	2895
	<i>Halil ÇELİK</i>	
	<i>Ayşegül DANIŞ</i>	
BÖLÜM 225	Çocuklarda Parasomniler.....	2901
	<i>Kutluhan YILMAZ</i>	
BÖLÜM 226	Uyku İlişkili Hareket Bozuklukları	2907
	<i>F. Müjgan SÖNMEZ</i>	
BÖLÜM 227	Çocuklarda Uyku Bozukluklarında Tanı Tedavi.....	2919
	<i>Sevda İSMAİLOĞULLARI</i>	
	<i>Şule DUMAN</i>	
BÖLÜM 228	Çocuklarda Uyku Hijyeni.....	2943
	<i>Gülnur ESENÜLKÜ</i>	
	<i>Fatma HANCI</i>	

KISIM 25 NÖROMUSKÜLER HASTALIKLAR

BÖLÜM 229	Türkiyede Nöromusküler Hastalıkların Tarihçesi	2953
	<i>Gülten ÖZTÜRK</i>	
	<i>Olca ÜNVER</i>	
BÖLÜM 230	Normal Kas ve Kas Histopatolojisi.....	2957
	<i>Beril TALİM</i>	
BÖLÜM 231	Hipotonik İnfant	2967
	<i>Selcan ÖZTÜRK</i>	
	<i>Mehmet CANPOLAT</i>	
	<i>Sefer KUMANDAŞ</i>	
BÖLÜM 232	Artrogripozis	2987
	<i>Pınar ÖZBUDAK</i>	
	<i>Ercan DEMİR</i>	
BÖLÜM 233	Periferik Sinir Sistemi ve Herediter Nöropatiler	2999
	<i>Şeyda BEŞEN</i>	
	<i>İlknur EROL</i>	

BÖLÜM 234	Ön Boynuz Motor Nöron Hastalıkları	3017
	<i>Ercan DEMİR</i> <i>Pınar ÖZBUDAK</i>	
BÖLÜM 235	Nöromusküler Bileşke Hastalıkları	3045
	<i>M. Özlem HERGÜNER</i>	
BÖLÜM 236	Juvenil Miyastenia Gravis	3061
	<i>Özlem ÖZSOY</i> <i>Uluç YIŞ</i>	
BÖLÜM 237	Duchenne ve Becker Musküler Distrofi	3077
	<i>Burçin GÖNÜLLÜ POLAT</i> <i>Mustafa KÖMÜR</i>	
BÖLÜM 238	Limb-Girdle Musküler Distrofiler	3093
	<i>Filiz MIHÇI</i> <i>Didem ARDIÇLI</i>	
BÖLÜM 239	Konjenital Musküler Distrofiler	3107
	<i>Hülya MARAŞ GENÇ</i>	
BÖLÜM 240	Konjenital Miyopatiler	3123
	<i>Didem SOYDEMİR</i> <i>Uluç YIŞ</i>	
BÖLÜM 241	Metabolik Miyopatiler	3143
	<i>Didem ARDIÇLI</i> <i>Göknur HALILOĞLU</i>	
BÖLÜM 242	İnflamatuar Miyopatiler	3157
	<i>Özge KUCUR</i> <i>Deniz YÜKSEL</i>	
BÖLÜM 243	Kanalopatiler ve Miyotonik Bozuklukların Tanı ve Tedavisi	3165
	<i>Nihal YILDIZ</i> <i>Elif ACAR ARSLAN</i>	
BÖLÜM 244	Periyodik Paraliziler	3173
	<i>Betül DİLER DURGUT</i> <i>Elif ACAR ARSLAN</i>	
BÖLÜM 245	Çocuklarda Tedavi Edilebilir Nöromusküler Hastalıklar	3181
	<i>Gökçe ESER</i> <i>Haluk TOPALOĞLU</i>	
BÖLÜM 246	SMA ve Kas Hastalıklarında Güncel Tedaviler	3191
	<i>Ömer BEKTAŞ</i> <i>Yavuz SAYAR</i>	
BÖLÜM 247	Yoğun Bakımın Nöromusküler Komplikasyonları	3197
	<i>Adnan DENİZ</i> <i>Mesut GÜNGÖR</i>	

BÖLÜM 248	Kreatin Kinaz Yüksekliğine Tanısal Yaklaşım	3209
	<i>Gamze SARIKAYA UZAN</i>	
	<i>Uluç YİŞ</i>	
BÖLÜM 249	Nöromusküler Hastalıklara Tanısal Yaklaşım	3221
	<i>Ayşe İpek POLAT</i>	
	<i>Uluç YİŞ</i>	
BÖLÜM 250	Çocuklarda Nöromusküler Hastalıklarda Elektronörofizyolojik Değerlendirme	3259
	<i>Ayşe Çağlar SARILAR</i>	
	<i>Şeyma BENLİ</i>	
BÖLÜM 251	Nöromusküler Hastalıklarda Değerlendirme Testleri.....	3271
	<i>Ömer KARACA</i>	
	<i>Mesut GÜNGÖR</i>	
BÖLÜM 252	Nöromusküler Hastalıklarda Genetik Yaklaşım ve Genetik Testlerin Tanısal Kullanımı	3279
	<i>Nefise KANDEMİR</i>	
	<i>Munis DÜNDAR</i>	
BÖLÜM 253	Akut Güçsüz Çocuğa Yaklaşım	3295
	<i>Fatma HANCI</i>	
	<i>Ayşe AKSOY</i>	
BÖLÜM 254	Kronik Güçsüz Çocuğa Yaklaşım.....	3309
	<i>Rojan İPEK</i>	
	<i>Mustafa KÖMÜR</i>	

YAZARLAR

Dr. Fatih Can ABA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0001-7787-7669

Uzm. Dr. Hamit ACER

Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-0767-5751

Uzm. Dr. Salih AKBAŞ

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-9116-7831

Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz AKBAŞ

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0003-3919-4685

Arş. Gör. Hakkı AKBELAZ

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-6400-2775

Arş. Gör. Merve AKCAKOYUNLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji BD.

ID 0000-0003-3311-3602

Uzm. Dr. Ünal AKÇA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-5480-1805

Uzm. Dr. Ayfer ARDUÇ AKÇAY

Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-2976-7112

Prof. Dr. Rıdvan AKIN

Lösante Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-6008-3512

Prof. Dr. Ayşe AKSOY

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-7533-1638

Prof. Dr. Gül AKTAN

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, (Emekli Öğretim Üyesi)

ID 0000-0002-5367-2236

Arş. Gör. Şefika AKYOL

T.C. Sağlık Bakanlığı Buca Seyfi Demirsoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği

ID 0000-0003-0051-4274

Uzm. Dr. Mehmet ALÇI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-3284-688X

Prof. Dr. Füsun ALEHAN

Çocuk Nöroloji Uzmanı, Özel Muayenehane

ID 0000-0001-9323-1585

Uzm. Dr. Defne ALİKILIÇ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., (Yandal araştırma görevlisi)

ID 0000-0001-7751-0293

Uzm. Dr. Nargiz ALİYEVA

SBÜ, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-3627-038X

Doç. Dr. Derya ALTAY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD

ID 0000-0002-7415-1595

Doç. Dr. Hatice ALTUN

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi

 0000-0002-6802-8216

Uzm. Dr. Ceren BİBİNOĞLU AMİROV

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Çocuk Nörolojisi

 0000-0001-9296-8884

Doç. Dr. Hatice ARDA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları
AD.

 0000-0003-1682-2490

Uzm. Dr. Didem ARDIÇLI

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk
Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-7054-3623

Prof. Dr. Ebru ARHAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8950-8588

Doç. Dr. Pınar ARICAN

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk
Nörolojisi Kliniği

 0000-0003-3990-7489

Prof. Dr. Duran ARSLAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Gastroenterolojisi BD.

 0000-0002-1906-7999

Doç. Dr. Elif ACAR ARSLAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-3284-107X

Dr. Öğr. Üyesi Mutluay ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-6520-1810

Uzm. Dr. Sezai ARSLAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme
ve Metabolizma BD.

 0000-0002-3873-3010

Uzm. Dr. Mahmut ASLAN

Medical Park Mersin Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği

 0000-0002-5355-8994

Prof. Dr. Mehmet H. ATALAR

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Radyolojisi BD.

 0000-0003-3076-8072

Uzm. Dr. Aslı Kübra ATASEVER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Nörolojisi AD.

 0000-0003-2608-0443

Dr. Ergin ATASOY

Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

 0000-0003-3110-6660

Dr. Öğr. Üyesi Nurgül ATAŞ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD.

 0000-0002-7230-0497

Dr. Öğr. Üyesi Müge AYANOĞLU

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk
Nörolojisi BD.

 0000-0002-0556-1435

Dr. Öğr. Üyesi Hilal AYDIN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi
BD.

 0000-0002-2448-1270

Prof. Dr. Kürşad AYDIN

Özel Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Nörolojisi BD.

 0000-0003-1513-6149

Prof. Dr. Nur AYDINLI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk
Nörolojisi BD.

 0000-0002-6419-4743

Prof. Dr. Adnan AYVAZ

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Nörolojisi BD.

 0000-0001-7547-0670

Arş. Gör. Dr. Aynur GENCER BALABAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefroloji BD.

ID 0000-0002-1984-1091

Uzm. Dr. Burhan BALTA

Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

ID 0000-0003-2672-2493

Dr. Öğr. Üyesi K. Erdem BAŞARAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD.

ID 0000-0001-6035-9398

Uzm. Dr. Günce BAŞARIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-5887-6468

Doç. Dr. Osman BAŞTUĞ

SBÜ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji Kliniği

ID 0000-0002-5753-0075

Dr. Öğr. Üyesi Recep BAYDEMİR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.

ID 0000-0001-9753-8461

Prof. Dr. Ali BAYKAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD.

ID 0000-0002-6760-3936

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BAYRAKTAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD.

ID 0000-0001-8486-9915

Doç. Dr. Erhan BAYRAM

Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,

ID 0000-0002-1528-7409

Uzm. Dr. Hatice BEKTAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6821-330X

Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, BD.

ID 0000-0002-2514-8461

Asis. Dr. Şeyma BENLİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

ID 0000-0001-5110-9768

Öğr. Gör. Dr. Şeyda BEŞEN

Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD.

ID 0000-0002-6276-8133

Uzm. Dr. Olgay BİLDİK

SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-0861-5267

Uzm. Dr. Serap BİLGE

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6928-8848

Uzm. Dr. Hüseyin BİLGİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD.

ID 0000-0002-5946-7356

Uzm. Dr. Muhittin BODUR

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-2588-8195

Uzm. Dr. Mehmet Fatih BÜTÜN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi; Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-7485-3319

Doç. Dr. Hasan BÜYÜKASLAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD.

ID 0000-0002-4714-7347

Uzm. Dr. Ender CAN

Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-0973-9798

Uzm. Dr. Abdullah CANBAL

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-4048-1000

Arş. Gör. İlkur CANKURT

Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-3216-0610

Doç. Dr. Dilek GÜNAY CANPOLAT

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD., Anesteziyoloji ve Reanimasyon BD.

ID 0000-0002-8985-6918

Prof. Dr. Mehmet CANPOLAT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-2197-8433

Uzm. Dr. Murat CANSEVER

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-0187-3810

Prof. Dr. Ali CANSU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-1930-6312

Doç. Dr. Nesrin CEYLAN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-5844-1261

Uzm. Dr. Özgür CEYLAN

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD.

ID 0000-0001-6910-7250

Prof. Dr. Abdulhakim COŞKUN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0003-3860-5868

Arş. Gör. Ayşe Nur COŞKUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6860-2911

Dr. Öğr. Üyesi İsa CÜCE

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0002-1290-9540

Dr. Okan ÇAKIR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

ID 0000-0001-6633-532X

Prof. Dr. Mustafa ÇALIK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6383-3355

Prof. Dr. Havva TALAY ÇALIŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0002-8897-8921

Prof. Dr. Mine ÇALIŞKAN

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimleri AD.

ID 0000-0002-6869-3937

Prof. Dr. Kürşat BORA ÇARMAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-4629-1873

Doç. Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-4924-5300

Prof. Dr. Atilla ÇAYIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

ID 0000-0001-9776-555X

Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD.

ID 0000-0001-9133-5460

Doç. Dr. Fahri ÇELEBİ

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Doğuş Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Kliniği

ID 0000-0001-9835-9270

Prof. Dr. Canan ÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0002-9838-5329

Uzm. Dr. Emine GÖÇER ÇELİK

Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-4328-0781

Uzm. Dr. Hale ATALAY ÇELİK

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği

ID 0000-0003-2664-7868

Uzm. Dr. Halil ÇELİK

Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-2022-2909

Uzm. Dr. Mesut ÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM

ID 0000-0002-4561-1863

Uzm. Dr. Tamer ÇELİK

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-6807-1679

Prof. Dr. Ümit ÇELİK

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği

ID 0000-0002-1200-0142

Dr. Öğr. Üyesi Benhur Şirvan ÇETİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD.

ID 0000-0002-8470-4907

Uzm. Dr. Gökalep ÇIKMAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0003-3110-6791

Doç. Dr. Salih Levent ÇINAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-3708-2412

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi ÇIRAKLI

Ordu Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-7992-1376

Uzm. Dr. Sümeyra ÖZDEMİR ÇİÇEK

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0002-3290-4413

Uzm. Dr. Murat ÇİFTÇİ

Acıbadem Kayseri Hastanesi Nöroşirürji Kliniği

ID 0000-0003-2780-1804

Uzm. Dr. Merve KILIÇ ÇİL

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği

ID 0000-0002-0924-5739

Doç. Dr. Turgay ÇOKYAMAN

Çanakkale 8 Mart Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-7108-6839

Prof. Dr. Alper İbrahim DAİ

Gaziantep Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-0702-8965

Uzm. Dr. Ayşegül DANIŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

ID 0000-0003-0962-2116

Uzm. Dr. Özge DEDEOĞLU

Çocuk Nöroloji Departmanı, Mardin Devlet Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-7492-5255

Dr. Öğr. Üyesi Arzu ÇALIŞKAN DEMİR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD.

ID 0000-0002-0835-380X

Dr. Öğr. Üyesi Abit DEMİR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-6400-1841

Dr. Öğr. Üyesi Arzu ÇALIŞKAN DEMİR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD.

ID 0000-0002-0835-380X

Prof. Dr. Ercan DEMİR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-3431-7316

Uzm. Dr. Fatma Gül ÜLKÜ DEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. (Başasistan)

ID 0000-0003-4160-8568

Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0002-3890-7746

Doç Dr. Esra DEMİRCİ

Kayseri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-8424-4947

Uzm. Dr. Adnan DENİZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.,
(yandal araştırma görevlisi)

ID 0000-0002-9385-3787

Uzm. Dr. Hatice DERİN

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi
Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-2695-1459

Dr. Öğr. Üyesi Beril DİLBER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-7633-0060

Prof. Dr. Cengiz DİLBER

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-0691-3591

Doç. Dr. Tuğçe Damla DİLEK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk
Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-1794-0237

**Dr. Öğr. Üyesi Meltem ÇOBANOĞULLARI
DİREK**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-1815-7981

Uzm. Dr. Muhammet Hanefi DİRİCAN

Tokat Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği

ID 0000-0002-7668-3341

Yan Dal Arş. Gör. Uzm. Dr. Alper DOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD.

ID 0000-0002-5735-9255

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Ensar DOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD.

ID 0000-0002-5034-7083

Doç. Dr. Salih DOĞAN

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk
Diş Hekimliği AD.

ID 0000-0001-6554-295X

Arş. Gör. Dr. Şeyda DOĞANTAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatolojisi BD.

ID 0000-0002-9082-6804

Prof. Dr. Halil DÖNMEZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

ID 0000-0002-7145-4769

Doç. Dr. Yunus Emre DÖNMEZ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Psikiyatri AD.

ID 0000-0002-7785-2805

Prof. Dr. Özgür DUMAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3313-8052

Uzm. Dr. Şule DUMAN

Erciyes Üniversitesi Fakültesi, Nöroloji Kliniği

ID 0000-0002-9638-9553

Uzm. Dr. Betül DİLER DURGUT

Giresun Üniversitesi, Kadın Doğum ve Çocuk
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-0322-2843

Op. Dr. Alper DURMUŞ

Turhal Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği

ID 0000-0002-7581-790X

Prof. Dr. İsmail DURSUN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nefroloji BD.

ID 0000-0002-0191-4344

Uzm. Dr. Şiar DURSUN

Özel İstanbul Medipol Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-9778-6748

Prof. Dr. Munis DÜNDAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

ID 0000-0003-0969-4611

Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-5902-3501

Doç. Dr. Arzu EKİCİ

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0813-7189

Doç. Dr. Barış EKİCİ

Çocuk Nöroloji Uzmanı, Serbest Hekim

ID 0000-0002-0525-2018

Prof. Dr. Mehmet Ali EKİCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi SUAM

ID 0000-0002-0035-4867

Uzm. Dr. Damla BALKAN ERDOĞAN

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-1830-1720

Uzm. Dr. İrmak ERDOĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-3172-3370

Uzm. Dr. Murat ERDOĞAN

Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

ID 0000-0001-8768-4457

Doç. Dr. Şahin ERDÖL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD.

ID 0000-0003-4402-9609

Uzm. Dr. Mehmet Deniz ERHAN

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-4255-3485

Uzm. Dr. Halime ERMİŞTEKİN

Erciyes Üniversitesi Çocuk Allerji BD.

ID 0000-0002-2141-4857

Uzm. Dr. Mehtap EROĞLU

Niğde EAH, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-5879-9412

Prof. Dr. İlknur EROL

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3530-0463

Doç. Dr. Atilla ERSEN

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ID 0000-0002-2404-170X

Uzm. Dr. Nesibe Gevher EROĞLU ERTUĞRUL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0003-4995-8992

Arş. Gör. Berat ERTURHAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

ID 0000-0003-2833-139X

Uzm. Dr. Gülnur ESENÜLKÜ

SBÜ Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9423-6078

Dr. Gökçe ESER

Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-2778-4162

Dr. Öğr. Üyesi Hülya MARAŞ GENÇ

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-8869-0277

Uzm. Dr. Şakir GENÇ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-0792-1796

Doç. Dr. Pınar GENÇPINAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3223-5408

Uzm. Dr. Veysel GÖK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD.

ID 0000-0002-7195-2688

Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-7896-5716

Dr. Öğr. Üyesi Gözde Emel GÖKÇEK

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.

ID 0000-0003-1067-6795

Uzm. Dr. Özben AKINCI GÖKTAŞ

Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-1639-4393

Doç. Dr. Süreyya Burcu GÖRKEM

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Radyoloji Kliniği

ID 0000-0001-8949-6476

Arş. Gör. Dr. Tuğçe GÖRKEMLİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0003-0824-6251

Uzm. Dr. Melike Kevser GÜL

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-0907-4503

Uzm. Dr. Ayten GÜLEÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-4968-9326

Dr. Öğr. Üyesi Emel GÜLER

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD., Algoloji BD.

ID 0000-0002-5049-8770

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Akif GÜLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD.

ID 0000-0002-3147-6429

Uzm. Dr. Serhat GÜLER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8965-6668

Uzm. Dr. Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği

ID 0000-0001-8079-9534

Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.

ID 0000-0002-0609-4269

Uzm. Dr. Ali Eray GÜNAY

Kayseri Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

ID 0000-0002-3496-1155

Arş. Gör. Dr. Neslihan GÜNAY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefroloji BD.

ID 0000-0002-0995-8501

Öğr. Gör. Dr. Ceren GÜNBEY

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-2244-828X

Dr. Öğr. Üyesi Mesut GÜNGÖR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-1594-0006

Doç. Dr. Olçay GÜNGÖR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-8665-6008

Dr. Öğr. Üyesi Bilge ÖZGÖR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.,

ID 0000-0002-6697-7629

Prof. Dr. Serdal GÜNGÖR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0003-3875-6770

Doç. Dr. Esra GÜRKAŞ

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-3942-5105

Prof. Dr. Ahmet Sami GÜVEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6085-1582

Doç. Dr. Fadime GÜVEN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD.

ID 0000-0002-9598-8458

Uzm. Dr. Orkide GÜZEL

Akdeniz Ketojenik Diyet Merkezi

ID 0000-0003-2185-4067

Doç. Dr. Nilüfer ELDEŞ HACİFAZLIOĞLU

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-8828-8587

Uzm. Dr. Demet HAFIZOĞLU

Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji BD.

ID 0000-0001-9437-1918

Prof. Dr. Göknur HALİLOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-1813-275X

Doç. Dr. Fatma HANCI

Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-1019-9207

Uzm. Dr. Melih HANGÜL

Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0001-6226-0340

Uzm. Dr. Ceren HASANOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3009-6846

Prof. Dr. Şenay HASPOLAT

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-3596-1816

Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU

Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji BD.

ID 0000-0002-0991-6539

Prof. Dr. M. Özlem HERGÜNER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-2810-5539

Prof. Dr. Tuğba HIRFANOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8375-0063

Prof. Dr. Uğur IŞIK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD.

ID 0000-0002-7327-127X

Doç. Dr. Sedat IŞIKAY

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-0103-9612

Prof. Dr. Dilara Füsün İÇAĞASIOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-7728-2611

Arş. Gör. Aykut İLİKHAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

ID 0000-0003-1746-8972

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet İNAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

ID 0000-0002-5917-3729

Dr. Öğr. Üyesi Hülya İNCE

Özel Medikal Park Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-8923-0413

Prof. Dr. Faruk İNCECİK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-1901-910X

Uzm. Dr. Rojan İPEK

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-5636-0262

Prof. Dr. Sevdâ İSMAİLOĞULLARI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

ID 0000-0002-7324-7552

Prof. Dr. Akın İŞCAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0001-5356-2646

Uzm. Dr. Selda KAÇAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-2045-9842

Arş. Gör. Dr. E. Naz KADEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0002-9294-4206

Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji AD.

 0000-0002-7744-6241

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem YÜCE KAHRAMAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.

 0000-0003-1957-9596

Uzm. Dr. Nefise KANDEMİR

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik

 0000-0003-2151-7300

Uzm. Dr. Seda KANMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8738-1242

Uzm. Dr. Emre KAPLAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-8314-635X

Prof. Dr. Bülent KARA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-3780-6596

Doç. Dr. Mustafa KARA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji BD.

 0000-0001-6568-1538

Uzm. Dr. Merve TÜRKAY KARAAVCI

Erzurum Yakutiye İlçesinde Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

 0000-0003-1293-9552

Dr. Öğr. Üyesi Nuh Çağrı KARAAVCI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

 0000-0002-4316-3614

Dr. Ömer KARACA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8691-5268

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Kürşat KARADAĞ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi BD.

 0000-0001-9123-0597

Uzm. Dr. Meral KARADAĞ

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

 0000-0003-4490-387X

Uzm. Dr. C. Nil ARSLAN KARADEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-8735-0326

Uzm. Dr. Alev ELÇİ KARADUMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-9261-8227

Prof. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Hematoloji-Onkoloji, Kemik İliği Nakli Merkezi

 0000-0003-2015-3541

Doç. Dr. Zeynep Selen KARALÖK

Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-5465-7380

Prof. Dr. İbrahim KARAMAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.

 0000-0002-0347-9622

Öğr. Gör. Dr. Zehra Filiz KARAMAN

Erciyes Üniversitesi Radyoloji AD., Çocuk Radyolojisi BD.

 0000-0003-4552-8098

Doç. Dr. Pakize KARAOĞLU

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi
Kliniği

ID 0000-0003-2014-8822

Prof. Dr. Fatih KARDAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme
ve Metabolizma BD.

ID 0000-0002-2276-7611

Uzm. Dr. Zehra KARDAŞ

Kayseri Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği, Sosyal Pediatri Kliniği

ID 0000-0002-3164-8526

Doç. Dr. Ayşe KARTAL

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-6964-4387

Uzm. Dr. Ayşe Tuğba KARTAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-4362-8511

Doç. Dr. Demet KARTAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-5502-7716

Uzm. Dr. Eda KENT

Yozgat Saraykent Şehit Beytullah Yeşilay İlçe Devlet
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0001-5335-2753

Prof. Dr. İbrahim KETENCİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
KBB Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0001-9359-4546

Uzm. Dr. Hüseyin KILIÇ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-1987-507X

Doç. Dr. Korhan KILIÇ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD.

ID 0000-0001-6048-034X

Uzm. Dr. Mehmet Akif KILIÇ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6571-8449

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus
Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-1401-5233

Arş. Gör. Recep Kamil KILIÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-2523-6450

Doç. Dr. Serkan KIRIK

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8658-2448

Doç. Dr. Ayşenur PAÇ KISAARSLAN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0002-8658-2448

Uzm. Dr. Aslıhan KİRAZ

Kayseri Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Genetik Kliniği

ID 0000-0001-7317-2717

Uzm. Dr. Ayşe Selcan KOÇ

Erciyes Üniversitesi Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0003-1973-0719

Prof. Dr. Rahmi Kemal KOÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir
Cerrahisi AD.

ID 0000-0001-9928-0468

Prof. Dr. Meda KONDOLOT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD.

ID 0000-0002-1168-3228

Doç. Dr. Bahadır KONUŞKAN

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9845-6254

Uzm. Dr. Özlem YAYICI KÖKEN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-2112-8284

Doç. Dr. Kerem KÖKOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları Kliniği

 0000-0003-1749-7095

Doç. Dr. Mustafa KÖMÜR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-6453-7323

Prof. Dr. Gülşen KÖSE

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

 0000-0003-1697-7345

Prof. Dr. Mehmet KÖSE

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD.

 0000-0002-3003-918X

Uzm. Dr. Özge KUCUR

Tekirdağ Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-6597-4549

Prof. Dr. Sefer KUMANDAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli Öğretim Üyesi)

 0000-0003-0117-1218

Prof. Dr. Ali KURTSOY

Kayseri Memorial Hastanesi Nöroşirürji Kliniği

 0000-0002-5777-8871

Prof. Dr. Semra HIZ KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0003-0669-1909

Uzm. Dr. Fatma KUŞGÖZ

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-8540-4685

Uzm. Dr. Muhammet Gültekin KUTLUK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-3631-068X

Doç. Dr. Ahmet KÜÇÜK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.

 0000-0002-9198-9605

Prof. Dr. Mehmet Serdar KÜTÜK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

 0000-0002-9376-4282

Arş. Gör. Özge CENGİZ MAT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.

 0000-0003-4638-6116

Arş. Gör. Deniz MENDERES

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-0485-0593

Prof. Dr. Cihan MERAL

Özel Ataşehir Memorial Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0001-8678-2944

Uzm. Dr. Mehmet MERAL

Özel Erciyes Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği

 0000-0003-3814-3528

Doç. Dr. Gülen GÜL MERT

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-1160-5617

Uzm. Dr. Filiz MIHÇI

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-8827-3323

Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-7155-6634

Uzm. Dr. Derya OKUR

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-0188-9732

Prof. Dr. Çetin OKUYAZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-6391-254X

Doç. Dr. Şükrü ORAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD.

ID 0000-0003-4328-0690

Doç. Dr. Leman TEKİN ORGUN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6533-8358

Dr. Öğr. Üyesi İzzet ÖKÇESİZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

ID 0000-0002-0257-1769

Dr. Büşra ÖLÇÜLÜ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0858-195X

Uzm. Dr. Elif Perihan ÖNCEL

Başkent Üniversitesi Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği

ID 0000-0002-6126-4048

Uzm. Dr. İbrahim ÖNCEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0710-7818

Uzm. Dr. Pınar ÖZBUDAK

Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-3215-1738

Dr. Öğr. Üyesi Alper ÖZCAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Hematoloji-Onkoloji, Kemik İliği Nakli Merkezi

ID 0000-0002-6100-1205

Prof. Dr. Özlem ÖZCAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD.

ID 0000-0003-3267-2648

Arş. Gör. Serdal Sadet ÖZCAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Kliniği

ID 0000-0002-6272-1220

Dr. Sermin ÖZCAN

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-7509-5046

Uzm. Dr. Duygu GÜNER ÖZCANYÜZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-6653-5858

Doç. Dr. Ayşe Aysima ÖZÇELİK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9567-4176

Uzm. Dr. Engin ÖZÇORA

5 Aralık Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-1903-3609

Dr. Öğr. Üyesi Gül Demet KAYA ÖZÇORA

Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD.

ID 0000-0003-3316-8654

Doç. Dr. Ahmet ÖZDEMİR

SBÜ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji Kliniği

ID 0000-0002-7572-069X

Dr. Öğr. Üyesi Bilge ÖZGÖR

İnönü Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6697-7629

Doç. Dr. Nezir ÖZGÜN

Mardin Artuklu Üniversitesitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-0866-2004

Doç. Dr. Mehpare ÖZKAN

VM Medical Park Pendik Hastanesi

ID 0000-0003-0896-8799

Uzm. Dr. Elif Nurdan ÖZMANSUR

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-0377-0057

Uzm. Dr. Abdullah Hakan ÖZMEN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0423-0378

Doç. Dr. Sevgi ÖZMEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-7545-2824

Uzm. Dr. Özlem ÖZSOY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-8552-0504

Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0003-3189-2112

Uzm. Dr. Ülkühan ÖZTOPRAK

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

ID 0000-0002-7309-3215

Arş. Gör. Dr. Burak ÖZTÜRK

Erciyes Üniversitesi Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0002-2483-3870

Öğr. Gör. Dr. Gülce ÖZTÜRK

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği AD.

ID 0000-0002-5838-5025

Dr. Öğr. Üyesi Gülten ÖZTÜRK

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği

ID 0000-0002-3800-693X

Uzm. Dr. Ramazan İlter ÖZTÜRK

Nevşehir Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

ID 0000-0003-0399-2415

Uzm. Dr. Selcan ÖZTÜRK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Nöroloji BD.

ID 0000-0002-3517-2983

Doç. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı AD.

ID 0000-0002-3412-9879

Doç. Dr. Hamit ÖZYÜREK

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-4663-7157

Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD.

ID 0000-0001-7362-4891

Doç. Dr. Figen PALABIYIK

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Radyolojisi BD.

ID 0000-0003-0818-7650

Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU

Ankara Lössante Hastanesi, Doku Tipleme ve Transplantasyon İmmünolojisi ve Çocuk Hematoloji/ Onkoloji ve İmmünoloji Kliniği

ID 0000-0003-2471-764X

Uzm. Dr. Serdar PEKUZ

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH

ID 0000-0002-1686-7536

Uzm. Dr. Ayşe İpek POLAT

SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

ID 0000-0002-8270-3249

Uzm. Dr. Burçin GÖNÜLLÜ POLAT

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD.

ID 0000-0002-5936-7208

Prof. Dr. Muzaffer POLAT

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD.

ID 0000-0002-1291-6417

Dr. Öğr. Üyesi Osman Ahmet POLAT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-3905-4941

Doç. Dr. Hatice Gamze POYRAZOĞLU

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6733-4836

Prof. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefrolojisi Kliniği

ID 0000-0003-4783-4339

Uzm. Dr. Hüseyin PÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-3347-2496

Doç. Dr. Muhammed Sedat SAKAT

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD.

ID 0000-0001-9588-1725

Prof. Dr. Sema SALTİK

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi AD.

ID 0000-0002-6749-5795

Uzm. Dr. M. Bahadır SAMUR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları & T.C. Sağlık Bakanlığı, Malatya İl Sağlık Müdürlüğü

ID 0000-0003-3226-0504

Uzm. Dr. Mehmet SARAÇOĞLU

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-1420-9038

Dr. Öğr. Üyesi İlker Fatih SARI

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ID 0000-0003-0127-6503

Uzm. Dr. Ümmü ALAKUŞ SARI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD.

ID 0000-0002-4385-8088

Uzm. Dr. Buket DALDABAN SARICA

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji BD.

ID 0000-0002-1437-6952

Uzm. Dr. Esra SARIGEÇİLİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-8630-4950

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Çağlar SARILAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

ID 0000-0001-7818-1209

Uzm. Dr. Caner SARILAR

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

ID 0000-0002-3571-1043

Uzm. Dr. Serdar SARITAŞ

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-3236-4285

Uzm. Dr. Yavuz SAYAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-2503-4819

Prof. Dr. Semra SAYGI

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD.

ID 0000-0002-8522-5078

Uzm Dr. Bahattin SAYINBATUR

Bower Hospital, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-2905-813X

Uzm. Dr. Turgut SEBER

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Radyolojisi Kliniği

ID 0000-0002-4861-4058

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem GENÇ SEL

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3644-3124

Uzm. Dr. Ridvan SELEN

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-5654-0370

Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-2180-0213

Dr. Öğr. Üyesi Esra SERDAROĞLU

Gazi Üniversitesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-9925-0859

Doç. Dr. Hepsen Mine SERİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6296-1048

Arş. Gör. Dr. Leyla SEVİÇİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-6544-5049

Doç. Dr. Duygu GÜLMEZ SEVİM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-1413-2528

Prof. Dr. Taner SEZER

Başkent Üniversitesi Hastanesi,
Pediatrik Nöroloji Kliniği

ID 0000-0002-2278-1827

Dr. Öğr. Üyesi Eda ÖKSÜM SOLAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-1362-7801

Uzm. Dr. İsmail SOLMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın
Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim
Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-7943-9611

Arş. Gör. Didem SOYDEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0832-3512

Prof. Dr. F. Müjgan SÖNMEZ

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.,
(Emekli Öğretim Üyesi)

ID 0000-0002-6304-9800

Uzm. Dr. Süleyman SUNKAK

T.C. Sağlık Bakanlığı, Kayseri Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği

ID 0000-0002-6191-9403

Uzm. Dr. Nurşah YENİAY SÜT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8079-7990

Uzm. Dr. Süleyman ŞAHİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, BD.

ID 0000-0001-9673-5826

Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ŞAHİN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD.

ID 0000-0002-8426-792X

Öğr. Gör. Dr. Ali ŞAHİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir
Cerrahisi AD.

ID 0000-0001-7231-2394

Dr. Mürşide ŞAHİN

Kayseri Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve
Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-9719-2920

Uzm. Dr. Nagihan ERDOĞ ŞAHİN

Tomarza Yaşar Karayel Devlet Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-7144-064X

Uzm. Dr. Nihal ŞAHİN

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Romatolojisi Kliniği

ID 0000-0002-2122-6952

Doç. Dr. Nilfer ŞAHİN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0001-7120-1561

Uzm. Dr. Arife Derda YÜCEL ŞEN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-2656-5611

Dr. Öğr. Üyesi Esmâ ŞENGENCİ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi
BD.

ID 0000-0003-4002-785X

Uzm. Dr. Erdem ŞİMŞEK

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-4413-8779

Dr. Öğr. Üyesi Ülkü Gül ŞİRAZ

Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji BD.

ID 0000-0001-7708-3498

Prof. Dr. Fulya TAHAN

Erciyes Üniversitesi Çocuk Allerji BD.

ID 0000-0002-8849-3422

Dr. Öğr. Üyesi Beril TALİM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Patoloji Ünitesi

ID 0000-0003-2375-7543

Prof. Dr. Hüseyin TAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-3331-1828

Öğr. Gör. S. Berna KIRDÖK TANŞU

Kapadokya Meslek Yüksekokulu,
Elektronörofizyoloji Kliniği

ID 0000-0002-8483-4509

Emekli Öğr. Üyesi Haydar Ali TAŞDEMİR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8082-3773

Arş. Gör. Dr. Sema Nur TAŞKIN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0003-3400-1514

Prof. Dr. Burak TATLI

Özel Burak TATLI Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-8965-6668

Prof. Dr. Serap TEBER

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6665-2912

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-9972-0651

Doç. Dr. Hande GAZETECİ TEKİN

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-4407-164X

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU

Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3545-3830

Prof. Dr. Meral TOPÇU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli
Öğretim Üyesi)

ID 0000-0002-8982-3016

Doç. Dr. Yasemin TOPÇU

İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-8404-8770

Prof. Dr. Ayşe Fahriye TOSUN

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk
Nörolojisi BD.

ID 0000-0003-4261-1021

Dr. Öğr. Üyesi Filiz TUBAŞ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri
Kliniği

ID 0000-0002-5405-937X

Prof. Dr. Meda KONDOLOT

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Sosyal Pediatri BD.

ID 0000-0002-1168-3228

Doç. Dr. Mehmet İbrahim TURAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-7639-688X

Prof. Dr. Güzide TURANLI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji
Kliniği, (Emekli Öğretim Üyesi)

ID 0000-0002-2509-4651

Uzm. Dr. Elif Afat TURGUT

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği

ID 0000-0002-4206-9087

Doç. Dr. Sevim TÜRAY

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi
BD.

ID 0000-0001-6002-052X

Prof. Dr. Cemil Yıldırım TÜRK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji AD.

ID 0000-0003-3234-4222

Prof. Dr. Dilşad TÜRKDOĞAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-6607-5860

Uzm. Dr. Serkan TÜRKUÇAR

Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji BD.

ID 0000-0003-4700-1361

Uzm. Dr. Çiğdem İLTER UÇAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

ID 0000-0002-3813-021X

Dr. Öğr. Üyesi İlyas UÇAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD.

ID 0000-0003-3646-5320

Dr. Öğr. Üyesi Halil ULUTABANCA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

ID 0000-0001-5912-3222

Asist. Dr. Ömer UYSAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0002-9543-499X

Prof. Dr. Serap UYSAL

Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-9111-2889

Uzm. Dr. Gamze SARIKAYA UZAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-5028-9995

Uzm. Dr. Meltem UZUN

Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-3966-2808

Doç. Dr. Tuğçe AKSU UZUNHAN

Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-0596-2690

Prof. Dr. Harun ÜLGER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD.

ID 0000-0003-3893-6341

Doç. Dr. Ayşe ÜLGEY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

ID 0000-0003-3602-0380

Prof. Dr. Ekrem ÜNAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji BD.

ID 0000-0002-2691-4826

Prof. Dr. Aycan ÜNALP

İzmir Tıp Fakültesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-3611-5059

Prof. Dr. Bülent ÜNAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-5432-8624

Doç. Dr. Olcay ÜNVER

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-3035-7433

Uzm. Dr. Pembe SOYLU ÜSTKOYUNCU

SBÜ, Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD.

ID 0000-0001-9867-1280

Prof. Dr. Kazım ÜZÜM

Özel Acıbadem Kayseri Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği

ID 0000-0001-8194-6444

Uzm. Dr. Çağdaş VURAL

Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD.

ID 0000-0003-2734-0972

Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-9294-4305

Prof. Dr. Ahmet YARAMIŞ

Özel Muayenehane, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Diyarbakır

ID 0000-0003-2860-2655

Prof. Dr. Coşkun YARAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-7462-4578

Uzm. Dr. Merve YAVUZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-7143-0943

Prof. Dr. Arzu YAY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.

ID 0000-0002-0541-8372

Doç. Dr. Sibel YEL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nefrolojisi Kliniği

ID 0000-0001-8946-0481

Doç. Dr. Mehmet Fatih YETKİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji BD.

ID 0000-0002-2541-7107

Uzm. Dr. Çelebi YILDIRIM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

ID 0000-0001-9858-454X

Öğr. Gör. Dr. Miraç YILDIRIM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-0215-1043

Doç. Dr. Edibe Pembegül YILDIZ

İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler

ID 0000-0002-8016-0404

Prof. Dr. Karamehmet YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

ID 0000-0001-9344-6949

Dr. Nihal YILDIZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0003-0989-842X

Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül YILMAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları BD.

ID 0000-0002-3949-8665

Uzm. Dr. Banu KADIOĞLU YILMAZ

Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-5521-7659

Uzm. Dr. Celil YILMAZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD.

ID 0000-0002-0951-8258

Doç. Dr. Deniz YILMAZ

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-0789-8955

Öğr. Gör. Dr. Ebru YILMAZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Hematoloji-Onkoloji, Kemik İliği Nakli Merkezi

ID 0000-0003-4802-0986

Prof. Dr. Kutluhan YILMAZ

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-3724-7416

Doç. Dr. Sanem YILMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0002-8719-0665

Uzm. Dr. Sema BOZKAYA YILMAZ

SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ID 0000-0002-5389-5616

Prof. Dr. Ünsal YILMAZ

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH

ID 0000-0002-7256-8557

Prof. Dr. Yüksel YILMAZ

Marmara Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, (Emekli Öğretim Üyesi)

ID 0000-0002-5863-1265

Uzm. Dr. Sevgi YİMENİCİOĞLU

Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0002-1598-4423

Prof. Dr. Uluç YİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-8355-1411

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.

ID 0000-0003-4950-9142

Uzm. Dr. Gül YÜCEL

Konya Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD.

ID 0000-0001-5753-9048

Uzm. Dr. Gülcan AKYÜZ YÜCEL

Sancaktepe Şehit Profesör Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

ID 0000-0001-8123-4287

Uzm. Dr. Peren PERK YÜCEL

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi,
Çocuk Nörolojisi Kliniği

 0000-0002-0778-056X

Prof. Dr. Adnan YÜKSEL

Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0002-7275-8254

Prof. Dr. Deniz YÜKSEL

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği

 0000-0001-8990-023X

Uzm. Dr. Merve Feyza YÜKSEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD.

 0000-0001-8981-9458

Dr. Öğr. Üyesi Beste KİPÇAK YÜZBAŞI

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Nörolojisi BD.

 0000-0002-9850-931X

Dr. Öğr. Üyesi Mete ZEYNAL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir
Cerrahisi AD.

 0000-0002-7398-443X

EPİLEPSİNİN TANIMI VE TARİHÇESİ

Peren PERK YÜCEL¹

GİRİŞ

Epilepsi, insanlığın varoluşu kadar eski bir patoloji olup; beyindeki normal faaliyetlerin sürdürülmesi amacıyla ortaya çıkan elektro-kimyasal değişikliklerin kontrolsüz bir şekilde artması sonucunda nöronal disfonksiyon ile birlikte izlenen klinik belirti ve bulguların tümüne denir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin 2014 yılındaki yayınladığı raporda, 24 saatten daha uzun aralıkları olan iki veya daha fazla sayıda tetiklenmemiş nöbetin olması veya 10 yıl içerisinde tekrarlaması olasılığı yüksek (bu oran %60) tek bir tetiklenmemiş nöbet ya da epileptik sendrom tanımına uyan durumları epilepsi olarak tanımlamıştır.¹ Yirmi birinci yüzyıl öncesine bakıldığında, epilepsi kimi zaman rasyonalist empirik yöntemlerle açıklanmaya çalışılmış, kimi zaman da dogmatik metafizik yaklaşımların gölgesinde betimlenmeye çalışılmıştır.

Geçmişten günümüze doğru kaynakları incelediğimizde; epilepsi hakkındaki ilk yazılı belgelere milattan önce 2000'li yıllarda Mezopotamya'da Akad dilinde yazılan metinlerde rastlanmaktadır. Bu yazılarda 'boynunu sola çevirdi, elleri ve ayakları gerginleşti, gözlerini

sonuna kadar açtı, ağzından bilinçsiz bir şekilde köpük geldi' ifadelerine yer verilmiştir.² Benzer olguların varlığına dair bilgiler Eski Mısır'daki metinlerde de karşımıza çıkmaktadır. Milattan önce 1700'lerdeki papirüslerde epilepsinin tanımı 'fazlasıyla ürperme' olarak tanımlanmış, bireylerin bir yaralanma sonrası veya travmaları araştırılırken ortaya çıkan kortikal iritasyona bağlı nöbet geçirdikleri belirtilmiştir. Hatta bu tanımlamaların tarihteki ilk fokal nöbet tasvirleri olduğu düşünülmektedir.

Babil'in en eski tıbbi kaynaklarından biri olan Sakikku (M.Ö 1067-1046)'da epilepsi için kötü ruhlar tarafından ele geçirilme yani antasubba ve miqtu tanımı kullanılmıştır. Hatta günümüze kadar gelen metinlerde febril (ateşli) nöbetler, infantil konvulziyonlar, petit ve grand mal nöbetler, postiktal periyod, jelaistik nöbetler, status epileptikus ve narkolepsiye kadar birçok tasvire yer verildiğini görüyoruz.³⁻⁵

Milattan önce 1790 yıllarında, tarihin bilinen en eski ve en iyi korunmuş Hammurabi Kanunlarında epilepsiden bahsedilmiş ve bu hastalığa karşılık gelen Benu terimi kullanılmıştır.⁶

Daha doğuya baktığımızda Hint tıp tarihinde önemli bir yere sahip olan Atreya, epilep-

¹ Uzm. Dr., İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği perkperen@gmail.com

Alman doktor ve bilim adamlarının literature katkıları olmuştur. Theophrastus Bombastus von Hohenheim, daha çok bilinen adı ile Paracelsus epilepsinin hereditör ya da malnutrasyon kaynaklı olduğunu iddia etmiştir.³⁰ Nöroanatomi konusunda oldukça deneyimli olan Fransız hekim Sylvius (Francis le Boe) ilk kez epilepsinin patolojisinde kimyasal teoriden bahsetmiştir. Post-iktal idrar inkontinansını ve nöbet sonrası bilinç-hafıza kaybı ilk kez İngiliz Thomas Willis tarafından ifade edilmiştir. On sekizinci yüzyılın ortalarında İsviçreli Samuel August Tissot'un epilepsi üzerine yazdığı kitabında ataklar grand ve petit olarak iki alt gruba ayrılmıştır. On dokuzuncu yüzyılda ise İngiliz nörolog John Hughling Jackson'ın beyin-omurilik travmalarına bağlı konuşma bozuklukları ve epilepsi üzerine yaptığı çalışmalarla modern epileptolojinin temelleri atılmıştır.³¹ Epileptik nöbetin ani, aşırı, sıra dışı bir şekilde beynin gri cevherindeki bir odaktan başladığı ve yayılım gösterdiğini belirtmiştir. Görülen bu basit fokal nöbetlerin yayılım paternine Jacksonian Yayılım adı verildi.

Dönemin önde gelen hekimlerinden İngiliz beyin cerrahı William James West dört aylık bir çocuktaki epileptik spazmları tanımlamış, bebeğin sergilediği iktal fenomeni selamlamaya benzettiği için buna **Salaam (Selam) atakları** adını vermiştir.^{32,33} Elektroensefalogramın geliştirilmesinde büyük rol sahibi olan Adolf Beck de köpeklerde ve tavşanlarda galvoneometri kullanarak elektriksel beyin aktivitesini göstermiştir.

Epilepsi alanındaki devasa gelişmelerin akabinde artık tek çatı altında toplanılması ve konsensus oluşturulması amacıyla 1909 yılında Budapeşte'de Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği kurulmuş ve 'Epilepsia' isimli dergi yayınlanmaya başlanmıştır.

Yirminci yüzyılın ortalarında EEG'nin yaygın şekilde kullanılması ve epilepsi üzerine daha fazla araştırmaların yapılması sonucun-

da nöbet tipleri daha detaylı aydınlatılmıştır. Fransız nörolog Henri Gastaut görsel uyaranlar ile tetiklenen fotosensitif epilepsiyi tanımlamış, ayrıca oksipital diken-dalga paroksizmlerinin olduğu farkındalığın korunduğu fokal epilepsi, startle (irkilme) tipi nöbetler üzerine araştırmalar yapmıştır. Görüntüleme metodlarının özellikle semptomatik epilepsili vakaların etiolojisini aydınatabileceği düşüncesi ile birlikte 1970'lerde bilgisayarlı beyin tomografisi, 1980'lerde beyin manyetik rezonans tekniği ve 90'ların sonlarında pozitron emisyon tomografisi nörologlar tarafından daha çok istenen tetkikler arasına girmiştir.

Geride bırakılan 4500 yıl sonunda epilepsinin tanımlanmasından, yönetimine ve tedavisine birçok atılımlar gerçekleştirilmiş. Hastalık ile ilişkili kapalı kapılar aralandıkça bilinmezliği ortadan kalkmaya başlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglu A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82
2. Labat R. *Traité akkadien de diagnostics et pronostics médicaux*. Paris/ Leiden: Académie Internationale d'Histoire des Sciences/Brill; 1951.p. 80-1, 188-99.
3. Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine: the vital step. *Seizure* 2000;9:12-21.
4. Eadie MJ, Bladin BF. A disease once called sacred: a history of the medical understanding of epilepsy. Eastleigh: John Libbey; 2001.p. 17-20.
5. Scurlock J, Andersen BR. *Diagnoses in Assyrian and Babylonian medicine*. Chicago: Univ. of Illinois Press; 2005.p. 315-23
6. Stol M. *Epilepsy in Babylonia*. Amsterdam: Brill; 1993.p. 5-7
7. Pirkner EH. Epilepsy in the light of history. *Ann Med Hist* 1929;1:453-80
8. Gottfried H, Eschenbach AC, Etsienne H, Gesner JM, Tyrwhitt T. *Lithica. Orphica*, vol. 474-484. Lipsiae; 1805.p. 412-3
9. Jouanna J. *Hippocrate*. Paris: Fayard; 1992.p. 261-2.
10. Hippocrate. *De la maladie sacrée*, livre 6. In: Littre E, editor. *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris: Bailière; 1849.p. 360-2
11. Diogenes Laertius. *Life of Heraclitus*, VI. In: Yonge CD, translator. *Lives of philosophers*. London: Henry G. Bohn; 1853.
12. Diels H. *Alcmeon*, No. 13 AET. V 17, 3 (D. 427). In: *Die Fragmente der Vorsokratiker*. Berlin: Weidmannsche Buchhandlung; 1906

13. Plutarch. How one may be aware of one's progress in virtue. In: Shilleto AR, translator. Plutarch's morals. London: George Bell; 1888
14. Herodotus of Halicarnassus. Thaleia, book three. In: Rawlinson G, editor. The histories of Herodotus of Halicarnasus. Ames (IA): Omphaloskepsis; 2000.p. 36-7
15. Festus Sextus Pompeius. De verborum significatu. Leipzig: Teubner; 1933. p. 268, 13-22.
16. Hippocrate. De la maladie sacrée, livre 6. In: Littré E, editor. Oeuvres complètes d' Hippocrate. Paris: Bail- lière; 1849. p. 364.
17. Hippocrate. De la maladie sacrée, livre 6. In: Littré E, editor. Oeuvres complètes d' Hippocrate. Paris: Bail- lière; 1849. p. 354.
18. Hippocrate. De la maladie sacrée, livre 6. In: Littré E, editor. Oeuvres complètes d' Hippocrate. Paris: Bail- lière; 1849. p. 380-2.
19. Hippocrate. Deuxième livre des Épidémies. In: Littré E, editor. Oeuvres complètes d' Hippocrate. Paris: Bailli- ère; 1849. p. 132
20. Hippocrate. De la maladie sacrée, livre 6. In: Littré E, editor. Oeuvres complètes d' Hippocrate. Paris: Bail- lière; 1849. p. 382
21. Aristotle. Problems, 30, 1, vol. 2. London: Loeb; 1936. p. 154
22. Aristotle. On sleep and waking. In: Hett WS, editor. On the Soul, Parva naturalia, On Breath. London: Loeb; 1957. 457A, p. 8-9
23. Galen. Definitiones medicae. In: Kühn CG, editor. Opera omnia, vol. 19. Leipzig: C.Nobloch; 1821. p. 414
24. Aretaeus. Cure of the paroxysm of the epileptics, ch. V, On acute diseases, book I. In: Adams F, translator. The extant work of Aretaeus. London: Sydenham So- ciety; 1856. p. 399-400.
25. Aretaeus. On epilepsy, ch. V, On the causes and sym- ptoms of acute diseases, book I. In: Adams F, trans- lator. The extant work of Aretaeus the Cappadocian. London: Sydenham Society; 1856. p. 244
26. Aurelianus Caelius. Morbis chronici, I, 4. In: Drab- kin IE, editor. On acute diseases and on chronic di- seases. Chicago: Univ. Chicago Press; 1950. par. 62
27. Hippocrate. De la maladie sacrée, livre 6. In: Littré E, editor. Oeuvres complètes d' Hippocrate. Paris: Bail- lière; 1849. p. 396
28. Aurelianus Caelius. On acute diseases and on chro- nic diseases. Chicago Univ of Chicago Press; 1950.
29. Temkin O. Epilepsy in ancient medical science. In: Temkin O, editor. The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of mo- dern neurology. London: John Hopkins Univ. Press; 1971. p.71-2.
30. Paracelsus. Von den hinfallenden Siechtagen. Südhoff K, (ed.), Oldenburg-München-Berlin.;1922-1933.
31. Jackson JH. A study of convulsions. Trans Saint Andrews Graduate Assoc 1870;3:162-204
32. Sieveking EH. Analysis of fifty-two cases of epilepsy by the author. Med Chir Trans 1857;40:157-66
33. Pampiglione G. West's syndromes-infantile spasms-a polymyographic study. Arch Dis Child 1964;39:571- 5

BÖLÜM 145

EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Akın İŞCAN¹

GİRİŞ

Hastalıkların görülme sıklığı, toplumsal ve bölgesel farklılıkları, risk faktörleri, etyolojileri, ilişkili mortaliteleri ve doğal seyirlerinin aydınlatılmasında epidemiyolojik çalışmaların önemi büyüktür. Epilepsiyi konu alan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın, her yaş, sosyal sınıf ve tüm dünya da coğrafi bölgeleri yaygın bir şekilde tutan en sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olduğunu göstermiştir. Dünya da yaklaşık 46 milyon insan epilepsiden etkilenmektedir.¹ Genetik özellikler ve risk faktörlerindeki farklılıklar epilepsinin sıklık, seyir ve sonuçlarında toplumdan topluma ve ülkeden ülkeye değişkenliğe yansır.

TERMINOLOJİ

Epileptik her hasta tekrarlayan nöbetlere sahiptir buna karşılık nöbet geçiren her hasta epileptik değildir. Örneğin akut semptomatik ve provoke nöbetler serebral hasar ve etkilenenin akut belirtisi olup altta yatan etken ortadan kalktığında ya da akut hastalık iyileştiğinde tekrarlamaları beklenmez ve epilepsi tanımına uymaz.^{2,3} Akut semptomatik nöbetler bir yaş altı çocuklar ve yaşlılarda sıklıkla görülür.

lürler. Ateş, travmatik beyin hasarı, serebrovasküler hastalıklar, ilaç yoksunluğu, enfeksiyon ve metabolik nedenler başlıca presipitan faktörlerdir. Akut semptomatik nöbet median insidansı 100.000 kişi başına 29-39 kişi/yıl olarak bildirilmiştir.⁴

Epilepsi (ILAE)'ya göre en az 24 saat arayla gerçekleşen iki unprovoked nöbet ya da on yıl veya daha fazla arayla gerçekleşen iki unprovoked nöbetten sonra görülen provoked nöbet ile birlikte artmış nöbet riskine dair kanıt varlığı veya epileptik sendrom varlığı olarak tanımlanır.⁵ ILAE Epidemiyoloji Komisyonu popülasyon çalışmalarında epilepsi tanısı için 24 saat ya da daha sonra gerçekleşen asgari iki nöbet şartını önermiştir.⁶ Provoked olmayan nöbet uyarıcı bir faktör olmaksızın ortaya çıkan nöbet tipidir. Provoked olmayan nöbet, etyoloji ya da risk faktörünün yokluğu (idiyopatik ve kriptojenik nöbet) veya önceden geçirilmiş ilerleyici olmayan serebral hasardan sonra görülen uzak semptomatik nöbetleri kapsar.

Nöbetler fokal veya jeneralize olarak iki şekilde olabilir. Epileptik nöbet bir hemisferden kaynaklandığında fokal, heriki hemisferden eşzamanlı kaynaklandığında jeneralize nöbet adını alır. Durum aydınlatılmadığında ise fo-

¹ Prof. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., akiniscan@yahoo.com

jenik parsiyel epilepsileri kapsar. Bu tasnif tanı ve tedavideki bunca gelişmelere rağmen günümüzde geçerliliğini korumaktadır.

EPİLEPSİ VE MORTALİTE

Epilepsili hastalar genel popülasyona göre artmış mortalite riskine sahiptir. Epilepsili popülasyonda ölüm sayısının referans popülasyondaki ölüm sayısına oranı (standardize mortalite oranı) iki veya üç kat daha fazladır.^{41,42} Epilepsi ile ilişkili mortalite çalışmalarının sonuçları arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Epilepsiye bağlı mortalite yaş ve epilepsi tipi ile ilişkili olup vaka tespitindeki titizlik, ölüm sebebi hakkında bilginin doğruluğu ve survey metotları sonuçları etkiler. Epilepsi ve nöbetlere atfedilebilir başlıca ölüm nedenleri olarak SUDEP, SE, yaralanmalar ve suisit sayılabilir. Yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde epilepsiye bağlı mortalite oranı 1,6-3/1000 kişi/yıl iken düşük gelir düzeyi olan ülkelere bu oran 19,8'dir.^{6,43,44} Mortalite oranı erkeklerde kadınlara göre hafifçe yüksek olup çocuk ve adolesanlarda tedaviye daha az cevap veren etyolojisi kanıtlanmış epilepside mortalite biraz daha yüksektir. Düşük gelir düzeyi olan ülkelere sadece düşme ve yaralanma değil sağlık hizmetine erişememek ve önlenabilir sebepler mortaliteyi artırır. Epilepsi vakalarında SUDEP insidensi yılda 1000 kişi başına 1,2 olup 16 yaş altı çocuklarda 1,1 ve 50 yaş üzeri erişkinlerde 1,3 olarak bulunmuştur. Major risk faktörleri olarak jeneralize tonik klonik nöbetler, nokturnal nöbetler ve tekrarlayan nöbetler sayılabilir. Nöbetlerin sona ermesi özellikle jeneralize tonik klonik nöbetler için mortalite riskini azaltır. Nokturnal nöbet takibi mortaliteye karşı koruyucudur.⁴⁵

TOPLUM YÜKÜ

Tekrarlayan nöbetler, altta yatan etyolojik faktörler ve tedaviye bağlı istenmeyen yan etkiler epileptik hastanın nörolojik, psikolojik, mental, sosyal durumunu ve hayat kalitesini ciddi

şekilde etkileyebilir. Dünya da yaklaşık 46 milyon insan epilepsiden etkilenmektedir.¹ Düşük gelir düzeyi olan ülkelere epileptiklerin neredeyse %80'i üretken değildir.⁴² Nöbete bağlı yaralanmalar ve sağlık hizmetlerine erişimin yetersizliği düşük gelir düzeyli ülkelere kişisel ve toplumsal maliyeti artırır. Bilimsel gelişmeler, sağlık hizmetlerindeki olumlu değişim ve bireysel koruyucu yöntemlerin yaygınlaşması ile risk faktörlerindeki azalmalara bağlı olarak yaşlı nüfusun artması neticesi epilepsi insidansı ve prevalansı genç nüfustan yaşlı nüfusa doğru kaymıştır. Mortalitedeki azalma ile birlikte epilepsinin toplum yükü de azalma eğilimindedir. Epilepsinin önlenabilir nedenleri olan prenatal ve perinatal serebral hasarlanma, merkezi sistem infeksiyonları, yaşlı nüfusta iskemi-inme gibi nedenlerin daha iyi kontrol altına alınması ve çevresel risk faktörlerinin azaltılması olumlu sonuçlar doğurmakla birlikte epilepsinin dizabilite ve mortalitesi hala çok önem taşımaktadır. Gelir düzeyi düşük ülkelere tedaviye erişimin artması, yeni ilaç ve yöntemlerin kullanıma girmesi ile epilepsinin tüm dünya genelinde toplumsal yükünün azalması beklenir.

KAYNAKLAR

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:357-75.
2. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):671-5.
3. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1102-8.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017 Jan;88(3):296-303.
5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):475-82.
6. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al.; ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiology.

- logic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Sep;52 Suppl 7:2-26.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-30.
 8. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2): 227-33.
 9. Kernich AC, MSN, RN. *Epilepsy*. 2003; Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 265-266.
 10. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014 Jul; 55(7):963-7.
 11. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res*. 2007 Dec;77(2-3):141-50.
 12. Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. *Neurology*. 2013 May; 80(21):1942-9.
 13. De Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N. Epilepsy in the tropics: epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. 1996; 37: 1121-1127.
 14. Huseyinoglu N, Ozben S, Arhan E, Palanci Y, Gunes N. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in eastern Turkey. *Pediatr Neurol*. 2012;47(1):13-8.
 15. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure*. 2014;23(9):708- 16.
 16. Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure*. 2002;11(6):392-6.
 17. Önal AE, Tümerdem Y, Öztürk MK, et al. Epilepsy prevalence in a rural area in İstanbul. *Seizure*. 2002;11: 397-401.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Çalışır N, Bora İ, İrgil E. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia*. 2002; 43(S6): 1-3.
 21. 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.
 22. Serdaroglu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4): 271-274.
 23. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun;34(3):453-68.
 24. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015 Jun;17(2): 117-23.
 25. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr*. 1993;82(1):60-5.
 26. Benavente I, Rubio E, Morales C, Tajada N, Tamarago P. Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community-based study. *Eur J Neurol*. 2009;16(10):1138- 43.
 27. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia*. 1988 Mar-Apr;29(2):111-5.
 28. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011 Jun;95(1-2):110-8.
 29. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(3):107-13.
 30. Ünver O, Keskin SP, Uysal S, Ünver A. The epidemiology of epilepsy in children: a report from a Turkish pediatric neurology clinic. *J Child Neurol*. 2015;30(6):698-702.
 31. Senanayake N, Román GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):247-58.
 32. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004 Dec;11(12):800-10.
 33. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia*. 1999 Dec;40(12):1708-14.
 34. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979 Dec;20(6):729- 37.
 35. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):617-24.
 36. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015 Sep;17(3):243-53.
 37. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991 Jul; 41(7):965-72.
 38. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54:185-191.
 39. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA.

- The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*. 2008 Sep;49(9):1491–503.
40. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993 Nov-Dec; 34(6):1007–16.
 41. Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17: 141-146.
 42. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Silanpaa M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: A review. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 11: 18-27.
 43. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, et al.; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1): 17–26.
 44. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, et al.; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1): 6–16.
 45. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr;88(17):1674–80.

BÖLÜM 146

EPİLEPTOGENEZİS VE EPİLEPSİNİN PATO FİZYOLOJİSİ

Nilüfer ELDEŞ HACİFAZLIOĞLU¹
Yüksel YILMAZ²

GİRİŞ

Epileptogenezis, nöronal ağda normal dışı değişiklikler sonucu oluşan hipereksitabilitenin epileptik nöbetlere yol açması durumudur.^{1,2} Nöbet ortaya çıkabilmesi için bir nöron ya da nöron grubunda hipereksitabilite ve senkronizasyon olması, nöbet aktivitesinin yayılması için ise eksitasyon alanını çevreleyen inhibitör nöronların inaktivasyonu (çevresel inhibisyon alanının kaybı) gerekir.³

Epilepsi, etiyoloji, klinik özellikleri ve fizyopatolojisi birbirinden farklı olan heterojen bir hastalıklar bütünüdür.⁴ Epileptogenezis ise tek bir mekanizma ile açıklanamayan komplike ve dinamik bir süreçtir.³

Epileptogenezisi bilmek neden önemlidir? Altta yatan mekanizmalar daha iyi anlaşılırsa patogenezis temelinde:

1. Gelişmesi olası epileptogenezisi öngörmek ve epilepsinin gelişimini engellemek mümkün olabilir.
2. Daha özgül, rasyonel, yaşa özel, epilepsiye özgü ve etkinliği daha yüksek tedaviler geliştirilebilir.^{4,5}
3. Epileptogeneziste nöbete neden olabilecek doku hasarının şiddetini ve progresyonunu

öngörmemizi sağlayacak yeni biyobelirteçler bulunabilir.

Örneğin Tuberoz sklerozlu (TS) çocuklarda rapamisin (mTOR inhibitörü) nöbet başlangıcından önce astrogliozisi düzenleyerek nöbet gelişimini önleyebilir.¹ TS-Rapamisin örneği epileptogenezisin bilinmesi, epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasının önlenmesi ve epilepsi için risk oluşturan duruma/hastalığa özgül tedaviler geliştirilmesi için güncel ve önemli bir örnektir.

EPİLEPTOGENEZİSİN TARİHÇESİ:

Binlerce yıldır bilinen, ruhlarla ve doğaüstü olaylarla ilişkilendiren epilepsi hakkında ilk kez Hipokrat (MÖ.400) “Kutsal Hastalık Üzerine” adlı kitabında epilepsinin tanrılardan gelmediğini, diğer hastalıklar gibi bir hastalık olduğunu bildirmiştir. Epilepsinin ilk bilimsel tanımlaması Jackson tarafından 1860 yılında yapılmıştır. “Epilepsi beynin gri maddesinde ani tahmin edilemeyen hızlı lokal deşarjlar sonucu gelişir.”^{6,1} Ondokuzuncu yüzyılın sonuna doğru postmortem ve cerrahi eksizyon sonrası yapılan incelemeler sonrasında tümörler, konjenital anomaliler, enfeksiyonlar ve dejeneratif

¹ Doç. Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği
niluferhacifazlioglu@gmail.com

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, (Emekli Öğretim Üyesi) yukselymd@gmail.com

Epigenetik mekanizmalar ile ilgili bilginiz arttıkça epilepsiyi (antiepileptojenik) engelleyecek veya ilerlemesini önleyecek epigenetik mekanizmalar üzerinden etkili yeni tedaviler geliştirilmeye (örneğin DNA hypomethylationu indükleyen adenosin ve mi RNA inhibisyonu yapan antagomir) çalışılmaktadır. Valproat status epileptikusda histon deasetilaz üzerinden anormal nörogenezisi azaltır ve status epileptikusda nöroproteksiyon sağlar.²⁹

Epileptogenezis ile ilgili bilgilerimiz 20 yıl öncesine göre çok değişti, ancak öğrendiklerimiz bilmediğimiz şeylerin de ne kadar çok olduğunu gösterdi. Etiyoloji ile mekanizma arasındaki ilişki epileptogenezisi anlamada zorluk yaşatmaktadır. Epilepsinin altında yatan işlevsel ve moleküler mekanizmaları anlamak, neden mekanizmalarına odaklanmak, etiyolojiyi de içerecek şekilde yeni bir sınıflama yapmak, epilepsiyi önlemek, mevcut antiepileptik ilaç tedavisinin etkinliğinin artması ve nedene yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Pitkanen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. 2011;10,(2):173-186
2. Katsarou AM, Galanopoulou AS, Moshé SL. Epileptogenesis in neonatal brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(3):159-167.
3. Gürses C. Epilepsy Pathogenesis, Epileptogenesis. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics.* 2017;10(3):238-42
4. Stafstrom CE, Rho JM. Neurophysiology of seizures and epilepsy. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Aswal S, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Schewell MI ed. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice.* 7. Ed. Canada: Elsevier; 2018.506-512.
5. Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(3):185-201.
6. Yılmaz Y. Epilepsinin Tarihçesi. Yılmaz Y editör. *Epilepsi ile Büyümek.* 1.baskı. İstanbul: Hayyikitap; 2016.111-113.
7. Simon D, Shorvon. The causes of epilepsy: Changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia,* 52(6):1033-1044, 2011
8. Pitkanen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Sep 18;5(10):1-17.
9. Hui Yin Y, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(11):1119-32.
10. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(7):380-91.
11. González OC, Krishnan GP, Timofeev I, Bazhenov M. Ionic and synaptic mechanisms of seizure generation and epileptogenesis. *Neurobiol Dis.* 2019;130:104485.
12. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol.* 2003 Jan;2(1):33-42.
13. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18024.
14. Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med.* 2015;7(1):91.
15. Pitkanen A, Nehlig A, Brooks-Kayal AR, Dudek FE, Friedman D, Galanopoulou AS, Jensen FE, Kaminski RM, Kapur J, Klitgaard H. Issues related to development of antiepileptogenic therapies. *Epilepsia.* 2013;54 (4):35-43.
16. Pitkanen A, Engel J Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics* 2014;11: 231-241.
17. Sloviter RS. Epileptogenesis meets Occam's Razor. *Curr Opin Pharmacol Curr Opin Pharmacol.* 2017;35:105-110.
18. Klein P, Dingledine R, Aronica E et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia* 2018;59(1):37-66.
19. Reddy SD, Younus I, Sridhar V, Reddy DS. Neuroimaging Biomarkers of Experimental Epileptogenesis and Refractory Epilepsy *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):220.
20. Józwiak, S, Kotulska, K. Prevention of epileptogenesis - A new goal for epilepsy therapy. *Pediatric Neurology.* 2014;51(6):758-759
21. Alfonso Represa A. Why Malformations of Cortical Development Cause Epilepsy *Front Neurosci.* 2019;13:250.
22. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020;21:205-230.
23. Engel J Jr, Pitkanen A. Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology.* 2020;167:107735.
24. Child N.D, Bennarroch EE. Differential distribution of voltage-gated ion channels in cortical neurons: implications for epilepsy. *Neurology.* 2014;82:989-999.
25. Khurana DS, Valencia I, Goldenthal MJ, Legido A. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2013;20(3):176-87.
26. Rosa Planells-Cases, Thomas J Jentsch. Chloride channelopathies. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(3):173-89.

27. Akay A, Turanlıgil SC, Uyanıkgil Y. İyon Kanalları ve Epilepsi Patojenezindeki Roller. ARŞİV 2010; 19: 72
28. Crépel V, Christophe Mulle C. Physiopathology of kainate receptors in epilepsy Curr Opin Pharmacol. 2015;20:83-8.
29. Boison D. The Biochemistry and Epigenetics of Epilepsy: Focus on Adenosine and Glycine. Front Mol Neurosci. 2016;9:26.
30. Ting-Ting Yang, Feng Qian, Lian Liu et al. Astroglial connexins in epileptogenesis Seizure. 2021;84:122-128.
31. Henshall DC, Simon RP. Epilepsy and Apoptosis Pathways. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2005;25:1557-1572
32. Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? Adv Exp Med Biol. 2014;813:109-22.
33. Legido A, Christos D, Katsetos CD. Experimental studies in epilepsy: immunologic and inflammatory mechanisms Semin Pediatr Neurol. 2014;21(3):197-206.
34. Yeshokumar AK, Pardo CA. Autoimmune Epilepsies. Semin Pediatr Neurol. 2017;24(3):161-167.
35. Tan TH, Perucca P, O'Brien TJ, Kwan P, Monif M. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: An exploration through human disease. Epilepsia. 2021;62(2):303-324.
36. Conboy K, Henshall DC, Brennan GP. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes Neurobiol Dis. 2021;148:105179.
37. Schirle NT, Sheu-Gruttadauria J, Ian J, MacRae IJ. Structural Basis for microRNA Targeting. Science. 2014; 346(6209): 608-613.
38. Patel J, Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic Encephalopathy in Childhood: A Stepwise Approach for Identification of Underlying Genetic Causes. Indian J Pediatr. 2016 Oct;83(10):1164-74.
39. Opaleke A, Helmers SL. Hormonal consequences of epilepsy Semin Pediatr Neurology. 2007;14(4):189-95.
40. Yan HD, Ji-qun C, Ishihara K, et al. Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rat (SER). Epilepsia. 2005;46:1170-1177.
41. Blumenfeld H, Klein JP, Schridde U, et al. Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. Epilepsia. 2008;49:400-409.
42. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. 1998. N Engl J Med 338: 20-24.
43. Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CD, Rudd AG. Incidence and associations of poststroke epilepsy: The prospective South London stroke register. Stroke. 2013;44: 605-611.
44. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: Effect of status epilepticus. Ann Neurol. 1998;44: 908-912.
45. Int. League Against Epilepsy Consortium. Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. Nat. Commun. 2018;10;9(1):5269 .
46. Hebbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. F1000Res. 2020;9:1-9.
47. Mark I Rees. The genetics of epilepsy--the past, the present and future Seizure. 2010;19(10):680-683.
48. Guerrini R, Casari G, Marini C. The genetic and molecular basis of epilepsy. Trends Mol Med. 2003;9(7):300-306.
49. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik ensefalopatiler ve doğuştan metabolizma hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012;55:141-188.

EPİLEPSİNİN ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dilara Fusun İÇAĞASIOĞLU¹

GİRİŞ

Epilepside etiyoloji hastalığın tanı, tedavi ve prognozunun yönetiminde yol gösterici olmaktadır. Ayrıca ilk kez geçirilen tek nöbetlerde, tekrarlama riskinin belirlenmesi, tedavinin planlanması ve ailenin bilgilendirilmesi konusunda yardımcı olabilir. Epilepsinin, altta yatan bir hastalığın belirtisi olduğu düşünülmesine rağmen, birçok sınıflama epileptik sendromlar, nöbetin ve epilepsinin tipi dikkate alınarak yapılmıştır.

Ancak, pratikte epileptik nöbet geçiren bir hastanın tanı sürecinde nöbetin tipi, epilepsinin tipi, epileptik sendromların sınıflandırılması yanında etiyolojisi de araştırılmalıdır.

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) 2017 yılında yaptığı sınıflamada, tanının her basamağında etiyolojinin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamış ve epilepsi etiyolojisini altı ana başlıkta toplamıştır.¹

1. Yapısal
2. Genetik
3. Enfeksiyonlar
4. Metabolik

5. İmmünite

6. Bilinmeyen

ILAE'nın yapmış olduğu bu etiyolojik sınıflandırmadaki tanımları birbirinden ayırmak, hastalığı sadece bir etiyoloji ile eşleştirmek her zaman mümkün olmayabilir. Örneğin nöbetlerin, aynı zamanda hem genetik hem de yapısal bir etiyoloji ile ilişkili olduğu durumlarda, yapısal etiyoloji epilepsi cerrahisi için önemli olurken, genetik etiyoloji genetik danışmanlık veya yeni tedavilerin önerilmesi için yönlendirici olabilir.^{1,2}

Etiyoloji ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, farklı rakamlar bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre etiyolojilerin yaşanan coğrafi bölge, toplumların gelişmişlik düzeyleri ve hijyen koşullarına göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır.³

Epilepsinin etiyolojisinin belirlenmesi, son yıllarda üzerinde birçok çalışmanın olduğu "hassas tıp" veya hedefe yönelik tedavi konusunda yol gösterici olurken, yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine de katkı sunabilir.

Epilepsi etiyolojisini belirlerken nöbetin tipi, epilepsinin tipi, epileptik sendromlar ve komorbiditede göz önünde bulundurulmalıdır.

¹ Prof. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., fusundilara@hotmail.com

içinde epilepsi gelişme riski azalmakla birlikte 20-30 yıl süreyle devam edebilir.¹¹⁻¹³

Santral sinir sistemi enfeksiyonları: Epilepsi gelişmesinde %3-6 oranında risk faktörü oluştururlar. Artmış risk oranı enfeksiyon etkenine ve tipine göre farklılık gösterir. Viral ensefalitlerde risk 16 kat artar ve enfeksiyondan sonra da 15 yıl kadar devam edebilir. Bakteriyel menenjitlerde risk 5 kat artmıştır ve genellikle enfeksiyondan sonraki ilk 2 yılda ortaya çıkar. Aseptik menenjit sonrası riskte artış olduğu bildirilmemiştir. Endemik bölgelerde SSS'nin parazitik hastalıkları (nörosistiserkoz vb) epilepsi için önemli bir risk faktörüdür.^{33,37} Enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ile epilepsi sıklığı da azaltılabilir.

Febril nöbetler: Çocuklarda febril nöbetlerden sonra epilepsi gelişme riski normal popülasyona oranla 5 kat artmıştır. Basit febril nöbetlerde risk %2-3, kompleks febril nöbetlerde %6-8'dir. Epilepsi gelişmesi için risk faktörleri; ailede epilepsi öyküsü varlığı, kompleks nöbetler, nörogelişimsel bozukluk, 1 yaştan önce veya 3 yaştan sonra başlayan ve uzun süren nöbetlerdir. Bu risk faktörlerinin birlikte bulunması epilepsi riskini %50 arttırır.^{38,39}

Yenidoğan nöbetleri: Yenidoğan döneminde akut semptomatik nöbetler beyin hasarı sonucu gelişir. Hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), inme, intrakranial kanama (İKK), enfeksiyon, hipoglisemi veya elektrolit dengesizliği yenidoğan nöbetlerinin en önemli riskleri arasında sayılır. HİE, tüm neonatal nöbetlerin %40-45'ini oluşturur ve yaşamın ilk 12-24 saatinde başlar. nöbet geçiren çocukların yaklaşık %20-30'unda epilepsi gelişir ve genellikle hayatın ilk yılı içinde görülür. Yenidoğan döneminde nöbet geçiren çocukların yaklaşık %30'unda serebral palsi (SP), mental retardasyon ve yenidoğan dönemi sonrası epilepsi gibi uzun süreli nörolojik bozukluklar görülür.⁴⁰

Yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey epilepsi gelişimi için risk faktörleri arasında sayılmaktadır.^{41,42}

KAYNAKLAR

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-21.
2. Varnado S, Price D. Basics of modern epilepsy classification and terminology. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2020 Nov 1;50(11):100891.
3. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, Walker MC. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2021 Feb;23(1):1-6.
4. Shorvon SD. A history of neuroimaging in epilepsy 1909–2009. *Epilepsia*. 2009 Mar;50:39-49.
5. Bernasconi N, Wang I. Emerging trends in neuroimaging of epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2021 Mar;21(2):79-82.
6. Rosenow F, Akamatsu N, Bast T, Bauer S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Beyenburg S, Bleasel A, Bozorgi A, Brázdil M. Could the 2017 ILAE and the four-dimensional epilepsy classifications be merged to a new "Integrated Epilepsy Classification"? *Seizure*. 2020 May 1;78:31-7.
7. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CG, Cendes F, Coras R, Cross JH. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013 Jul;54(7):1315-29.
8. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis—origins and imaging. *Epilepsia*. 2012 Sep;53:19-33.
9. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology*. 2007 May 1;6(5):421-30.
10. de Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain*. 2012 Apr 1;135(4):1002-16.
11. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Current opinion in neurology*. 2004 Dec;17(6):731.
12. Tubi MA, Lutkenhoff E, Blanco MB, McArthur D, Villablanca P, Ellingson B, Diaz-Arrastia R, Van Ness P, Real C, Shrestha V, Engel Jr J. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiology of disease*. 2019 Mar 1;123:115-21.
13. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, Thurman DJ, Pickelsimer EE, Selassie AW. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):891-8.
14. Hilgetag CC, Barbas H. Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS computational biology*. 2006 Mar;2(3):e22.
15. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008 Mar;10(1):47.

16. Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. Sturge-Weber syndrome: a review. *Actas Dermo-Sifiliográficas* (English Edition). 2017 Jun 1;108(5):407-17.
17. Chiaretti A, De Benedictis R, Polidori G, Piastra M, Iannelli A, Di Rocco C. Early post-traumatic seizures in children with head injury. *Child's Nervous System*. 2000 Dec;16(12):862-6.
18. Sundelin HE, Tomson T, Zelano J, Söderling J, Bang P, Ludvigsson JF. Pediatric Ischemic Stroke and Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2021 Nov;52(11):3532-40.
19. Akar N, Dönmez B, Deda G. FXIII gene Val34Leu polymorphism in Turkish children with cerebral infarct. *Journal of child neurology*. 2007 Feb;22(2):222-4.
20. Zhao Y, Li X, Zhang K, Tong T, Cui R. The progress of epilepsy after stroke. *Current Neuropharmacology*. 2018 Jan 1;16(1):71-8.
21. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert review of neurotherapeutics*. 2011 Jun 1;11(6):861-76.
22. Striano P, Minassian BA. From genetic testing to precision medicine in epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2020 Apr;17(2):609-15.
23. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The genetics of epilepsy. *Annual review of genomics and human genetics*. 2020 Aug 31;21:205-30.
24. Rahman MM, Fatema K. Genetic Diagnosis in Children with Epilepsy and Developmental Disorders by Targeted Gene Panel Analysis in a Developing Country. *Journal of Epilepsy Research*. 2021 Jun;11(1):22.
25. Murthy JM, Prabhakar S. Bacterial meningitis and epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Aug;49:8-12.
26. Da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatric neurology*. 2004 Apr 1;30(4):271-7.
27. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: neurological complications, associated risk factors, and prevention. *Microorganisms*. 2021 Mar;9(3):535.
28. Chuang MJ, Chang WN, Chang HW, Lin WC, Tsai NW, Hsieh MJ, Wang HC, Lu CH. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010 Aug 1;81(8):913-7.
29. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Aug;49:13-8.
30. Reddy C, Saini AG. Metabolic epilepsy. *Indian Journal of Pediatrics*. 2021 Oct;88(10):1025-32.
31. Sharma S, Prasad AN. Inborn errors of metabolism and epilepsy: current understanding, diagnosis, and treatment approaches. *International journal of molecular sciences*. 2017 Jul;18(7):1384.
32. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F, Marra F, Paolino MC, Spalice A. Metabolic epilepsy: an update. *Brain and Development*. 2013 Oct 1;35(9):827-41.
33. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews neurology*. 2011 Jan;7(1):31-40.
34. Husari K, Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neuroimmunology*. 2021:189-206.
35. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy & Behavior*. 2005 Mar 1;6(2):203-6.
36. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, El-Shanti H. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study from Irbid, Jordan. *Seizure*. 2003 Apr 1;12(3):171-4.
37. Hauser WA. Risk factors for epilepsy. In *The Epilepsies* 1999 Jan 1 (pp. 1-11). Academic Press.
38. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *Bmj*. 2015 Aug 18;351.
39. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *American journal of epidemiology*. 2007 Apr 15;165(8):911-8.
40. Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal seizures: diagnosis, etiologies, and management. In *Seminars in Neurology* 2020 Apr (Vol. 40, No. 02, pp. 246-256). Thieme Medical Publishers.
41. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure*. 2014 Oct 1;23(9):708-16.
42. Hesdorffer DC, Tian H, Anand K, Hauser WA, Ludvigsson P, Olafsson E, Kjartansson O. Socioeconomic status is a risk factor for epilepsy in Icelandic adults but not in children. *Epilepsia*. 2005 Aug;46(8):1297-303.

BÖLÜM 148

EPİLEPSİNİN GENETİĞİ

Murat ERDOĞAN¹
Burhan BALTA²

GİRİŞ

Epilepsi, çeşitli koşullarda ortaya çıkabilen, genetik veya çevresel birden fazla nedeni olan, nörolojinin çok önemli bir bölümünü temsil eden, tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle nitelenen kronik bir semptomdur.¹ Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen epilepsinin görülme sıklığı çocuklarda daha fazladır.² Genel popülasyonda 40 yaşa kadar epilepsi geçirme kümülatif insidansı %2'nin altında olarak bildirilmiştir.³

Epileptik nöbetler; serebral nöron popülasyonlarının senkronize, anormal ve aşırı aktivitesinden kaynaklanan geçici klinik olaylardır. Bu anormal aktivite bir veya birkaç beyin fonksiyonunun paroksizmal düzensizliğine neden olan, pozitif, uyarıcı fenomenler (motor, duysal, psişik) veya negatif fenomenler (bilinç kaybı, kas tonusu veya dil gibi) veya bunların bir karışımı şeklinde ortaya çıkabilir. Epileptik nöbetleri oluşturan klinik olaylar çok çeşitli olabilir ve tek bir belirti gerekli değildir. İktal olayın ayrıntılı bir açıklaması, doğru teşhisin temel taşıdır.¹

Epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflandırılmasında The International League

Against Epilepsy (ILAE) 1989 kriterleri kullanılmaktadır.⁴

Epilepsi hastalığının nedenleri değişkenlik göstermektedir. Genellikle idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik vakalar olarak ayrılır. İdiyopatik epilepsiler, saptanabilir bir beyin lezyonu veya anormallığı olmayanlardır; semptomatik epilepsiler beyin anormalliklerinden veya kazanılmış hasardan kaynaklanır; kriptojenik epilepsilerin ise kanıtlanabilir organik bir nedeni yoktur. Son gruptaki nedenlerin sıklığı yeni araştırma teknikleri geliştikçe artış göstermektedir.¹ Epilepsinin birçok türünde kalıtsal yatkınlık ve genetik sendromlar rol oynamaktadır.⁶ İdiyopatik epilepsilerde genetik faktörler büyük önem taşır.¹ Genetik bilimindeki gelişmeler ve sağladığı veriler ile daha önce idiyopatik olarak sınıflandırılan epilepsilerin çoğu genetik epilepsiler başlığı altında yeniden gruplandırılmıştır.²⁻⁵ Kromozomal bozukluklar, tek gen defektleri ve kompleks kalıtım gibi farklı kalıtım modelleri epileptik sendromlar da rol oynayabilir. Kalıtımın rolü ve modu, epilepsi tipine göre değişir ve her epilepsi sendromu için bilinen genetik veriler farklıdır.⁶ Bugün genetik faktörlerin epilepsi gelişimine katkısının %70-80 civarında olduğu

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, drmerdogan40@gmail.com

² Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, burhan.balta.md@gmail.com

Lennox-Gastaut sendromu

Çocukluk çağı epileptik ensefalopatisi olan Lennox-Gastaut sendromu tonik, atonik ve atipik absans nöbet tiplerinden en az ikisinin olması, kognitif ve davranışsal anormallikler ile EEG'de jeneralize yavaş diken dalgaların varlığı ile karakterizedir.³ Esas olarak 1 ila 7 yaşları arasında başlayan epilepsili hastaları içerir.¹ EIEE/Ohtahara ve West sendromu LGS içinde gelişmektedir. Belirgin gelişimsel gerilik izlenir. Küçük bir hasta grubunda DNM1 veya IQSEC2 gen değişimleri tespit edilmiştir.³

Yaygın Epilepsi Febril Nöbet + (GEFS+)

Klinik ve genetik olarak heterojen bir bozukluktur.³ Ailesel özellik gösteren ateşli nöbetler 6 yaşından sonra da devam eder.¹⁵ Üç sodyum kanal alt ünite geninde (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve GABRD geninde mutasyonlar izlenmiştir.³

Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

Bu grup epilepsilerin %5-10'unu oluşturur. En sık gözlenen herediter, jeneralize tonik-klonik nöbet nedenidir. Otozomal dominant kalıtım gösteren JME hastalarının bir kısmında GABRA1 gen mutasyonları izlenmiştir. EEG de polispike dalga izlenen hastalarda 6p11-12 de lokalize EFHC1 gen mutasyonu bulunmuştur.³

Kromozom Mikrodelesyon Sendromları

15q13.3, 15q11.2, 16p13.11 vb. mikrodelesyon sendromları entelektüel yetersizlik ve epilepsi olan hastalarla ilişkili olabilir.

Hipereklepsi

Hipereklepsi, ani, beklenmedik işitsel veya dokunsal uyaranlara aşırı irkilme tepkisi ile karakterize, erken başlangıçlı bir nörolojik bozukluktur. Sıklıkla GLRA genindeki mutasyonlarla ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan bir durumdur.^{1,14}

Ring Kromozom 20 (Jeneralize Nonkonvulsiv Status Epilepticus)

Klinik olarak bilişsel süreçlerin değişken decelerde bulanıklaşması ve elektriksel olarak

iki taraflı diken-dalga kompleksleri deşarjı ile karakterizedir.¹ 20 kromozomun yapısal olarak halka şeklinde olması ile ortaya çıkan durumdur. Epilepsi ring 20 hastalarında en sık görülen semptomdur. Oluşan epilepsiler kontrol edilmesi zor dirençli epilepsilerdir.³

Epilepsi kliniğine sahip her hastaya bireysel yaklaşırlar. Epileptik ensefalopatilerin büyük bir kısmı de novo mutasyonlarla ortaya çıkar. Ebeveynlerde izlenmeyen bu değişimlerin tekrarlamaya riski %1,3 oranında bildirilmektedir. Olası mozaizim açısından hastalar dikkatle değerlendirilmeli genetik danışma verilmesi sağlanmalıdır. Tespit edilen de novo dominant mutasyonlarda non invaziv prenatal tanı önerilmelidir. Hastaların uzun dönem takiplerinde ilgili branşlar ile ortak bir şekilde takipleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alexis Arzimanoglou MSD. Epilepsy and Other Seizure Disorders. In: Alexis Arzimanoglou, Anne O'Hare MJ and RO, ed. Clinics in Developmental Medicine, Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood. 4th Editio. Sydney, Australia: Mac Keith Press; 2018. p.851-996.
2. Şimşek E YS. Epilepsinin genetiği ve epilepsi tanısında genetik testlerin kullanımı. In: Kumandaş S CM, ed. Çocukluk Çağı Epilepsileri. Vol 1. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.27-33.
3. Helen V. Firth and Jane A. Hurst. Epilepsy in infants and children. In: Clinical Genetics and Genomics (Oxford Desk Reference). 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2017. p.410-414.
4. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989;30(4):389-99.
5. Möller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(12):1531-38.
6. Şahin E BN. Genetics in Epilepsy. Türkiye Klin J Neurol-Special Top. 2017;10(1):11-16.
7. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. Nature. 1989;337(6208):647-48.
8. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. Eur J Pediatr. 1992;151(8):608-12.
9. Echenne B, Humbertclaude V, Rivier F, Malafosse A, Cheminal R. Benign infantile epilepsy

- with autosomal dominant inheritance. *Brain Dev.* 1994;16(2):108-11.
10. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain.* 1995;118 (Pt 1):61-73.
 11. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol.* 1996;40(2):227-35.
 12. Andermann F, Kobayashi E, Andermann E. Genetic focal epilepsies: state of the art and paths to the future. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 10:61-67.
 13. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med.* 2012;14(8):759-61.
 14. Giuseppe Capovilla PS. Age-Related Syndromes: Familial Benign Seizures Starting in Neonates and Infants. In: John M.Pellock, Douglas R. Nordli Jr., Raman Sankar JWW, ed. *Pellock's Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy.* 4th Editio. New York, NY: Demos Medical Publishing; 2016. p.277-283.
 15. Özmen M, Tatlı B EB. Yenidoğan ve sütçocuğunun epileptik sendromları. *Türk Pediatr Arşivi.* 2011;46(3):191-95.

BÖLÜM 149

EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI

Deniz MENDERES¹
Ayşe SERDAROĞLU²

GİRİŞ

Epileptik nöbet “Beyinde anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden kaynaklanan belirtili ve/veya semptomların geçici olarak ortaya çıkması” durumudur. Epilepsi; kişide kendiliğinden ve uyarılma olmadan ortaya çıkan birden fazla epileptik nöbetin görülmesidir. Epilepsinin dünya da kabul edilen tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:¹

1. En az 24 saat arayla iki farklı zamanda geçirilmiş en az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak
2. Tetiklenmemiş tek nöbet sonrası nöbet tekrarı olasılığının 10 yıl içinde %60’tan fazla olması (örneğin inme, santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma nedenli semptomatik nöbet veya elektroensefalografide anormallikler gibi)
3. Bir epileptik sendrom tanısı almış olmak

Epilepsi, dünya da görülme prevalansı %0,1-20 arasında değişen sık görülen bir nörolojik hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2009 verileri dünya da yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu bildirmektedir. 0-16 yaş arası Türk çocuklarında yapılan çalışmada epilepsi prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur.²

Nöbet sınıflaması nöbet tipini, potansiyel tetikleyicileri, prognozu, komorbiditeleri belirlemede ve anti-nöbet ilacı seçiminde yol göstericidir. Nöbet sınıflandırmasında ortak bir dil kullanmak klinisyenler arasında iletişim kurmayı ve epilepsi konusunda araştırma yapmayı kolaylaştırır.³

NÖBET SINIFLAMASI TARİHÇESİ

Günümüzde epilepsi ile ilgili en büyük kuruluşlardan biri olan “Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)” ve “Epilepsia” dergisi 1909 yılında kırk altı nörolog ve psikiyatristten oluşan bir ekip tarafından kurulmuştur. 1954 yılında W. Penfield ve H. Jasper fokal serebral epilepsi (motor, duyuşal, otonomik, organovejetatif, psişik), sentrensefali epilepsi (grand mal, petit mal ve myoklonik) ve lokalize edilemeyen epilepsi olarak tanımlamışlardır. İlk gerçek sınıflama ILAE tarafından 1969’da yapılmıştır.⁴ Nöbetler bu sınıflamaya göre parsiyel veya fokal epilepsiler, jeneralize (bilateral simetrik) epilepsiler, unilateral epilepsiler ve sınıflandırılmayan epilepsiler olarak alt sınıflara ayrılmıştır. Daha sonraki yıllarda (1970, 1972, 1979) sınıflama revizyonlara uğramıştır.

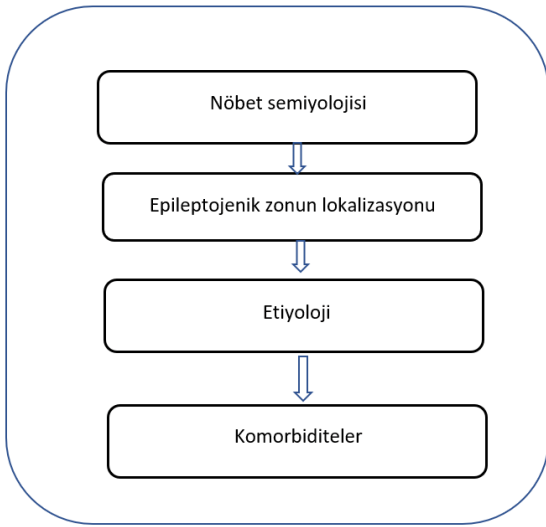
¹ Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., denizkrn@gmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., ayseserdaroglu@gmail.com

Özel nöbetler olarak tanımlanan nöbetler ise atonik, astatik, hipomotor, akinetik, negatif myoklonik ve afazik nöbetlerdir (Tablo 2).

SSC özellikle epilepsi cerrahi merkezlerinde sıklıkla kullanılmaya devam edilmektedir. ILAE sınıflamasına göre sadece gözleme dayanması ve ek tetkiklere ihtiyaç duymadan nöbeti tanımlaması yönünden bazı hastalarda daha kullanışlı olabilir.

SSC'nin 4 boyutlu epilepsi sınıflaması da mevcuttur (Şekil 4).⁸ İlk basamakta nöbet semiyolojisi olabildiğince detaylı şekilde tanımlandıktan sonra epileptojenik zon olabildiğince tam olarak belirlenmeli. Ardından etiyolojiyi saptanmalı ve ilişkiliyse komorbiditeler belirtilmeli.



Şekil 4. 4 Boyutlu Epilepsi Sınıflaması⁸

YENİDOĞAN NÖBET SINIFLAMASI

Yenidoğan nöbetleri klasik epilepsi tanımıyla veya ILAE ve SSC nöbet sınıflamalarıyla değerlendirilmesi birkaç sebepten dolayı mümkün değildir. Hem yenidoğan nöbetlerinin pek çoğu akut semptomatik bir etiyoloji kaynaklıdır hem de bazen sadece elektrografik olarak kaydedilir. Etiyolojide en sık görülen sebepler hipoksik iskemik ensefalopati, enfeksiyon, vas-

küler olaylardır. Bu sebepleri daha az sıklıkla olmakla beraber genetik, beyin malformasyonları, metabolik ve bilinmeyen sebepler izlenmektedir.⁹ 2018'te ILAE tarafından yenidoğan nöbetleri için ayrı bir sınıflama yapılmıştır.¹⁰ Yenidoğan nöbetlerini sadece klinikle değerlendirmek yetersiz olacaktır, bu nedenle tanı için mutlaka EEG kullanılmalıdır. EEG ile korele nöbet varlığında klinik semptomlar eşlik ediyorsa elektro-klinik nöbet, klinik semptomlar eşlik etmiyorsa elektrografik nöbet olarak tanımlanır. Yenidoğan nöbet sınıflamasında tüm nöbetler fokal başlangıçlı kabul edilir. Elektro-klinik nöbetler 4 alt gruba ayrılır;

- I. Motor (otomatizma, klonik, epileptik spazm, myoklonik, tonik),
- II. Non-motor (otonomik, davranış duraksaması),
- III. Ardışık
- IV. Sınıflandırılmamış nöbetler

Sonuç olarak 1960'lı yıllardan beri nöbet ve epilepsi tanımlanmaya çalışılmaktadır. Sınıflamaların ortak amacı hem hasta takibi sırasında hem de araştırmalar için ortak bir dil oluşturmaktır. İki sınıflamanın da üstün ve zayıf yönleri olmakla beraber ILAE sınıflamasının ve SSC'nin ortak kullanılması gerektiğini düşünen klinisyenler ve araştırmacılar da mevcuttur.¹¹

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
2. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271-4.
3. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(2):306-21.
4. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1969;10:Suppl:14-21.

5. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
6. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
8. Luders H, Vaca GF, Akamatsu N, Amina S, Arzimanoglou A, Baumgartner C, et al. Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disord*. 2019;21(1):1-29.
9. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure*. 2021;85:48-56.
10. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshe SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-28.
11. Rosenow F, Akamatsu N, Bast T, Bauer S, Baumgartner C, Benbadis S, et al. Could the 2017 ILAE and the four-dimensional epilepsy classifications be merged to a new "Integrated Epilepsy Classification"? *Seizure*. 2020;78:31-7.

BÖLÜM 150

JENERALİZE EPİLEPSİLER

GÜL AKTAN¹

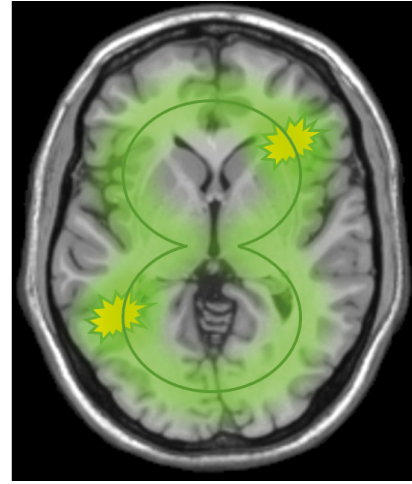
GİRİŞ

Jeneralize başlangıçlı nöbetler, nöronal ağın bir noktasından başlar ve hızlıca her iki hemisferdeki kortikal ve subkortikal alanlara yayılır (Şekil 1).¹ EEG bulguları jeneralize özellik gösterir ve/veya klinik olarak jeneralize nöbet özellikleri vardır. Tanı basamaklarımızda ilk basamak nöbet tipinin tanımlanması, ardından epilepsi tipinin belirlenmesidir. Üçüncü basamakta da herhangi bir epileptik sendroma uyuyorsa tedavi ve prognozu belirlemek açısından epileptik sendrom tanımlaması yapmak gerekir (Tablo 1).¹

Jeneralize epilepsili hastalarda motor veya motor dışı (non-motor) nöbetler görülebilir; hastanın bilinci genellikle bozulur. Nöbetler tonik klonik nöbet gibi belirgin olabileceği gibi, daha zor anlaşılabilir silik nöbetler de görülebilir.

ILAE 2017 nöbet sınıflamasına göre jeneralize nöbetler motor ve non motor (motor dışı) olabilir. Nöbet sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir.²

Motor nöbetler: Jeneralize tonik, tonik klonik, klonik, miyoklonik, miyoklonik tonik



Şekil 1. Jeneralize nöbetlerin bir noktadan başlayıp her 2 hemisfere yayılımı¹

klonik, miyoklonik-atonik nöbetler bu grupta yer almaktadır. Epileptik spazmlar da motor grupta yer alır, ancak epileptik spazmların focal veya jeneralize olup olmadığına ancak EEG yardımı ile karar verebiliriz.

Motor dışı nöbetler: tipik ve atipik absans, miyoklonik absans nöbetlerdir.

En sık görülen jeneralize nöbet tipleri sırasıyla tonik klonik nöbetler, absans nöbetler ve miyoklonik nöbetlerdir.³

¹ Prof. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, (Emekli Öğretim Üyesi) gul.aktan@ege.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521.
2. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Clasification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37-44.
3. Panayiotopoulos CP. Generalised epileptic seizures. In: Panayiotopoulos CP, ed. *A Clinical guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. 2nd ed. UK:Springer;2010. p32-63.
4. Mizrahi EM. Seizures in the neonate. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. *Epilepsy in Children*. London: Arnold; 2004. p111-122.
5. Holmes GL. Generalised seizures. In: Swaiman FK, Ashwal S, Ferriero DM, editors. *Swaiman's Pediatric Neurology* 6th ed. Philadelphia: Mosby Inc; 2017. p524-530.
6. Xiang X, Fang J, Guo Y. Differential diagnosis between epileptic seizures and psychogenic nonepileptic seizures based on semiology. *Acta Epileptologica* 2019;1:1-6.
7. Hrachovy RA, Frost JD. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(4):312-332.
8. Seneviratne U, Cook MJ, D'Souza WJ. Electroencephalography in the Diagnosis of Genetic Generalized Epilepsy Syndromes. *Front Neurol* 2017;8:499.
9. Sperling MR, Clancy RR. Ictal electroencephalogram. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p825-854.
10. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Lüders HO. Focal Semiologic and Electroencephalographic Features in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1668-1676.
11. Baraldi S, Farrell F, Benson J, Diehl B, Wehner T, Kovac S. Drop attacks, falls and atonic seizures in the Video-EEG monitoring unit. *Seizure* 2015;32:4-8.
12. Brigo F, Trinka E, Lattanzi S, Bragazzi NL, Nardone R, Martini M. A brief history of typical absence seizures - Petit mal revisited. *Epilepsy Behav* 2018;80:346-353.
13. Yoshinaga H, Ohtsuka Y, Tamai K, et al. EEG in childhood absence epilepsy. *Seizure* 2004;13:296-302.
14. Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs* 2006;20(11):911-916.
15. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy? *Brain and Dev* 2000;22:75-80.
16. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacological Management of the Genetic Generalised Epilepsies in Adolescents and Adults. *CNS Drugs* (2020) 34:147-161.

BÖLÜM 151

FOKAL EPİLEPSİLER

Güzide TURANLI¹
Ülkühan ÖZTOPRAK²

GİRİŞ

Fokal epilepsiler çocuklarda yeni başlangıçlı epilepsilerin yaklaşık %52-68'ini oluşturur. Fokal epilepsi insidansı yaşamın ilk yılında en yüksektir (yılda 100.000 kişide 63,5) ergenlik dönemine doğru giderek azalır.¹ Etiyoloji; beyin görüntülemenin normal olduğu ve hemen hemen tam iyileşmenin sağlandığı epilepsi sendromlarından hayat boyu dirençli nöbetlerle seyir edebilecek hipokampal skleroz veya fokal kortikal gelişim anomalilerine kadar çeşitlilik gösterir. Doğum öncesi, doğum sırası veya doğum sonrası beyin hasarı, düşük dereceli tümörler, vasküler lezyonlar ve immünolojik bozukluklar diğer önemli etiyolojiler arasındadır. Bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik birliktelikler fokal epilepsilere eşlik edebilir ve bulgular tedavi planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuklarda ve ergenlerde fokal epilepsilerin farklı belirti ve bulguları yanı sıra çeşitlilik gösteren nedenleri göz önüne alındığında tedaviler kişiselleştirilmelidir. Birinci basamak tedavi antiepileptik ilaç tedavidir. İki veya üç antiepileptik ilaç ile nöbet kontrolü sağlanmayan hastalar ilaca dirençli epilepsi olarak kabul edilmeli ve epilepsi cer-

rahisi açısından tetkik edilmelidir. Epilepsi cerrahisine uygun olmayan dirençli vakalarda diyet tedavileri ve vagus sinir uyarımı gibi yöntemler tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

SINIFLANDIRMA VE TERMİNOLOJİ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 2017 sınıflamasında nöbetler üç temel özelliğe göre yeniden değerlendirildi: nöbet başlangıç yeri, nöbet sırasında farkındalık durumu ve nöbetin diğer klinik özellikleri.

“Fokal” terimi; bir hemisfere sınırlı, subkortikal yapılardan veya korteksten kaynaklanan bir nöbeti tanımlamak için daha önceleri kullanılan “kısmi” veya “lokalizasyonla ilişkili” ifadesinin yerini almıştır.² Nöbet sırasında herhangi bir zamanda farkındalık bozulursa veya etkilenirse, bu ‘fokal farkındalığın bozulduğu nöbet’ olarak tanımlanır. Eğer nöbet sırasında farkındalık durumu ile ilgili net karar verilemiyorsa ‘fokal ancak farkındalığın belirlenemediği nöbet’ olarak tanımlanır.

Fokal nöbetler ayrıca motor başlangıçlı (otomatizmalar, atonik, klonik, miyoklonik, tonik, epileptik spazmlar, hiperkinetik) ve başlangıçta motor belirtileri olmayan (otonomik,

¹ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, (Emekli Öğretim Üyesi) guzideturanli@gmail.com

² Uzm. Dr., SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü ulkuhantoprak@yahoo.com

Bunların başında frontal lob gelir. Çocuklarda en yaygın etiyolojik neden kortikal displazidir. Kortikal displazi çoğu zaman MRG ile görülenemediğinden ve epileptojenik odağın fonksiyonel korteks ile ilişkili olma olasılığı nedeniyle, ekstrapetoral rezeksiyon yapılacak çocuklarda, invazif kayıtlama ve haritalama yapmaya ihtiyaç duyulur. Epilepsi cerrahisi sonrası nöbetsiz kalma şansı geniş rezeksiyon yapılan, tek lobda lezyona sahip, MRG bulguları olan ve nöbet başlangıç yaşı büyük olanlarda daha yüksektir.^{59,60} Mutifokal epileptojenik foküsü olan, epileptojenik odağın fonksiyonel korteks ile ilişkili olduğu, fokal ve jeneralize epilepsi sendromuna sahip hastalar rezektif cerrahi adayı değildir. Bu hastalarda fonksiyonel cerrahi (hemisferetomi/hemisferektomi, korpus kallozotomi) veya sinir uyarı yöntemleri uygulanabilir.⁶¹

Hemisferektomi veya hemisferik bağlantıların kesilmesi (fonksiyonel hemisferetomi) hemimegalensefali, konjenital porenselalik kist, perinatal inmeye bağlı geniş kistik ensefalomalazi, Sturge-Weber sendromu ve Rasmussen ensefaliti gibi tek hemisferi etkileyen durumlarda uygulanır. Ameliyat sonrası kanama, hematoma, enfeksiyon ve hidrosefali gibi ciddi komplikasyonları nedeniyle günümüzde bir hemisferin anatomik rezeksiyonu olan hemisferektomi yerine bağlantıların kesilmesi tekniği olan fonksiyonel hemisferetomi tercih edilmektedir.⁶²

Korpus kallozotomi, korpus kallozumun ön 2/3 kısmının veya tamamının kesilmesidir. Jeneralize epilepsilerde, özellikle LGS de görülen atonik nöbetler de oldukça etkilidir. Fokal epilepsilerde etkinliği oldukça düşüktür.⁶³

Rezektif veya fonksiyonel cerrahi adayı olmayan dirençli fokal epilepsili çocuklarda sinir uyarı yöntemleri düşünülebilir. Vagus sinir uyarımı (VSU), derin beyin uyarımı (DBU), kapalı devre veya cevaplı uyarı (closed loop veya responsive stimulation) kullanılan diğer

yöntemleridir. Çocuklarda en sık VSU kullanılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilir, en sık görülen yan etkiler uyarı anında öksürük ve ses kısıklığıdır.⁶⁴

KAYNAKLAR

1. Kenney D, Wirrell E. Patient considerations in the management of focal seizures in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2014;9;5:49-65.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
3. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;139:73-79.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
5. Fisher RS, Cross JH, D'souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-542.
6. Pack AM. Epilepsy overview and revised classification of seizures and epilepsies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(2):306-321.
7. Koutoumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord*. 2017;19(4):385-437.
8. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012;53:9-18.
9. Fernández IS, Loddenkemper T. Pediatric focal epilepsy syndromes. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):425-440.
10. Pal DK, Ferrie C, Addis L, et al. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disord*. 2016;18(3):252-288.
11. Vigeveno F, Specchio N, Fejerman N. Idiopathic focal epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:591-604.
12. Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A, et al. Semiology of typical and atypical Rolandic epilepsy: a video-EEG analysis. *Epileptic Disord*. 2002;3(4):173-182.
13. Nobili L, Proserpio P, Combi R, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(2):424.
14. Unnwongse K, Wehner T, Foldvary-Schaefer N. Mesial frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):371-378.
15. Lee RW, Worrell GA. Dorsolateral frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):379.
16. Koutoumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical

- practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord.* 2017;19(3):233-298.
17. Westmoreland BF. The EEG findings in extratemporal seizures. *Epilepsia.* 1998;39:1-8.
 18. Verma A, Radtke R. EEG of partial seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(4):333-339.
 19. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology.* 2001;57(11):2022-2028.
 20. Mayer H, Benninger F, Urak L, Plattner B, Geldner J, Feucht M. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2004;63(2):324-328.
 21. Gataullina S, Dulac O, Bulteau C. Temporal lobe epilepsy in infants and children. *Rev Neurol (Paris).* 2015;171(3):252-258.
 22. Ray A, Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord.* 2005;7(4):299-307.
 23. Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanlı G, Cila A, Topcu M. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev.* 2007;29(5):285-292.
 24. Paus T, Collins D, Evans A, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res Bull.* 2001;54(3):255-266.
 25. Bien CG, Benninger FO, Urbach H, Schramm J, Kurthen M, Elger CE. Localizing value of epileptic visual auras. *Brain.* 2000;123(2):244-253.
 26. Craciun L, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, et al. Investigation of paediatric occipital epilepsy using stereo-EEG reveals a better surgical outcome than in adults, especially when the supracalcarine area is affected. *Epileptic Disord.* 2018;20(5):346-363.
 27. Jacobs J. Networks in Posterior Cortex Epilepsies. *Neurosurg Clin N Am.* 2020;31(3):325-334.
 28. Blume WT, Wiebe S, Tapsell LM. Occipital epilepsy: lateral versus mesial. *Brain.* 2005;128(5):1209-1225.
 29. Ibrahim GM, Fallah A, Albert GW, et al. Occipital lobe epilepsy in children: characterization, evaluation and surgical outcomes. *Epilepsy Res.* 2012;99(3):335-345.
 30. Adcock JE, Panayiotopoulos CP. Occipital lobe seizures and epilepsies. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(5):397-407.
 31. Van den Hout B, Van der Meij W, Wieneke G, Van Huffelen A, Van Nieuwenhuizen O. Seizure semiology of occipital lobe epilepsy in children. *Epilepsia.* 1997;38(11):1188-1191.
 32. Salanova V. Parietal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(5):392-396.
 33. Salanova V. Parietal lobe epilepsy. *Hand Clin Neurol.* 2018;151:413-425.
 34. Hernandez M-T, Sauerwein HC, Jambaqué I, et al. Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(5):522-536.
 35. Exner C, Boucsein K, Lange C, et al. Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure.* 2002;11(1):20-32.
 36. Helmstaedter C. Behavioral aspects of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001;2(5):384-395.
 37. Glosser G, Zwil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(1):53-58.
 38. Salpekar JA, Berl MM, Havens K, et al. Psychiatric symptoms in children prior to epilepsy surgery differ according to suspected seizure focus. *Epilepsia.* 2013;54(6):1074-1082.
 39. Battaglia D, Chieffo D, Tamburrini G, et al. Posterior resection for childhood lesional epilepsy: neuropsychological evolution. *Epilepsy Behav.* 2012;23(2):131-137.
 40. Follett PL, Vora N, Cross JH. Paediatric intractable epilepsy syndromes: changing concepts in diagnosis and management. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2012;45-60.
 41. Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):420-433.
 42. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-482.
 43. Lee DS, Lee SK, Kim YK, et al. Superiority of HM-PAO ictal SPECT to ECD ictal SPECT in localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia.* 2002;43(3):263-269.
 44. Van Paesschen W. Ictal spect. *Epilepsia.* 2004;45:35-40.
 45. Stamoulis C, Verma N, Kaulas H, et al. The promise of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for improved seizure localization in pediatric epilepsies: affecting factors and relationship to the surgical outcome. *Epilepsy Res.* 2017;129:59-66.
 46. Neuroimaging Subcommission of the International League Against Epilepsy. Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41:1350-1356.
 47. Knowlton RC. Magnetoencephalography: clinical application in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;3(4):341-348.
 48. Liu G, Slater N, Perkins A. Epilepsy: treatment options. *Am Fam Physician.* 2017;96(2):87-96.
 49. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2018;18(4):260-268.
 50. Zelleke T, Pasupuleti A, Depositario-Cabacar D, Kao A. Antiepileptic Drugs in Pediatrics. *Handb Exp Pharmacol.* 2019:1-24.
 51. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust.* 2018;208(5):226-233.
 52. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs—a review. *Pediatr Ann.* 2015;44(2):e36-42.
 53. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(2):508-536.

54. Hadjiloizou SM, Bourgeois BF. Antiepileptic drug treatment in children. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(2):179-193.
55. Heo Y-A. Eslicarbazepine Acetate: A Review in Focal-Onset Seizures. *CNS Drugs*. 2020;34(9):989-1000.
56. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1-14.
57. Moosa AN. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(2):381-407.
58. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, 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):1069-77.
59. Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Augustine KI. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(2):126-133.
60. Liava A, Francione S, Tassi L, et al. Individually tailored extratemporal epilepsy surgery in children: anatomo-electro-clinical features and outcome predictors in a population of 53 cases. *Epilepsy Behav*. 2012;25(1):68-80.
61. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1114-1126.
62. Lew SM. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr*. 2014;3(3):208.
63. Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav*. 2008;13(2):271-278.
64. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(16):1453-1459.

BÖLÜM 152

FEBRİL NÖBETLER

Gül Demet KAYA ÖZÇORA¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

GİRİŞ

Febril nöbetler genellikle 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda, 38°C'den yüksek ateşle birlikte, intrakranial hasar (enfeksiyon, kafa travması, epilepsi), afebril nöbet veya nöbete neden olabilecek elektrolit dengesizliği, hipoglisemi, ilaç kullanımı vb. olmadan çocuklarda ortaya çıkan nöbetlerdir.¹⁻⁴ Pediatrik yaş grubunda en sık görülen nörolojik bozukluktur ve Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocukların %2-5'ini etkiler, en yüksek insidansı 12 ile 18 ay arasındadır.¹⁻⁶ Tüm etnik gruplarda görülse de Asya popülasyonunda daha sık görülmektedir (Hintli çocukların %5-10'u ve Japon çocukların %6-9'u).⁷ Ülkemizde Canpolat ve ark. Kayseri ilinde yaptıkları çalışmada febril konvülsiyon prevalansı %4.3 olarak raporlamıştır.⁶ Düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda muhtemelen tıbbi bakıma ulaşımın zorluğu nedeni ile daha sık görülmektedir. Erkek-kız oranı yaklaşık 1.6/ 1 dir.¹⁻⁶ Febril nöbet, ateşe karşı olgunlaşmamış beynin yaşa bağlı tepkisidir. Bu nedenle esas olarak nöbet eşliğinin düşük olduğu 3 yaşından küçük çocuklarda görülür.^{8,9} Febril nöbeti kolaylaştıran durumlar Tablo 1'de verilmiş olup en önemli faktör ateş ve çocuğun yaşıdır.¹⁻¹¹

Tablo 1. Febril nöbeti kolaylaştırıcı durumlar¹⁻¹¹

- Febril nöbet geçiren 1. derece akraba varlığı
- Erkek cinsiyet
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde > 30 gün kalmak
- İntrauterin büyüme gelişme geriliği
- Nörogelişimsel gerilik
- Kreşe gitmek
- Vitamin ve mineral eksikliği
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Bazı viral enfeksiyon ve aşılar

Ateşin yükseliş hızından çok derecesi ilk febril nöbet riskini arttırıcı faktördür. Risk etkilenen kardeş varsa yaklaşık %20 ve etkilenen ebeveyn varsa yaklaşık %33'tür. Vakaların yaklaşık üçte birinin aile öyküsü pozitifdir.¹⁻¹² Azaltılmış penetrasyonlu otozomal dominant kalıtım modeli, poligenik veya çok faktörlü kalıtım modu gibi çeşitli kalıtım modelleri genetik yatkınlığa sebep olmaktadır. 1q31, 2q23-34, 3p24.2-23, 3q26.2q26.33, 5q14q15, 5q34, 6q22q24, 8q13q21, 18p11.2, 19p13.3, 19q ve 21q22 kromozomları febril konvülsiyon ile ilişkili gen lokuslarıdır.¹⁻⁴ Vakalarının yaklaşık %80'inde ateşin nedeni viral enfeksiyondur. Roseola infantum (exanthem subitum), influ-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD., guldemetkaya@hotmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., drmehmetcanpolat@gmail.com

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., seferkumandas@yahoo.com

Tablo 6: Febril nöbetde aralıklı tedavi endikasyonları^{1,9,16}

1. >15 dk febril nöbet öyküsü
2. Febril nöbet tekrarı ve aşağıdaki risk faktörlerinden ≥ 2 olması
 - Fokal başlangıçlı nöbet veya 24 saat içinde tekrar etmesi
 - Nöromotor gerilik
 - Ailede febril nöbet veya epilepsi öyküsü
 - <12 ay infantlar
 - Febril nöbet ile ateş arasındaki süre <60 dk ise
 - <38 iken nöbet görülüyor ise

Febril Nöbetli Çocuklarda Aşılama

Febril nöbet öyküsü olan çocuklarda aşılama aileler için endişe verici bir durumdur. Daha önce ateşli nöbet geçirmiş çocuklarda ateşli nöbetin tekrarını önlemek için fiziksel sıcaklık düşürme yöntemlerinin (örneğin ılık kompres, çocuğu doğrudan havalandırma, soğutma odası ve giysilerin çıkarılması) yararlı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Yine ateşli nöbetlerin tekrarlanmasını engellemede ateş düşürücü ajanların ateş zamanı kullanımı istatistiksel olarak anlamlı fayda sergileyemmiştir. Bu neden ile aşılarından önce profilaktik ateş düşürücü kullanımı endike değildir.⁴ Ayrıca profilaktik ateş düşürücü kullanımı bazı aşılarla karşı bağışıklık yanıtını azaltabilir. 2017 yılında Japonya'da basılan son kılavuza göre ⁴ febril nöbet hikayesi olan çocuklara mevcut tüm aşıların çocuğun ebeveynleri ile aşılamasının yararları görüşülerek yapılabileceği belirtilmiştir ve nöbetin üzerinden 2-3 ay geçtikten sonra aşılamının yapılabileceği belirtilmiştir.⁴ Nöbet ile aşılama arasında önerilen bu süre aşılama engel olabilecek veya aşılamada özel dikkat gerektirebilecek diğer nörolojik bozukların belirlenebilmesi içindir. Avrupa ve Amerikada ise aşılama için spesifik bir kriter bulunmamaktadır. Difteri-tetanoz-boğmaca [DTP (DTwP/DTaP)] aşısından 48 saat sonrasına, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısından

(MMR) 7-14 gün sonrasına kadar bu çocuklar ateş yönünden takip edilmelidir. Ayrıca bu olgularda asellüler boğmaca aşısının tercih edilmesi önerilmektedir.^{4,9}

SONUÇ

Febril nöbetler çocukluk çağının en sık görülen çoğunlukla da iyi seyirli nöbetleridir. Febril nöbet ile getirilen çocukların aileleri büyük bir korku ve çocuğun ölebileceği düşüncesi ile aşırı bir kaygı içerisindeyler.¹⁻¹⁶ Bu konuda ailenin bilgilendirilmesi ve kaygılarının giderilmesi oldukça önemlidir. Bilgilendirme nöbetin özellikleri, nöbet esnasında yapılması gereken ilk yardım önlemleri, hekimi aramanın ne zaman gerekli olabileceği, çocuğun acil servise ne zaman götürülmesi gerektiği ve hastalığın prognozu konularını içermelidir.

Önerilen Ek Okumalar

1. Canpolat M, Kumandaş S. Febril Konvülsiyon. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.72-90.

KAYNAKLAR

1. Leung A, Hon KL, Leung T. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*.2018 ;16;7:212536
2. Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. *J Pediatr Health Care*. 2007;21:250–255
3. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121:1281–1286.
4. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Bra in Dev*. 2017;39:2–9.
5. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127:389–394
6. Canpolat M, Per H, Gumus H, Elmalı F, Kumandaş S. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: an assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure*. 2018;55:36–47
7. Paul SP, Seymour M, Flower D, Rogers E. Febrile convulsions in children. *Nurs Child Young People*. 2015;27:14–15.

8. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:10–13.
9. Canpolat M, Kumadaş S. Febril konvülsiyon. Kumadaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.72–90.
10. Seinfeld S, Shinnar S. Febrile Seizures. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, eds. *Swaiman's Pediatric neurology. Principles and Practice.* (6th Ed). Elsevier Saunders, UK/USA. 2017. p.519–23. 2.
11. Seinfeld S, Glauser Ta, Shinnar S. Febrile Seizures. Pellock jm, nordli DR, Sankar R, Wheless jW, eds. *Pellock's Petiatric Epilepsy.* fourth Ed, new York: Demos medical Publishing. 2017. p.505–16.
12. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr.* 2013;23:389–395.
13. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ.* 2007;334(7588):307–311.
14. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr.* 2008;167:17–27
15. Kim K, Kwak BO, Kwon A, et al. Analysis of plasma multiplex cytokines and increased level of IL-10 and IL-1Ra cytokines in febrile seizures. *J Neuroinflammation.* 2017;14:200
16. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. *Pediatr Ann.* 2013;42:249–254.
17. Babl FE, Lewena S, Brown L. Vaccination-related adverse events. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:514–519
18. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Vaccine Safety Datalink. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics.* 2016;138(1)
19. Duffy J, Hambidge SJ, Jackson LA, et al. Vaccine Safety Datalink. Febrile seizure risk after vaccination in children one to five months of age. *Pediatr Neurol.* 2017;76:72–78.
20. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) *Epileptic Disord.* 2015;17(2):124–133
21. Tu YF, Wang LW, Wang ST, Yeh TF, Huang CC. Post-natal steroids and febrile seizure susceptibility in preterm children. *Pediatrics.* 2016;137(4)
22. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics.* 2005;116:1089–1094.
23. Gholipoor P, Saboory E, Ghazavi A, et al. Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2 years old. *Epilepsy Behav.* 2017;72:22–27.
24. Thébault-Dagher F, Herba CM, Séguin JR, et al. Age at first febrile seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Res.* 2017;135:95–101.
25. Hjortebjerg D, Nybo Andersen AM, Ketznel M, Raschou-Nielsen O, Sørensen M. Exposure to traffic noise and air pollution and risk for febrile seizure: a cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2018
26. Aziz KT, Ahmed N, Nagi AG. Iron deficiency anemia as risk factor for simple febrile seizures: a case control study. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29:316–319.
27. Habibian N, Alipour A, Rezaianzadeh A. Association between iron deficiency anemia and febrile convulsion in 3- to 60-month-old children: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Med Sci.* 2014;39:496–505
28. Namakin K, Zardast M, Sharifzadeh G, Bidar T, Zargarian S. Serum trace elements in febrile seizure: a case-control study. *Iran J Child Neurol.* 2016;10:57–60.
29. Nasehi MM, Sakhaei R, Moosazadeh M, Aliramzany M. Comparison of serum zinc levels among children with simple febrile seizure and control group: a systematic review. *Iran J Child Neurol.* 2015;9(1):17–24.
30. Saghadzadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A, Ghare-daghi M, Zamponi GW, Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr Rev.* 2015;73:760–779. 28- Özkale Y, Erol İ, Kılıçarslan B, et al. Serum vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in children with febrile seizure. *Turk J Pediatr.* 2015;57:345–352
31. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ.* 2015;351:h4240
32. Paul SP, Kirkham EN, Shirt B. Recognition and management of febrile convulsion in children. *Nurs Stand.* 2015;29:36–43
33. Hon KL, Leung AK, Torres AR. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): an overview of treatment and recent patents. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2018
34. Pappano D, Osborne M. Febrile myoclonus. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:649–650
35. Miller PM, Srouk Y, Watemberg N. Febrile myoclonus: an underreported, benign condition in infancy often misinterpreted as febrile seizures. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24:618–620.
36. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997;120:479–490.
37. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology.* 2017;89:1210–1219
38. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet.* 2001;68:859–865.
39. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.* 2018;59:739–744
40. Dravet C. Severe myoclonic Epilepsy of infancy. Duchowny m, Cross j.H, arzmanoglu a (Eds.) *Pediatric Epilepsy.* mc graw Hill medical, Printed in China

- (Except as permitted under the United States Copyright act of 1976). 2013;99-111
41. Teran CG, Medows M, Wong SH, Rodriguez L, Varghese R. Febrile seizures: current role of the laboratory investigation and source of the fever in the diagnostic approach. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:493–497
 42. Cuestas E. Is routine EEG helpful in the management of complex febrile seizures ? *Arch Dis Child*. 2004;89:290
 43. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. 2009;50:2–6.
 44. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, Eun BL, Eun SH. Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2016;59:74–79.
 45. Pujar SS, Seunarine KK, Martinos MM, et al. Long-term white matter tract reorganization following prolonged febrile seizures. *Epilepsia* 2017;58:772–780
 46. Yu YH, Lee K, Sin DS, Park KH, Park DK, Kim DS. Altered functional efficacy of hippocampal interneuron during epileptogenesis following febrile seizures. *Brain Res Bull*. 2017;131:25–38.
 47. Beker-Acay M, Köken R, Ünlü E, Kaçar E, Balçık Ç. Evaluation of hippocampal infolding angle and incomplete hippocampal inversion in pediatric patients with epilepsy and febrile seizures. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23:326–330
 48. Salehi B, Yousefichaijan P, Safi Arian S, Ebrahimi S, Naziri M. Comparison of relation between attention deficit hyperactivity disorder in children with and without simple febrile seizure admitted in Arak Central Iran. *Iran J Child Neurol*. 2016;10:56–61
 49. Tu YF, Lin CL, Lin CH, Huang CC, Sung FC, Kao CH. Febrile convulsions increase risk of Tourette syndrome. *Seizure*. 2014;23:651–656.
 50. Lin WY, Muo CH, Ku YC, Sung FC, Kao CH. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol*. 2014;50:329–333.
 51. Tasaka K, Matsubara K, Hori M, et al. Neurogenic pulmonary edema combined with febrile seizures in early childhood-A report of two cases. *IDCases*. 2016;6:90–93.
 52. Myers KA, McPherson RE, Clegg R, Buchhalter J. Sudden death after febrile seizure case report: cerebral suppression precedes severe bradycardia. *Pediatrics*. 2017;140(5).
 53. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al. FEBSTAT study team. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2014;55:388–395.
 54. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: ad Hoc Task force of lICE guidelines Commission. *Epilepsia*. 2009;50(1):2-6.
 55. Yakut A. Febril Konvülsiyon. Yalaz K, ed. Temel gelişimsel Çocuk nörolojisi. genişletilmiş 2. Baskı. Hipokrat Kitabevi, ankara. 2018.p.201-9.
 56. Hu L-Y, Shi X-Y, Li H, Zhang M-N, Ma S-F, Zou L-P. Intermittent oral levetiracetam reduced recurrence of febrile seizure accompanied with epileptiform discharge: a pilot study. *Italian Journal of Pediatrics* .2018; 44:70.
 57. Hu L-Y, Zou L-P, Zhong J-M, Gao L, Zhao J-B, Xiao N, et al. Febrile seizure recurrence reduced by intermittent oral levetiracetam. *Annals of Clinical and Translational Neurology*.2014; 1(3): 171–179.
 58. Salehiomran M, Hoseini SM, Ghabeli Juibary A. Intermittent diazepam versus continuous phenobarbital to prevent recurrence of febrile seizures: a randomized controlled trial. *Iran J Child Neurol*. 2016;10:21–24
 59. Khosroshahi n, faramarzi f, Salamatı P, Haghighi Sm, Kamrani K. Diazepam versus clobazam for intermittent prophylaxis of febrile seizures. *indian Pediatr*. 2011;78(1):38-40.
 60. Offringa m, newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review). *Evid Based Child Health*. 2013;8(4): 1376-485.
 61. Offringa m, newton R, Cozijnsen ma, nevitt Sj. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003031.

BÖLÜM 153

METABOLİK EPİLEPSİLER

Şenay HASPOLAT¹
Zeynep Selen KARALÖK²

TANIMLAMA, PATOFİZYOLOJİ

Doğumsal metabolik hastalıklar 1/2000 sıklıkta görülen nadir hastalıklardır. Bu hastalıkların %40-60 kadarında nöbetler nörolojik bulgu olarak karşımıza çıkar. Bir grup metabolik hastalıkta ise hastalığın esas bulgusu nöbetlerdir. İşte bu hasta grubunu metabolik epilepsiler olarak tanımlayabiliriz. Doğumsal metabolik hastalıklarda (DMH) epilepsi her yaş grubunda, fetal dönemden erişkin döneme kadar, görülebilmektedir. Metabolik epilepsilerde hastalar çoğunlukla karşımıza ilaca dirençli nöbetlerle çıkmaktadır. Bazı gruplarda etkin tedavi seçeneklerinin olması sebebiyle erken tanı konulması oldukça önemlidir.¹ Özellikle nedeni açıklanamayan ve kontrol altına alınamayan yenidoğan ve erken bebeklik nöbetlerinde, akraba evliliği ve kardeş ölüm öyküsü bulunması durumunda, nöbete eşlik eden açıklanamayan ensefalopati kliniğinde (irritabilite, huzursuzluk, aşırı ağlama ve kusma) metabolik epilepsiler düşünülmeli ve hızla tanıya yönelik tetkikler yapılmalıdır. (Tablo 1)

Nöbetlerin nedenleri çoğunlukla hipoglisemi, hiperamonemi gibi metabolik dekompanzasyon veya metabolik hastalığa yönelik teda-

vinin gecikmesi ile biriken toksik substratlar nedeni ile olabilmektedir.

Metabolik epilepsilerde epilepsinin fizyopatolojik mekanizması çeşitlilik göstermektedir. Biyokimyasal değişkenlikleri anlamak, epileptogenezi daha iyi anlamamızı sağlar. Yenidoğan ve süt çocuğunda, beynin erken gelişimi sırasında inhibe edici sistemlerin olgunlaşmamış olması ve bu dönemdeki metabolik disfonksiyon nöbet eşliğini düşürür. Bu durum inotropik glutamat reseptörlerinin güçlü ekspresyonu ve kalsiyum girişini kolaylaştıran ve arttıran reseptör alt birimlerinin ekspresyonu ile açıklanmaktadır.^{2,3} Diğer bir neden ise metabolik disfonksiyona neden olan genin, fonksiyonel durumu ile ilişkilidir. Bazı örnekler verecek olursak, toksik substrat veya yan ürün birikimi (organik asidemiler ve üre siklüs defektleri), üretim basamağındaki defektler (biotinidaz eksikliği), birincil veya ikincil nörotransmitter yolağında eksiklik (fenilketonüri), enerji substratlarının taşınması veya kullanılması ile ilgili bozukluklar (GLUT1 eksikliği, mitokondriyal ve yağ oksidasyon defektler, serebral kreatin eksikliği), nöronal membran geçirgenlik bozuklukları (halokarboksilaz sentetaz eksikliği), substrat eksikliği (serin biyosentez defekti),

¹ Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., shaspolat@akdeniz.edu.tr

² Doç. Dr., Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, selen_z@yahoo.com

megali eşlik eden hastalarda akılda tutulmalıdır.

Bu grupta OR geçişli, sıklıkla 12 yaşından sonra başlayan miyoklonik nöbetlerle karakterize, ilerleyici nörolojik regresyon ve ölüm ile sonuçlanan Lafora hastalığı yer almaktadır. En önemli ipuçlarından biri oksipital nöbetler ve EEG’de oksipital bölge başlangıçlı deşarjlar gözlenmesidir. Lafora cisimlerinin cilt, karaciğer, kas gibi organlardan alınan biopsilerle gösterilmesi ile tanı konulurken artık genetik testler daha öncelikli kullanılmaktadır³¹.

MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR

Mitokondriyal solunum zincir disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan heterojen klinik tabloya sahip olan geniş bir hastalık grubudur. Bu grupta nöbetler infantile spazm, West sendromu, miyoklonik nöbetler veya astatik nöbetler şeklinde olabilir. Epilepsinin ön planda olduğu grup MELAS, MERRE, Leigh sendromu, NARP’dır.³² Bu grupta şüphelenilen hastalarda BOS laktat yüksekliği önemli bir bulgudur. Alpers sendromu (POLG1 mutasyonlarından ortaya çıkan), nörodejenerasyon, karaciğer yetmezliği ve dirençli nöbetlerle karşımıza gelmektedir. Bu nöbetler sıklıkla fokal, epilepsia parsialis continua şeklinde olup hastalığın ilk başvuru bulgusu status epileptikus olabilir. EEG’de gözlenen posterior kadranlarda ritmik yüksek amplitüdü delta aktivitesinin üstüne superpoze olmuş çoklu dikenler tanıda yardımcıdır.³³ Mitokondriyal hastalıklarda valproik asit tedavisinden uzak durulmalıdır. Bazı hastalar tiamin, riboflavin, L-carnitine ve coenzimQ10 tedavilerinden yarar görmektedir. Coenzimq10 biyosentez bozuklukları ise 20 mg/kg/g CoQ10 tedavisine çok iyi cevap verirler ve multisistemik tutulum, nefropati, işitme kaybı, ataksi, distoni ve nöbetlerle prezente olurlar.^{9,34}

KAYNAKLAR

1. Saudubray JM: Clinical approach to inborn errors of metabolism in paediatrics. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases, 5th edition. Berlin: Springer, 1: 3-54;2012.
2. Rakhade SN, Jensen FE: Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Rev Neurol* 2009; 5: 380-9.
3. Pascual J, Campistol J, Gil Nagel A: Epilepsy in inherited metabolic disorders. *The Neurologist* 2008;14: 1-11.
4. van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JY, et al. Metabolic evaluation of epilepsy: a diagnostic algorithm with focus on treatable conditions. *Front Neurol* 2018;9:1016.
5. Lin Lin Lee V, KarMeng Choo B, Chung YS, P Kundap U, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, therapy and management of metabolic epilepsy: a systematic review. *Int J MolSci* 2018;19:871
6. Tumiene B, Peterlin B, Maver A, Utkus A. Contemporary scope of inborn errors of metabolism involving epilepsy or seizures. *Metab Brain Dis* 2018;33:1781-6.
7. Gökben S, Serin HM. Kalıtsal metabolik epilepsiler. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020.p.64-71.
8. Sharma S, Prasad AN. Inborn errors of metabolism and epilepsy: Current understanding, diagnosis and treatment approaches. 2017;201718(7):e1384
9. Papetti, L.; Parisi, P.; Leuzzi, V.; Nardecchia, F.; Nicita, F.; Ursitti, F.; Marra, F.; Paolino, M.C.; Spalice, A. Metabolic epilepsy: An update. *Brain Dev* 2013;35: 827-841
10. Pearl, P: The Top 10 Diagnoses You cannot Afford to Miss. In *Inherited metabolic epilepsies* Pearl P Ed. Demos Medical Publishing, LLC. New York 2013.
11. Reddy, C., & Saini, A. G. Metabolic Epilepsy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2020;16:1-8.
12. Dulac, O.; Plecko, B.; Gataullina, S.; Wolf, N.I. Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol* 2014;13: 727-39.
13. Van Karnebeek, C.D.; Jagdmantri, S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr. Treat. Options Neurol* 2015; 17: 335.
14. Rahman S, Footitt E, Varadkar S, Clayton P: Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:23-36.
15. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, et al.: Folinic acid responsive seizures are identical to pyridoxine dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2009; 65: 550-6.
16. Mills, P.B.; Surtees, R.A.; Champion, M.P.; Beesley, C.E.; Dalton, N.; Scambler, P.J.; Heales, S.J.; Briddon, A.; Scheimberg, I.; Hoffmann, G.F.; et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 50-phosphate oxidase. *Hum. Mol. Genet* 2005; 14: 1077-86.
17. Hyland, K.; Buist, N.R.; Powell, B.R.; Hoffman, G.F.;

- Rating, D.; McGrath, J.; Acworth, I.N. Folinic acid responsive seizures: A new syndrome? *J. Inherit. Metab. Dis.* **1995**;18: 177–81.
18. Wolf B: The neurology of biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 104: 27–34;2011
 19. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;2009. p. 1993–2002. Bookshelf ID: NBK1430.)
 20. Campistol, J.; Plecko, B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord.* **2015**;17: 229–42.
 21. Nasrallah F, Feki M, Kaabachi N. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects. *Pediatr Neurol* 2010;42:163–71
 22. Stockler-Ipsiroglu, S.; van Karnebeek, C.D. Cerebral creatine deficiencies: A group of treatable intellectual developmental disorders. *Semin. Neurol.* **2014**; 34: 350–56.
 23. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders. *J Child Neurol* 2007;22:606–16.
 24. Patel, J.; Mercimek-Mahmutoglu, S. Epileptic Encephalopathy in Childhood: A Stepwise Approach for Identification of Underlying Genetic Causes. *Indian J. Pediatr.* **2016**; 83: 1164–74.
 25. Acuna-Hidalgo R, Schanze D, Kariminejad A, Nordgren A, Kariminejad MH, Conner P, Grigelioniene G, Nilsson D, Nordenskjöld M, Wedell A et al. Neu-Laxova syndrome is a heterogeneous metabolic disorder caused by defects in enzymes of the L-serine biosynthesis pathway. *Am. J. Hum. Genet.* **2014**; 95: 285–93
 26. Verrotti, A.; Carelli, A.; Coppola, G. Epilepsy in children with Menkes disease: A systematic review of literature. *J. Child Neurol.* **2014**;29: 1757–64
 27. Van Hove, J.L.; Lohr, N.J. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. *Mol. Genet. Metab.* **2011**;104:214–30.
 28. Koch, J.; Mayr, J.A.; Alhaddad, B.; Rauscher, C.; Bierau, J.; Kovacs-Nagy, R.; Coene, K.L.; Bader, I.; Holzhacker, M.; Prokisch, H.; et al. CAD mutations and uridine-responsive epileptic encephalopathy. *Brain* **2017**;140: 279–86.
 29. Fiumara, A.; Barone, R.; Del Campo, G.; Striano, P.; Jaeken, J. Electroclinical Features of Early-Onset Epileptic Encephalopathies in Congenital Disorders of Glycosylation (CDGs). *JIMD Rep.* **2015**; 27, 93–9.
 30. Wolf NI, Garcí'a-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:609–17.
 31. Monaghan TS, Delanty N. Lafora disease: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2010; 24:549–61.
 32. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006; 114:217–38.
 33. Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, Taanman JW, Duncan AJ, Harting I, et al. Status epilepticus in children with Alpers disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia* 2009; 50:1596–607.
 34. Rahman S, Clarke CF, Hirano M: ENMC International Workshop diagnosis and treatment of coenzyme Q10 deficiency. *Neuromuscul Disord* 2012;22:76–86.

BÖLÜM 154

YENİDOĞAN KONVULZİYONLARI

Pınar ARICAN¹
Nihal OLGAÇ DÜNDAR²

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde, hayatın diğer dönemlerine göre nöbet insidansı daha yüksektir. Nöbet, yenidoğan döneminde görülen en sık nörolojik semptomdur.^{1,2} İnsidansı, 1000 canlı doğumda 1-3, yenidoğan yoğun bakımlarında ise 1000'de 8.6 olarak bildirilmiştir.^{3,4} Yenidoğan döneminde çoğunlukla akut beyin hasarı ile ilişkili nöbetler görülürken epilepsi sendromları ile ilişkili nöbetler çocukluk dönemine göre daha nadir olarak görülmektedir.^{5,6} Son yıllarda sürekli elektroensefalografi (EEG) monitorizasyonu ve gelişmiş nörogörüntüleme yöntemleri sayesinde yenidoğanlarda nöbet tespiti ve nöbet sınıflamasında büyük ilerlemeler olmuştur. Gelişen metabolik ve genetik analizler, yenidoğan nöbetlerine hızlı tanı konulmasını ve yeni tedavi seçeneklerinin uygulanmasını sağlamıştır.⁷

PATOFİZYOLOJİ

Nöbet, merkezi sinir sisteminde nöronların aşırı şekilde senkron olarak elektriksel boşalımından kaynaklanmaktadır. Yenidoğan nöbetlerinin temel mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da gelişmekte olan beyin nöbet

oluşturma eğilimi çok faktörlüdür. Neonatal dönemde, inhibitör mekanizmalar (gama-amino-butirik asiterjik sistem yoluyla) ve eksitator mekanizmalar (glutamaterjik sistem yoluyla) hücre uyarılabilirliğini kolaylaştırmaktadır.^{8,9}

Gama-amino-butirik asit (GABA), yetişkin beyninde ana inhibitör nörotransmitterdir. Olgunlaşmamış nöronlarda ise, GABA_A reseptör aktivasyonu ile hücre içine net bir klor akışı vardır ve bu akış, nöronun bir aksiyon potansiyelini ateşleme olasılığını artıran membran depolarizasyonuna yol açmaktadır. Nöronal klor gradyanlarındaki gelişimsel değişikliklere büyük ölçüde membran iyon taşıyıcıları olan Na-K-Cl ortak taşıyıcı (NKCC1) ve potasyum klorür taşıyıcı (KCC2) aracılık etmektedir.¹⁰ Erken yaşamda, nispeten daha yüksek orandaki NKCC1 ekspresyonu, artmış hücre içi klorür konsantrasyonuna ve ardından GABA_A reseptörünün aktivasyonu üzerinden depolarizasyona yol açmaktadır. Artan yaşla birlikte KCC2 ekspresyonu baskın hale gelmektedir, bu da nöronların düşük hücre içi klor konsantrasyonu ile GABA_A reseptörünün aktivasyonu ve hiperpolarizasyona yol açmaktadır.^{11,12} Glutamat, birincil eksitator nörotransmitterdir. Glutamat reseptörleri, gelişimsel olarak zamanla düzen-

¹ Doç. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, pinararican@windowslive.com

² Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi BD., nodundar@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Abend NS, Jensen FE, Inder TE, Volpe JJ. Neonatal seizures. In: 's Neurology of the Newborn; 2018. p.275-321.
2. Shellhaas RA. Seizure classification, etiology, and management. *Handb Clin Neurol*. 2019;162: 347-361.
3. Glass HC, Numis AL, Gano D, Bali V, Rogers EE. Outcomes after acute symptomatic seizures in children admitted to a neonatal neurocritical care service. *Pediatr Neurol*. 2018;84:39-45.
4. Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:191-196.
5. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006;117:1270-1280.
6. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol*. 2007;62:112-120.
7. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure*. 2021 Feb;85:48-56.
8. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol*. 2009;36:881-900.
9. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Med*. 2009;5:380-391.
10. Nardou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18:175-184.
11. Dulac O, Milh M, Holmes GL. Brain maturation and epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:441-446.
12. Dzhal VI, Talos DM, Sdrulla DA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*. 2005;11: 1205-1213.
13. Sanchez RM, Jensen FE. Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia* 2001;42:577-585.
14. Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ, Van der Loos H. Synaptogenesis in human visual cortex—evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett*. 1982;33:247-252.
15. Renée A. Shellhaas, Hannah C. Glass, and Taeun Chang. Neonatal seizures. In: Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Elsevier Inc; 2017. p. e318-330.
16. Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol*. 2006;33:649-665.
17. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021 Mar;62(3):615-628.
18. Gürbüz G, Ünalp A, Özbek E, et al. Etiological profile of the newborns who had convulsions and evaluation of their neurodevelopmental outcomes. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2015;5:43-47.
19. Rennie JM, Boylan GB. Seizure disorders of the neonate. In: Levene MI, Chervenak FA, editors. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 698e710.
20. Murray DM, Ryan CA, Boylan GB, Fitzgerald AP, Connolly S. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring. *Pediatrics*. 2006;118:41- 46.
21. Glass HC, Wusthoff CJ, Shellhaas RA et al. Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: a multi-center cohort study. *Neurology*. 2014;82:1-6.
22. Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *J Child Neurol*. 2011;26:724-728.
23. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T et al. The American clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28: 611-617.
24. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:248-256.
25. Glass HC, Shellhaas RA. Acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32:100768.
26. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, et al. Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol*. 2017;72:19-24.
27. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, et al. Intracranial hemorrhage in neonates: a review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol* 22:690-717, 2018
28. Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol*. 2012;47:186-192.
29. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:47.
30. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-685.
31. Cornet MC, Cilio MR. Genetics of neonatal-onset epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:415-433.
32. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2016;174:98-103.
33. Arican P, Dundar NO, Atasever NM, et al. Comparison of the neurocognitive outcomes in term infants treated with levetiracetam and phenobarbital monotherapy for neonatal clinical seizures. *Seizure*. 2020;80:71-74.
34. Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23:183-190.

35. Van Hove JLK, Lohr NJ. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants. *Mol Genet Metab.* 2011;104:214e30.
36. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:e133-142.
37. Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia.* 2011;52:1828-1834.
38. Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, et al. Neonatal Seizures—Are We there Yet?. *Neuropediatrics.* 2019;50:280-293.
39. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30:161-173.
40. Bhat V, Bhat V. Neonatal neurosonography: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2014;24:389-400.
41. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:248-256.
42. Fan G, Wu Z, Chen L, Guo Q, Ye B, Mao J. Hypoxia-ischemic encephalopathy in full-term neonate: correlation proton MR spectroscopy with MR imaging. *Eur J Radiol.* 2003;45:91-98.
43. Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol.* 2011;45:283e91.
44. Jaume C, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord.* 2015;17:229e42.
45. Sands TT, Choi H. Genetic testing in pediatric epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:45.
46. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999;341:485-9.
47. Vento M, de Vries LS, Alberola A, et al. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr.* 2010;99:497e501.
48. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2008;39:77e9.
49. Kumar J, Meena J, Yadav J, Saini L. Efficacy and Safety of Phenobarbitone as First-Line Treatment for Neonatal Seizure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2021;67:fmab008.
50. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:9861-9866.
51. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2021;147(1):e2020036806.
52. Weeke LC, Schalkwijk S, Toet MC, van Rooij LG, de Vries LS, van den Broek MP. Lidocaine-associated cardiac events in newborns with seizures: incidence, symptoms and contributing factors. *Neonatology.* 2015;108:130e6.
53. Soul JS, Bergin AM, Stopp C, et al. A pilot randomized, controlled, double-blind trial of bumetanide to treat neonatal seizures. *Ann Neurol.* 2021;89:327-340.
54. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:469-477.
55. Stockler S, Plecko B, Gospe Jr SM, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab.* 2011;104:48-60.
56. Gospe Jr SM. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J.* 2010;33:1-12.
57. Jensen KV, Frid M, Stöberg T, et al. Diagnostic pitfalls in vitamin B6 dependent epilepsy caused by mutations in the PLPBP gene. *JIMD Rep.* 2019;50:1-8.
58. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia.* 2015;56:685-689.
59. Sands TT, Balestri M, Bellini G, et al. Rapid and safe response to low dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57:2019-2030.
60. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A related disorders. *Brain.* 2017;140:1316-1336.
61. Mikati MA, Jiang Y-H, Carboni M, et al. Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies. *Ann Neurol.* 2015;78:995e9.
62. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev.* 2000;22:56e9.
63. McTague A, Nair U, Malhotra S, et al. Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy. *Neurology.* 2018;90:e55-e66.
64. Guillet R, Kwon J. Seizure recurrence and developmental disabilities after neonatal seizures: outcomes are unrelated to use of phenobarbital prophylaxis. *J Child Neurol.* 2007;22:389-395.
65. Fitzgerald MP, Kessler SK, Abend NS. Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia.* 2017;58:1047-1053.
66. Glass HC, Grinspan ZM, Shellhaas RA. Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23:218-222.

BÖLÜM 155

YENİDOĞANIN VİTAMİN YANITLI NÖBETLERİNE YAKLAŞIM

Ahmet ÖZDEMİR¹
Osman BAŞTUĞ²
Mehmet CANPOLAT³

GİRİŞ

Yenidoğan nöbetlerinin immatür beyin için prognozu etkileyen en önemli faktör, etiyoloji ve altta yatan beyin hasarının derecesidir. Nöbetin akut tedavisi ve etiyolojisinin belirlenmesi, neonatal nöbetlerin yönetiminde birincil klinik hedeftir. Etiyolojik nedenin doğru belirlenmesi etiyolojiye özgü tedaviyi kolaylaştırır ve tedavi edilmediği takdirde ortaya çıkacak merkezi sinir sistemi fonksiyon bozukluğunu sınırlandırabilir.¹⁻⁴

Beynin fonksiyon bozukluklardaki nöbetlerden çeşitli patojenik mekanizmalar sorumlu olabilir. Metabolit birikimini veya bir vitamin veya kofaktör eksikliği ile ilişkili olanlar sıklıkla yenidoğan döneminde karşımıza çıkar ve bazılarının klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirebilecek spesifik tedavileri vardır.^{2-4,5}

Bu nedenle, ensefalopatik yenidoğanların tespit edilmesi klinisyenlerin bu özel metabolik bozuklukları erkenden dikkate alarak tedavinin başlanması hayati önem taşımaktadır. Bu bölümde tedavi edilebilir vitamin B6 bağımlı yenidoğan nöbetlerinden özellikle piridoksine bağımlı nöbetler, piridoksal fosfata bağımlı nö-

betler ile folinik aside yanıt veren nöbetler ve biyotinidaz eksikliği üzerinde durulacaktır.

VİTAMİN B6 BAĞIMLI EPILEPSİLER

Vitamin B6 bağımlı epilepsiler, piridoksin veya piridoksal fosfata yanıt veren tedavi edilebilir bir hastalık grubudur (ALDH7A1 eksikliği, piridoksamin 5-fosfat oksidaz eksikliği, piridoksal fosfat bağlayıcı protein eksikliği, hiperprolinemi tip II ve hipofosfatazya ve glikozilfosfatidilinozitol sentez defekti). Yaşamın ilk yıllarında tüm dirençli nöbetlerde piridoksin (akut tedavide 100 mg/kg intravenöz veya 30 mg/kg/gün oral tedavinin ardından 15-30 mg/kg/gün idame) ve piridoksal fosfat (akut tedavide 50-100 mg/kg/gün oral tedavinin ardından 30-60 mg/kg/gün idame) uygulanması akılda tutulmalıdır. ALDH7A1 eksikliği olduğu teyit edilen tüm hastalarda ilaveten lizin kısıtlı diyet ve arginin takviyesi uygulanmalıdır. Ailesel vakalarda, nihai moleküler genetik doğrulamaya kadar prenatal ve postnatal piridoksin takviyesi yapılmalıdır.^{6,7}

Piridoksine bağımlı epilepsi hastalarında BOS incelemesinde 5-metiltetrahidrofolatın

¹ Doç. Dr., SBÜ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji Kliniği, dr.ozdemir@yahoo.com

² Doç. Dr., SBÜ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Neonatoloji Kliniği, drosman76@hotmail.com

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Shellhaas R. Overview of neonatal epilepsy syndromes. Nordli DR, Garcia-Prats JA ed. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neonatal-epilepsy-syndromes?search=Neonatal%20Vitamin-responsive%20Epileptic%20Encephalopathies&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.
2. Abend NS, Jensen FE, Inder TE, Volpe JJ. In: Volpe JJ, (Editor-in-chief), Volpe's Neurology of the Newborn (6th ed). Elsevier, Philadelphia 2018, pp. 275-321.
3. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, (ed), Neurology of the Newborn (5th ed). Penn: WB Saunders, Philadelphia 2008, pp. 203-44.
4. Mizrahi EM. Neonatal Seizures. In: Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. Pellock's Pediatric Epilepsy. Fourth Ed, New York: Demos Medical Publishing; 2017, pp.489-503.
5. Dhamija R, Patterson MC, Wirrell EC. Epilepsy in children--when should we think neurometabolic disease? J Child Neurol 2012; 27:663.
6. Mastrangelo M, Cesario S. Update on the treatment of vitamin B6 dependent epilepsies. Expert Rev Neurother. 2019 Nov;19(11):1135-1147.
7. Gospe SM. Pyridoxine-Dependent Epilepsy – ALDH7A1. 2001 Dec 7 [updated 2021 Jul 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301659.
8. van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. Pediatr Neurol. 2016;59:6-12.
9. Hunt AD, Stokes J, Mc CW, Stroud HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. Pediatrics. 1954;13(2):140-5.
10. Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. Nat Med. 2006;12(3):307-9.
11. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). Brain. 2010;133(Pt 7):2148-59.
12. Mefford HC, Zemel M, Geraghty E, et al. Intragenic deletions of ALDH7A1 in pyridoxine-dependent epilepsy caused by Alu-Alu recombination. Neurology. 2015;85(9):756-62.
13. Schmitt B, Baumgartner M, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. Dev Med Child Neurol. 2010;52(7):e133-42.
14. Baxter P. Pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures. In: Baxter P, ed. Vitamin Responsive Conditions in Paediatric Neurology. London: MacKeith Press, 2001:109-65.
15. Coker S. Postneonatal vitamin B6-dependent epilepsy. Pediatrics 1992;90:221-3.
16. Goutières F, Aicardi J. Atypical presentations of pyridoxine-dependent seizures: a treatable cause of intractable epilepsy in infants. Ann Neurol 1985;17:117-20.
17. Gospe SM. Current perspectives on pyridoxine-dependent seizures. J Pediatr 1998;132:919-23.
18. Gospe SM. Pyridoxine-dependent seizures: findings from recent studies pose new questions. Pediatr Neurol 2002;26:181-5.
19. Gospe SM. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. Chang Gung Med J. 2010;33(1):1-12.
20. Kluger G, Blank R, Paul K, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy: normal outcome in a patient with late diagnosis after prolonged status epilepticus causing cortical blindness. Neuropediatrics 2008;39:276-9.
21. Basura GJ, Hagland SP, Wiltse AM, Gospe SM Jr. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. Eur J Pediatr 2009;168:697-704.
22. Shih JJ, Kornblum H, Shewmon DA. Global brain dysfunction in an infant with pyridoxine dependency: evaluation with EEG, evoked potentials, MRI, and PET. Neurology 1996;47:824-6.
23. Nabbout R, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Pyridoxine dependent epilepsy: a suggestive electroclinical pattern. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:F125-9.
24. Alghamdi M, Bashiri FA, Abdelhakim M, et al. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. Clin Genet. 2021;99(1):99-110.
25. di Salvo ML, Mastrangelo M, Nogués I, et al. Pyridoxine-5-phosphate oxidase (Pnpo) deficiency: clinical and biochemical alterations associated with the C.347g > a (P.Arg116Gln) mutation. Mol Genet Metab. 2017;122(1-2):135-142.
26. Lugli L, Bariola MC, Ori L, Lucaccioni L, Berardi A, Ferrari F. Further Delineation of Pyridoxine-Responsive Pyridoxine Phosphate Oxidase Deficiency Epilepsy: Report of a New Case and Review of the Literature With Genotype-Phenotype Correlation. J Child Neurol. 2019;34(14):937-943.
27. Mohanlal S, Bindu PS, Sureshbabu S, Kumar S. Variable treatment response in a patient with pyridoxal N phosphate oxidase (PNPO) deficiency-undersstanding the paradox. Epilepsy & Behavior Reports. 2020;14:100357.
28. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. Brain. 2014;137(Pt 5):1350-60.
29. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. J Inher Metab Dis 2007;30:96-9.

30. Hyland K, Buist NR, Powell BR, et al. Folinic acid responsive seizures: A new syndrome? *J Inherit Metab Dis* 1995;18:177-81.
31. Frye RE, Donner E, Golja A, Rooney CM. Folinic acid-responsive seizures presenting as breakthrough seizures in a 3-month-old boy. *J Child Neurol* 2003;18:562-9.
32. Torres OA, Miller VS, Buist NM, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999;14:529-32.
33. Nicolai J, van Kranen-Mastenbroek VH, Wevers RA, Hurkx WA, Vles JS. Folinic acid-responsive seizures initially responsive to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2006;34(2):164-7.
34. Hoffmann GF, Surtees RAH, Wevers RA. Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. *Neuropediatrics* 1998;29:59-71.
35. Saleem H, Simpson B. Biotinidase Deficiency. 2021 Mar 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
36. Baykal T, Hüner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998;87:1102-1103.
37. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med*. 2012;14 (6):565-575.
38. Ferreira P, Chan A, Wolf B. Irreversibility of symptoms with biotin therapy in an adult with profound biotinidase deficiency. *JIMD Rep*. 2017;36:117-120.
39. Canda E, Yazici H, Er E, et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(8):917-926.
40. Mastrangelo M. Actual insights into treatable inborn errors of metabolism causing epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13(1):13-23.
41. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):647-654.
42. Wolf B. Biotinidase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2000 March 24:1993-2019. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>. updated 2016 Jun 9.
43. Wolf B, Secor McVoy J. A sensitive radioassay for biotinidase activity: deficient activity in tissues of serumbiotinidase-deficient individuals. *Clin Chim Acta*. 1983;135(3):275-281.
44. Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *J Inherit Metab Dis*. 1985;8 (Suppl 1):53-58.
45. Seker Yilmaz B, Mungan NO, Kor D, et al. Twenty-seven mutations with three novel pathogenic variants causing biotinidase deficiency: a report of 203 patients from the southeastern part of Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(3):339-343.
46. Bhat MD, Bindu PS, Christopher R, Prasad C, Verma A. Novel imaging findings in two cases of biotinidase deficiency-a treatable metabolic disorder. *Metab Brain Dis*. 2015;30(5):1291-1294.
47. Desai S, Ganesan K, Hegde A. Biotinidase deficiency: a reversible metabolic encephalopathy. *Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients*. *Pediatric Radiology*. 2008;38 (8):848-856.
48. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;100(1):6-13.
49. Wolf B, Heard GS, Weissbecker KA, McVoy JR, Grier RE, Leshner RT. Biotinidase deficiency: initial clinical features and rapid diagnosis. *Ann Neurol*. 1985;18(5):614-617.
50. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase Deficiency: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;11:127-133.
51. Farmania R, Gupta A, Ankur K, Chetry S, Sharma S. Complexities of pyridoxineresponse in PNPO deficiency. *EpilepsyBehavRep*. 2021 Apr3;16:100443.
52. Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol*. 2011;45(5):283-91.

YENİDOĞANIN EPİLEPTİK SENDROMLARI

Ergin ATASOY¹
Hüseyin TAN²

SELİM İDİOPATİK YENİDOĞAN KONVÜLZİYONLARI

Kendini sınırlayan yenidoğan epilepsisi veya beşinci gün nöbetleri olarak da adlandırılmaktadır. Herhangi bir etyoloji halen tespit edilememiştir. Beyin omurilik sıvısında çinko eksikliği ve rotavirüsün etyolojide rolü olabileceğine dair hipotezler mevcuttur.^{1,2} Bazı hastalarda KCNQ2 geninde patojenik varyasyonlar tespit edilmiştir.³ İnsidansı yaklaşık 5,3/100.000'dür.⁴

Nöbetler term doğum, sorunsuz gebelik ve doğum süreci olan aile öyküsü olmayan hastalarda, sıklıkla ilk bir haftada, %90 oranda 4-6'ncı günlerde görülür. Genellikle nöbetler 2 haftada sonlanır.

Nöbetler en sık fokal klonik veya tonik vassafta karşımıza gelir.⁵ Bazen de apneik nöbetler olarak da görülebilir. Tipik olarak 1-3 dakika süreli ve 24-48 saat süre boyunca tekrar etme eğilimindedir. Nadiren daha uzun süreli ve günlerce devam ettiği görülebilir.

İnteriktal EEG sıklıkla normal zemin ritmi mevcut olup olguların 2/3 ünde santral, sentrotemporal veya frontotemporal bölgelerde fokal epileptiform anormallikler görülebilir.^{6,7} Sık

nöbet geçirme döneminde interiktal fokal veya jeneralize yavaşlamalar görülebilir. %60 kadar olguda 'teta pointu alternan' adı verilen interiktal eeg paterni görülebilir. Bu paternde uyku ve uyanıklık peryotlarında keskin dalgalarla karışık teta burstleri ve zemin ritminde supresyon görülür ve nöbetler sonrası 12 güne kadar EEG'de saptanabilir.⁸ İktal EEG'de diğer nöbetlerle benzer epileptiform bulgular görülür.

Tanı

Tanı için aşağıdaki kriterler sağlanmalıdır.⁹

- 1. Dakika apgar skoru 7'den yüksek olmalı.
- Nöbetler için tipik başlangıç zamanı (4.-6. günler arası).
- Nöbet öncesi ve nöbetler arasında normal nörolojik muayene olması.
- Normal laboratuvar ve nöro görüntüleme bulguları.
- Ailede yenidoğan nöbeti veya post neonatal epilepsi hikayesi olmaması.

Tedavi

Tedavi diğer yenidoğan nöbetleri ile aynı şekilde yapılabilir. Tanı kesin ise nöbetler kontrol altına alındıktan kısa bir süre sonra (1-2 hafta) ilaç tedavisi kesilebilir.

¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ergincim00@hotmail.com

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., htan@atauni.edu.tr

sendromuna yol açar.¹⁷ Ağır gelişim geriliği, kas güçsüzlüğü ve dismorfizm sıklıkla eşlik eder. Tedavide antiepileptik tedavinin yanısıra sülfanilüre kullanımının insüline göre hem kan şekeri kontrolünde hem de nörolojik kötüleşmenin azaltılmasında etkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Goldberg HJ, Sheehy EM. Fifth day fits: an acute zinc deficiency syndrome? *Arch Dis Child* 1982; 57:633.
2. Herrmann B, Lawrenz-Wolf B, Seewald C, et al. [5th day convulsions of the newborn infant in rotavirus infections]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993; 141:120.
3. Ishii A, Fukuma G, Uehara A, et al. A de novo KCNQ2 mutation detected in non-familial benign neonatal convulsions. *Brain Dev* 2009; 31:27.
4. Symonds JD, Elliot KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144:2879–91.
5. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshe SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62:615–28.
6. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:2019–30.
7. Cornet MC, Morabito V, Lederer D, Glass HC, Ferrao Santos S, Numis AL, et al. Neonatal presentation of genetic epilepsies: early differentiation from acute provoked seizures. *Epilepsia*. 2021;62:1907–20.
8. Dehan M, Quillerou D, Navelet Y, et al. [Convulsions in the fifth day of life: a new syndrome?]. *Arch Fr Pediatr* 1977; 34:730.
9. Mizrahi EM, Clancy RR. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(4):229–41.
10. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999;134(1):71–5.
11. Soldovieri MV, Boutry-Kryza N, Milh M, et al. Novel KCNQ2 and KCNQ3 mutations in a large cohort of families with benign neonatal epilepsy: first evidence for an altered channel regulation by syntaxin-1A. *Hum Mutat* 2014;35(3):356–67.
12. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, et al. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993;43(7):1355–60.
13. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002;360(9336):851–2.
14. Herlenius E, Heron SE, Grinton BE, et al. SCN2A mutations and benign familial neonatal-infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia* 2007;48(6):1138–42.
15. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71(1):15–25.
16. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology* 2014;82(4):368–70.
17. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54:2503.

BÖLÜM 157

OHTAHARA SENDROMU

Mehmet Akif KILIÇ¹
Edibe Pembegül YILDIZ²

GİRİŞ

Ohtahara sendromu (erken infantil epileptik ensefalopati); yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde görülen kötü prognozlu gelişimsel ve epileptik ensefalopati sendromlarından biridir. Epileptik ensefalopati terimi ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği) tarafından; klinik nöbet ve epileptik elektroensefalografik anormalliğin, altta yatan hastalığın neden olduğu ilerleyici serebral disfonksiyona katkıda bulunduğu epileptik sendrom olarak tanımlanmıştır.¹ Hem altta yatan hastalık hem de epileptik aktivite gelişimsel geriliğe neden oluyorsa sendromun; gelişimsel ve epileptik ensefalopati olarak adlandırılması önerilmiştir. Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler bilişsel ve motor fonksiyonlarda geriliğin yanı sıra antiepileptik tedaviye dirençli nöbetlerle karakterizedir. Erken myoklonik ensefalopati, West sendromu, Lennox Gestaut sendromu ve Dravet sendromu diğer gelişimsel ve epileptik ensefalopati sendromlarındandır.²

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Ohtahara sendromu ilk olarak 1976 yılında, burst-supresyon ile birliktelik gösteren erken

infantil epileptik ensefalopati olarak tanımlanmıştır.³ Sıklıkla yaşamın ilk 2 haftasında olmak üzere ilk 3 ayda bulgu veren elektroklinik bir sendromdur. Tek veya küme halinde ve jeneralize veya lateralize olabilen tonik spazm şeklindeki nöbetler bu sendromdaki esas nöbet tipidir. Bu spazmların, erken myoklonik ensefalopatinin (EME) aksine uykudan bağımsız olduğu yani hem uykuda hem de uyanık durumda devam ettiği bildirilmiştir⁴. Tonik kasılmalar genellikle fleksiyon şeklinde, sayısı günde 300'ü bulabilen, 1-10 sn süren nöbetlerdir. Fokal klonik nöbet, hemikonvülsiyon ve jeneralize tonik klonik nöbetler hastalık seyrinde görülen diğer nöbet tipleri olup miyoklonik nöbetler bu sendromda görülmesi beklenen nöbet tipi değildir.^{4,5}

Sendromun karakteristik elektroensefalografik bulgusu; burst supresyon paternidir. Bu patern; yüksek voltajlı diken ve çoklu diken burstleri ile ardı sıra gelen izoelektrik supresyon hattı ile karakterizedir. Burstler 2-6 sn süreli olup klinikte tonik spazma karşılık gelir ve bunu 3-5 sn'lik supresyon fazı izler. Burst fazının supresyon fazından daha uzun sürmesi, burst supresyonun hem uyanık hem uyku durumunda devamlılık göstermesi ve periyodik

¹ Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mehmetakifkili1@istanbul.edu.tr

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler, edibepembegul@hotmail.com

Sodyum kanalları üzerinden etki gösteren karbamazepin ve fenitoin gibi antiepileptik ilaçların KCNQ2 ilişkili epileptik ensefalopatide iyi nöbet kontrolü ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{32,33,34} Pisano ve ark.'ları KCNQ2 ensefalopatisine sahip 15 hastanın 6'sında karbamazepin ile, 5'inde ise fenitoin ile erken dönemde nöbet kontrolünün sağlandığını ve birinci yılın sonunda da nöbetsizliğin devam ettiğini bildirmiştir. Bu nedenle KCNQ2 ensefalopatisinde sodyum kanal blokerlerinin birinci basamak tedavi olarak kullanılması önerilmiştir.³³ Benzer şekilde SCN2A ilişkili epileptik ensefalopatide de sodyum kanal blokerlerinin nöbet kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir.³⁵

Ohtahara sendromuna sahip hastaların büyük bir kısmı ilk bir yılda solunum yetmezliği, pnömoni ve epilepsi kaynaklı ani beklenmedik ölüm (SUDEP) gibi nedenlerle hayatını kaybetmektedir.³⁶ Ayrıca hayatta kalan hastaların büyük bir kısmı West sendromuna ve sonrasında bir kısmı da Lennoux Gestaut sendromuna evrilmektedir.^{31,36}

Sonuç olarak Ohtahara sendromunda tedavi başarısı altta yatan etiyoloji ile ilişkilidir. Fakat etiyolojinin belirlenme süreci tedavi başlanmasını geciktirmemelidir. Her hasta bireysel bir yaklaşım gerektirmektedir. Detaylı beyin görüntülemesi, gerektiğinde metabolik testler ve genetik inceleme ile hedefe yönelik tedavi açısından hastalar dikkatlice değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21
3. Ohtahara S, Ishida T, Oka E, Yamatogi Y, Inoue H. On the specific age-dependent epileptic syndromes: The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu* 1976;8: 270-80.
4. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy research* 2006;70: 58-67.
5. Beal JC, Cherian K, Solomon L. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatric neurology*, 2012, 47.5: 317-323.
6. Fusco L, Pachatz C, Di Capua M, Vigeveno F. Video-EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts (Ohtahara syndrome). *Brain Dev* 2001;23:708e14.
7. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:398-407.
8. Hmaimess G, Raftopoulos C, Kadhim H, et al. Impact of early hemispherectomy in a case of Ohtahara syndrome with left parieto-occipital megalencephaly. *Seizure* 2005;14:439-42.
9. Ohtsuka Y, Sato M, Sanada S, Yoshinaga H, Oka E. suppression-burst patterns in intractable epilepsy with focal cortical dysplasia. *Brain Dev* 2000;22:135-8.
10. Singhi P, Ray M. Ohtahara syndrome with biotinidase deficiency. *J Child Neurol* 2011;26:507-9.
11. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kim SH, Kim HD. A case of Ohtahara syndrome with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Brain Dev* 2010;32:253-7.
12. Gursoy S, Erçal D. Diagnostic approach to genetic causes of early-onset epileptic encephalopathy. *J Child Neurol* 2016;31: 523-532.
13. Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, et al. Epileptic and non-epileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia* 2011;52:1828-34.
14. Saitsu H, Kato M, Okada I, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 2010;51:2397-2405.
15. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen M. et al. STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology* 2016;86(10):954-962.
16. Saitsu H, Kato M, Koide A, et al. Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol*. 2012;72:298.
17. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrix R, et al.. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology*. 2013;81:1697-703.
18. Nakamura K, Kato M, Osaka H, et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology*. 2013;81:992-8.
19. Kato M, Saitoh S, Kamei A, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppressi-

- on-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007;81:361-6.
20. Gecz J, Cloosterman D, Partington M. ARX: a gene for all seasons. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 308-316.
21. Kato M, Das S, Petras K, et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004;23:147-159.
22. Gorman KM, Cary H, Gaffney L. et al. Status dystonicus due to missense variant in ARX: diagnosis and management. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22: 862-865.
23. Fullston T, Brueton L, Willis T, et al. Ohtahara syndrome in a family with an ARX protein truncation mutation (c. 81C> G/p. Y27X). *Eur J Hum Genet* 2010;18:157-162
24. Molinari F, Kaminska A, Fiermonte G, et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SL-C25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clin Genet* 2009;76: 188-94.
25. Johnstone DL, Nguyen TT, Murakami Y, et al. Compound heterozygous mutations in the gene PIGP are associated with early infantile epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet.* 2017;26(9):1706-15.
26. Mizuguchi T, Nakashima M, Moey LH, et al. A novel homozygous truncating variant of NECAP1 in early infantile epileptic encephalopathy: the second case report of EIEE21. *J Hum Genet* 2019;64:347-350
27. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 2015;56(8):1185-1197.
28. Nachanakian A, Hmaimess G, El-Helou A, et al. Early modified functional hemispherectomy in a young infant with Ohtahara syndrome and hemimegalencephaly. *J Child Neurol* 2015;30:522-526.
29. Singhi P, Ray M. Ohtahara syndrome with biotinidase deficiency. *J Child Neurol* 2011;26:507-9.
30. Ohno M, Shimotsuji Y, Abe J, Shimada M, Tamiya H. Zonisamide treatment of early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2000;23:341-4.
31. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome: Its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002;24:13-23.
32. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology* 2013;81:1697-703.
33. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ 2 encephalopathy. *Epilepsia* 2015;56:685-691.
34. Chen DY, Chowdhury S, Farnaes L, et al. Rapid diagnosis of KCNQ2 associated early infantile epileptic encephalopathy improved outcome. *Pediatr Neurol* 2018;86: 69.
35. Dilella R, Striano P, Gennaro E, et al. Efficacy of sodium channel blockers in SCN2A early infantile epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 2017;39:345-348.
36. Radaelli G, de Souza Santos F, Borelli WV, et al. Causes of mortality in early infantile epileptic encephalopathy: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2018;85:32-36.

BÖLÜM 158

EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ, ERKEN İNFANTİL EPİLEPTİK ENSEFALOPATİ ALT TİPLERİ VE YENİ TANIMLANAN NADİR EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER

Çiğdem GENÇ SEL¹
Meral TOPÇU²

GİRİŞ

Epileptik ensefalopatiler (EE) kompleks, katostrofik ve birçok nedene bağlı olarak gelişebilen heterojen bir grup hastalıktır. İlk 3 yaş içinde görülen nöbetlerin yaklaşık %40'ı epileptik bir ensefalopati nedenlidir.¹ Epileptik ensefalopatilerin en önemli 3 özelliği; dirençli nöbetler, ciddi EEG anormalliği ve gelişimsel gecikme/gerileme veya bilişsel bozukluğun varlığıdır. Bu kriterlerden en az 2'sinin varlığı EE için tanı koydurucudur. Tanının dinamik özellikler taşıması da akılda tutulmalıdır. Epileptik ensefalopatileri uluslararası epilepsi ile savaş derneği (ILAE); sadece dirençli nöbetlerin kendilerinin değil, subklinik elektrokortikografik deşarjların da ilerleyici serebral disfonksiyona katkıda bulunduğu bir süreç olarak tanımlamaktadır.²

Epileptik ensefalopatilerin monozigotik ikizlerde görülme oranları, dizigotik ikizlere göre daha yüksektir. ³ Tüm epilepsilerin halihazırda %28'i metabolik/lezyonel, %22'si genetik ve %50'si nedeni bilinmeyen gruptadır. Genetik epilepsilerin yaklaşık %50'si, yani tüm epilepsilerin yaklaşık %10'u tek gen epilepsileridir.⁴ Genetik çalışmaların ışığında yeni nesil ekzom sekanslama (NGS) ve kopya sayısı değişkenliği (CNV) yöntemleri ile EE'ye

neden olan mutasyonların çoğunun sporadik, de novo otozomal dominant (OD) tek gene ait olduğu gösterilmekle birlikte, daha nadir otozomal resesif (OR) ve X ilişkili kalıtım formları da mevcuttur.³ Epileptik ensefalopatiler, erken çocukluk başlangıçlı EE'ler ve orta çocukluk yaş grubu başlangıçlı EE'ler olarak başlıca 2 gruba ayrılırlar.

Erken infantil epileptik ensefalopati (EIEE) ler, sıklıkla ortalama hayatın ilk 3 ayında görülen ve/veya intrauterin başlangıçlı EE'lerdir. Metabolik, lezyonel ve genetik nedenler etiolojide rol alırlar. EIEE terminolojisi günümüzde gelişimsel ve epileptik ensefalopati (DEE) terminolojisi ile eş kullanılabilmektedir. Dirençli nöbetlerin ve/veya elektrokortikografik deşarjların varlığından bağımsız olarak, allta yatan nedenin (örnek: genetik nedenin) kendisinin gelişimsel gerilik ve/veya regresyon sürecine bizzat katkıda bulunması sebebiyle DEE terminolojisi tercih edilebilmektedir.

PATOFİZYOLOJİ VE HAYVAN MODELLERİ

Epileptik ensefalopati patofizyolojisinde çeşitli akut ve kronik hayvan modelleri tanımlan-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., cigdemsel@yahoo.com

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli Öğretim Üyesi) mtopcu@hacettepe.edu.tr

ral malformasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.¹²⁷ MEF2C geninin fonksiyonu net olarak bilinmemekle birlikte; MEF2C null farede kalpte sağ ventrikül agenezisi, vasküler malformasyonlar ve erken ölüm görülür.¹²⁸ Nestin-eksprese eden nöral progenitorlerde MEF2C'nin knock-out edilmesi sonucunda, yaşayan fakat daha küçük fareler gelişir. Bu farelerin serebral korteksinde farklı nöronal kümelenme, beyin volümünde azalma ve davranış problemleri izlenir. Bu fare modelinde spontan nöbetler bildirilmemiştir.¹²⁹ Literatürde günümüze kadar MEF2C mutasyonu olan toplam 23 olgu bildirilmiştir. Bu olguların elektro-klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarına ait yeterli veri olmaması sebebiyle; MEF2C mutasyonları henüz EIEE/DEE grubunda yer almamıştır. MEF2C mutasyonu ilişkili klinik spektrum; OD mental retardasyon (MRD20), psikomotor ciddi etkilenme, periyodik tremor, ayna hareketleri, hypotoni, stereotipik hareketler, bruksizm ve epilepsidir. Olguların %82' sinde epilepsi görülür. Nöbetler tipik, atipik febril nöbetler, jeneralize miyoklonik nöbetler, farkındalılığın etkilendiği fokal nöbetler ve tonik nöbetlerdir. Febril nöbetler predominant nöbet tipidir. Nöbetlerin başlangıç yaşı 3-36 ay (ort: 13.5ay) dır. Nöbetlerin tedaviye yanıtı ile ilgili veriler net değildir. EEG'de zemin ritminde yavaşlama, kaotik delta aktivitesi üzerinde 2-2.5 Hz diken-dalga aktivitesi veya multifokal epileptik aktivite kaydedilir. Nörogörüntülemeye nonspesifik değişiklikler veya KK'da inceltme görülebilir. Spesifik bir tedavisi yoktur.¹³⁰

KAYNAKLAR

- Engel J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42: 796-803.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4): 512-521.
- Nieh SE, Sherr EH. Epileptic Encephalopathies: New Genes and New Pathways. *Neurotherapeutics*. 2014;11: 796-806.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2011;134(8):2303-2318.
- Ehlers CL, Henriksen SJ, Wang M, Rivier J, Vale W, Bloom FE. Corticotropin releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in rats. *Brain Res*. 1983;278: 332-336.
- Weiss SR, Post RM, Gold PW, et al. CRF-induced seizures and behavior: Interaction with amygdala kindling. *Brain Res*. 1986;372: 345-351.
- Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: Perspective on the putative role of the brain-adrenal axis. *Ann Neurol*. 1993;33: 231-236.
- Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC III, Horton EJ, Saito M. Brain-adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms. *Neurology*. 1992;42: 1171-1175.
- Baram TZ, Schultz L. ACTH does not control neonatal seizures induced by administration of exogenous corticotropin-releasing hormone. *Epilepsia*. 1995;36: 174-178.
- Mares P, Velisek L. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced seizures in developing rats. *Brain Res Dev Brain*. 1992;65: 185-189.
- Kabova R, Liptakova S, Slambergova R, Pometlova M, Velisek L. Age-specific N-methyl-D-aspartate-induced seizures: Perspectives for the West syndrome model. *Epilepsia*. 1992;40: 1357-1369.
- Stafstrom CE, Sasaki-Adams DM. NMDA-induced seizures in developing rats cause long-term learning impairment and increased seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2003;53: 129-137.
- Wang YJ, Zhang Y, Liang XH, Yang G, Zou LP. Effects of adrenal dysfunction and high-dose adrenocorticotrophic hormone on NMDA-induced spasm seizures in young Wistar rats. *Epilepsy Res*. 2012;100: 125-131.
- Velisek L, Jehle K, Asche S, Veliskova J. Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain. *Ann Neurol*. 2007;61: 109-119.
- Chachua T, Yum MS, Veliskova J, Velisek L. Validation of the rat model of cryptogenic infantile spasms. *Epilepsia*. 2011;52: 1666-1677.
- Yum MS, Chachua T, Veliskova J, Velisek L. Prenatal stress promotes development of spasms in infant rats. *Epilepsia*. 2012;53: e46-e49.
- Romano C, Tine A, Fazio G, et al. Seizures in patients with trisomy 21. *Am J Med Genet*. 1990;7: 298-300.
- Cortez MA, Shen L, WuY, et al. Infantile spasms and Down syndrome: A new animal model. *Pediatr Res*. 2009;65: 499-503.
- Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: A model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22: 25-36.
- Lee CL, Frost JD Jr, Swann JW, Hrachovy RA. A new

- animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures. *Epilepsia*.2008;49: 298–307.
21. Frost JD Jr, Lee CL, Hrachovy RA, Swann JW. High frequency EEG activity associated with ictal events in an animal model of infantile spasms. *Epilepsia*.2011;52: 53–62.
 22. Frost JD Jr, Lee CL, Le JT, Hrachovy RA, Swann JW. Interictal high frequency oscillations in an animal model of infantile spasms. *Neurobiol Dis*.2012;46: 377–388.
 23. Marsh E, Fulp C, Gomez E, Nasrallah I, et al. Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain*.2009;132: 1563–1576.
 24. Price MG, Yoo JW, Burgess DL, et al. A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, Arx^{(GCG)¹⁰⁺⁷}, with interneuronopathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment. *J Neurosci*.2009;29: 8752–8763.
 25. McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev*.2008;88: 91–124.
 26. Olivetti PR, Maheshwari A, Noebels JL. Neonatal estradiol stimulation prevents epilepsy in Arx model of X-linked infantile spasms syndrome. *Sci Transl Med*.2014;6: 220ra212.
 27. Lado FA, Moshe' SL. Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: What are possible subcortical mediators? *Int Rev Neurobiol*.2002; 49: 115–140.
 28. Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, Raffo E, Betancourth D, Moshe' SL. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. *Neurobiol Dis*.2010;37: 604–612.
 29. Silverstein F, Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms. *Neurology*.1984;34: 102–105.
 30. Galanopoulou AS. Basic mechanisms of catastrophic epilepsy—Overview from animal models. *Brain Dev*.2013;35: 748–756.
 31. Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: The mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia*.2012b;53: 1119–1130.
 32. Uhlmann EJ, Wong M, Baldwin RL, et al. Astrocyte specific TSC1 conditional knockout mice exhibit abnormal neuronal organization and seizures. *Ann Neurol*.2002;52: 285–296.
 33. Meikle L, Talos DM, Onda H, et al. A mouse model of tuberous sclerosis: Neuronal loss of Tsc causes dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival. *J Neurosci*.2007;27: 5546–5558.
 34. Wang Y, Greenwood JS, Calcagnotto ME, Kirsch HE, Barbaro NM, Baraban SC. Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Ann Neurol*.2007;61: 139–152.
 35. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, et al. Reversal of learning deficits in a Tsc2^{fl/fl} – mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med*. 2008;14: 843–848.
 36. Zeng LH, Rensing NR, Zhang B, Gutmann DH, Gambello MJ, Wong M. Tsc2 gene inactivation causes a more severe epilepsy phenotype than Tsc1 inactivation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet*.2011; 20: 445–454.
 37. Fu C, Cawthon B, Clinkscales W, Bruce A, Winzenburger P, Ess KC. GABAergic interneuron development and function is modulated by the Tsc1 gene. *Cereb Cortex*.2012;22: 2111–2119.
 38. Ljungberg MC, Sunnen CN, Lugo JN, Anderson AE, D'Arcangelo G. Rapamycin suppresses seizures and neuronal hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia. *Disease Model Mech*.2009;2: 389–398.
 39. Zhou J, Blundell J, Ogawa S, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. *J Neurosci*.2009;29: 1773–1783.
 40. Sunnen CN, Brewster AL, Lugo JN, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin blocks epilepsy progression in NS-Pten conditional knockout mice. *Epilepsia*.2011;52: 2065–2075.
 41. Scantlebury MH, Gibbs SA, Foadjo B, Lema P, Psaropoulou C, Carmant L. Febrile seizures in the predisposed brain: A new model of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*.2005;58: 41–49.
 42. Pun RY, Rolle IJ, Lasarge CL, et al. 2012. Excessive activation of mTOR in postnatally generated granule cells is sufficient to cause epilepsy. *Neuron*.2012;75: 1022–1034.
 43. Kellinghaus C, Kunieda T, Ying Z, Pan A, Luders HO, Najm IM. Severity of histopathologic abnormalities and in vivo epileptogenicity in the in utero radiation model of rats is dose dependent. *Epilepsia*.2004;45: 583–591.
 44. Trotter SA, Kapur J, Anzivino MJ, Lee KS. GABAergic synaptic inhibition is reduced before seizure onset in a genetic model of cortical malformation. *J Neurosci*.2006;26: 10756–10767.
 45. Galanopoulou AS, Moshe SL. Pathogenesis and new candidate treatments for infantile spasms and early life epileptic encephalopathies: a view from preclinical studies. *Neurobiol Dis*.2015;79: 135–149.
 46. Ohtahara S, Ishida T, Oka E. On the specific age dependent epileptic syndrome. No to Hattasu.1976;8: 270–280.
 47. Pavone P, Spalice A, Polizzi A, Parisi P, Ruggieri M. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain Dev*.2012;34: 459–468.
 48. Feinberg AP, Leahy WR. Infantile spasms: case report of sex linked inheritance. *Dev Med Child Neurol*.1977;19: 524–526.
 49. Archer HL, Evans J, Edwards S, et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet*.2006;43: 729–734.

50. Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, et al. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet.*2002;30: 441-445.
51. Fullston T, Brueton L, Willis T, et al. Ohtahara syndrome in a family with an ARX protein truncation mutation (c.81C>G/p. Y27X). *Eur J Hum Genet.*2010;18: 157-162.
52. Kato M, Saitah S, Kamei A, et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with supression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet.*2007;81: 361-366.
53. Bhat SS, Rogers RC, Holden KR, Srivastava AK: A novel in-frame deletion in ARX is associated with lissencephaly with absent corpus callosum and hypoplastic genitalia. *Am J Hum Genet A.* 2005;138: 70-72.
54. Kato M, Das S, Petras K, et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.*2004; 23: 147-159.
55. Ichiba N, Yamatogi Y, Ohtahara S. Reappraisal of the treatment of age-dependent epileptic encephalopathy with ACTH. *No To Hattatsu (Tokyo).*1987;19: 90-97.
56. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia.*1992;33: 158-164.
57. Baxter PS, Gardner-Medwin D, Barwick DD, Ince P, Livingston J, Murdoch-Eaton D. Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. *Seizure.*1995;4: 57-95.
58. Ozawa H, Kawada Y, Noma S, Sugai K. Oral high-dose phenobarbital therapy for early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol.*2002;26: 222-224.
59. Krsek P, Sebronova V, Procha zka T, Maulisova A, Koma rek V. Successful treatment of Ohtahara syndrome with chloral hydrate. *Pediatr Neurol.*2002;27: 388-391.
60. Ohno M, Shimotsuji Y, Abe J, Shimada M, Tamiya H. Zonisamide treatment of early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol.*2000;23: 341-344.
61. Nachanakian A, Hmaimess G, El-Helou A, Alaywan M, Adem-Hachem C, Kadhim H. Early modified functional hemispherectomy in a young infant with Ohtahara syndrome and hemimegalencephaly. *J Child Neurol.*2015;30: 522-526.
62. Wong TT, Kwan SY, Chang KP, et al. Corpus callosotomy in children. *Childs Nerv Syst.* 2006;22: 999-1011.
63. Hanefeld, F. The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev.*1985;7: 320-325.
64. Kalscheuer V.M., Tao J., Donnelly A. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.*2003;72: 1401-1411.
65. Lin, C., Franco B., Rosner, M.R. CDKL5/Stk9 kinase inactivation is associated with neuronal developmental disorders. *Hum. Mol. Genet.*2005;24: 3775-3786.
66. Olson H.E., Demarest S.T., Pestana-Knight, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) deficiency disorder: Clinical review. *Pediatr. Neurol.*2019;97: 18-25.
67. Fuchs C, Trazzi S, Torricella R, et al. Loss of CDKL5 impairs survival and dendritic growth of newborn neurons by altering AKT/GSK-3 β signaling. *Neurobiol. Dis.*2014;70: 53-68.
68. Scala E, Ariani F, Mari, F. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J. Med. Genet.*2005;42: 103-107.
69. Russo S, Marchi M, Cogliati F, Bonati M.T., Pintaudi M. Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics.*2009;10: 241-250.
70. Bahi-Buisson N, Villeneuve N, Caietta E. Recurrent mutations in the CDKL5 gene: Genotype-phenotype relationships. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2012;158: 1612-1619.
71. Masliah-Plachon J, Auvin S, Nectoux J, Fichou Y, Chelly J, Bienvenu T. Somatic mosaicism for a CDKL5 mutation as an epileptic encephalopathy in males. *Am. J. Med. Genet. Part A.*2010; 152: 2110-2111.
72. Mangatt M, Wong K, Anderson B, et al. Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet J Rare Dis.*2016;11: 39.
73. Amin S, Majumdar A, Mallick AA. Caregiver's perception of epilepsy treatment, quality of life and comorbidities in an international cohort of CDKL5 patients. *Hippokratia.*2017;21: 130-135.
74. Lilles S, Talvik IJ, Noormets K, Vaher U, Ounap K, Reimand T. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy in Estonia: Four cases, one novel mutation causing severe phenotype in a boy, and overview of the literature. *Neuropediatrics.*2016;47: 361-367.
75. Frullanti E, Papa F, Grillo E, et al. Analysis of the Phenotypes in the Rett Networked Database. *Int J Genom.*2019; 6956934.
76. Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, et al. A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5. *Brain Dev.*2012;34: 364-367.
77. Bahi-Buisson N, Bienvenu T. CDKL5-related disorders: From clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol.*2011;2: 37-152.
78. Fehr S, Wong K, Chin R. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology.*2016;87: 2206-2213.
79. Fehr S, Downs J, Ho G, et al. Functional abilities in children and adults with the CDKL5 disorder. *Am J Med Genet Part A.*2016;170: 2860-2869.

80. Tang Y, Wang Z, Sarwar S, et al. Brain morphological changes in children with cyclin-dependent-kinase-like-5 deficiency disorder. *Eur J Pediatr Neurol*.2011;31: 46-53.
81. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex(R)) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*.2018;86: 131-137.
82. Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia*. 2017;58: 1415-1422.
83. Lim Z, Wong K, Downs J, Bebbington K, Demarest S, Leonard H. Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*. 2018;146: 36-40.
84. Trazzi S, De Franceschi, M Fuchs, et al. CDKL5 protein substitution therapy rescues neurological phenotypes of a mouse model of CDKL5 disorder. *Hum Mol Genet*.2018;27: 1572-1592.
85. Balestra D, Giorgio D, Bizzotto M, et al. Splicing Mutations Impairing CDKL5 Expression and Activity Can be Efficiently Rescued by U1snRNA-Based Therapy. *Int J Mol Sci*.2019;20: 4130.
86. Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, et al. Impaired Mitochondrial Glutamate Transport in Autosomal Recessive Neonatal Myoclonic Epilepsy. *Am J Hum Genet*.2005;76: 334-339.
87. Xu Y, Ola MS, Berkich DA, et al. Energy sources for glutamate neurotransmission in the retina: absence of the aspartate/glutamate carrier produces reliance on glycolysis in glia. *J Neurochem*. 2007;101: 120-131.
88. Berkich DA, Ola MS, Cole J, Sweatt AJ, Hutson SM, LaNoue KF. Mitochondrial transport proteins of the brain. *J Neurosci Res*.2007;85: 3367-3377.
89. Milh M, Becq H, Villeneuve N, Ben-Ari Y, Aniksztejn L. Inhibition of glutamate transporters results in a 'suppression-burst' pattern and partial seizures in the newborn rat. *Epilepsia*.2007; 48: 169-174.
90. Molinari F, Kaminska A, Fiermonte G, et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SL-C25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clinical Genetics*.2009;76: 188-194.
91. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*.2008;40: 782-788.
92. Wenk GL, Naidu S, Casanova MF, Kitt CA, Moser H. Altered neurochemical markers in Rett's syndrome. *Neurology*.1991;41: 1753-175
93. Mori A, Okuyama K, Horie M, et al. Alteration of methamphetamine-induced striatal dopamine release in mint-1 knockout mice. *Neurosci Res*.2002;43: 251-257.
94. Groffen AJ, Martens S, Diez Arazola R, et al. Doc2b is a high-affinity Ca²⁺ sensor for spontaneous neurotransmitter release. *Science*.2010;327: 1614-1618.
95. Rezazadeh A, Uddin M, Snead III OC, et al. STXBP1 encephalopathy is associated with awake bruxism. *Epilepsy & Behavior*.2019;92: 121-124.
96. Chen W, Cai ZL, Chao ES, et al. Stxbp1/Munc18-1 haploinsufficiency impairs inhibition and mediates key neurological features of STXBP1 encephalopathy. *Elife*.2020;9: e48705.
97. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, et al. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*.2016;86: 954-962.
98. Cortez L, Sim V. The therapeutic potential of chemical chaperones in protein folding diseases. *Prión*.2014;8: 197-202.
99. Guiberson NGL, Pineda A, Abramov D, et al. Mechanism-based rescue of Munc18-1 dysfunction in varied encephalopathies by chemical chaperones. *Nature Communications*. 2018;9: 3986.
100. Saitsu H, Kato M, Koide A, et al. Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol*.2012;72: 298-300.
101. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*.1998;18: 25-29.
102. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*.1998; 279: 403-406.
103. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, et al. KCNQ2 encephalopathy: Delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology*.2014;82: 368-370.
104. Kim H, Yang D, Kim S, et al. Clinical characteristics of KCNQ2 encephalopathy. *Brain & Development*.2021;43: 244-250.
105. Garin Shkolnik T, Feuerman H, Didkovsky E, et al. Blue-gray mucocutaneous discoloration: a new adverse effect of ezogabine. *JAMA Dermatol*.2014;150: 984-989.
106. Blanchard MG, Willemsen MH, Walker JB, et al. De novo gain-of-function and loss-of-function mutations of SCN8A in patients with intellectual disabilities and epilepsy. *J Med Genet*.2015; 52: 330-337.
107. Veeramah KR, O'Brien JE, Meisler MH, et al. De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am J Hum Genet*.2012;90: 502-510.
108. Sprunger LK, Escayg A, Tallaksen-Greene S, Albin RL, Meisler MH. Dystonia associated with mutation of the neuronal sodium channel Scn8a and identification of the modifier locus Scnm1 on mouse chromosome 3. *Hum Mol Genet*.1999;8: 471-479.
109. Kearney JA, Buchner DA, De Haan G, et al. Molecular and pathological effects of a modifier gene on deficiency of the sodium channel Scn8a (Na(v)1.6). *Hum Mol Genet*.2002;11: 2765-2775.
110. Estacion M, O'Brien JE, Conravery A, et al. A novel de novo mutation of SCN8A (Nav1.6) with en-

- hanced channel activation in a child with epileptic encephalopathy. *Neurobiol Dis.*2014; 69: 117–123.
111. Wagnon JL, Korn MJ, Parent R, et al. Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet.*2015;24: 506– 515.
 112. Edvardson S, Baumann AM, Muhlenhoff M, et al. West syndrome caused by ST3Gal-III deficiency. *Epilepsia.*2013;54: e24–e27.
 113. Taniguchi A, Saito K, Kubota T, Matsumoto K. Characterization of the promoter region of the human Gal-beta-1,3(4) GlcNAc alpha-2,3-sialyltransferase III (hST3Gal III) gene. *Biochim Biophys Acta.*2003;1626: 92–96.
 114. Sturgill ER, Aoki K, Lopez PH, et al. Biosynthesis of the major brain gangliosides GD1a and GT1b. *Glycobiology.*2012;22: 1289–1301.
 115. Harduin- Lepers A, Vallejo- Ruiz V, Krzewinski-Recchi MA, Samyn- Petit B, Julien S, Delannoy P. The human sialyltransferase family. *Biochimie.*2001;83: 727–737.
 116. Kono M, Ohyama L, Lee YC, Hamamoto T, Kojima N, Tsuji S. Mouse beta-galactoside alpha 2,3-sialyltransferases: comparison of in vitro substrate specificities and tissue specific expression. *Glycobiology.*1997;7: 469–479.
 117. Ellies LG, Sperandio M, Underhill GH, et al. Sialyltransferase specificity in selectin ligand formation. *Blood.*2002;100: 3618–3625.
 118. Hu H, Eggers K, Chen W, et al. ST3GAL3 mutations impair the development of higher cognitive functions. *Am J Hum Genet.*2011;89: 407–414.
 119. Kiwamoto T, Brummet ME, Wu F, et al. Mice deficient in the St3gal3 gene product alpha2,3 sialyltransferase (ST3Gal-III) exhibit enhanced allergic eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.*2014;133: 240–247.
 120. Nakamura K, Kodera H, Akita T, et al. De novo mutations in GNAO1, encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet.*2013;93: 496–505.
 121. Marce-Grau A, Dalton J, Lopez-Pison J, et al. GNAO1 encephalopathy: further delineation of a severe neurodevelopmental syndrome affecting females. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11: 38.
 122. Kehrl JM, Sahaya K, Dalton HM, et al. Gain-of-function mutation in Gnao1: a murine model of epileptiform encephalopathy (EIEE17)? *Mamm Genome.*2014;25: 202–210.
 123. Kelly MC, Park M, Mihalek I, et al. Spectrum of neurodevelopmental disease associated with the GNAO1 guanosine triphosphate-binding region. *Epilepsia.*2019;60: 406–418.
 124. Frankel WN, Yang Y, Mahaffey CL, Beyer BJ, O'Brien TP. Szt2, a novel gene for seizure threshold in mice. *Genes Brain Behav.*2009;8: 568–576.
 125. Basel-Vanagaite L, Hershkovitz T, Heyman E, et al. Biallelic SZT2 mutations cause infantile encephalopathy with epilepsy and dysmorphic corpus callosum. *Am J Hum Genet.*2013;93: 524–529.
 126. Trivisano M, Rivera M, Terracciano A, et al. Developmental and epileptic encephalopathy due to SZT2 genomic variants: Emerging features of a syndromic condition. *Epilepsy Behav.*2020;108: 107097.
 127. Novara F, Rizzo A, Bedini G, et al. MEF2C deletions and mutations versus duplications: a clinical comparison. *Eur J Med Genet.*2013;56: 260–265.
 128. Bi W, Drake CJ, Schwarz JJ. The transcription factor MEF2C-null mouse exhibits complex vascular malformations and reduced cardiac expression of angiopoietin 1 and VEGF. *Dev Biol.* 1999;211: 255–267.
 129. Li H, Radford JC, Ragusa MJ, et al. Transcription factor MEF2C influences neural stem/progenitor cell differentiation and maturation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2008; 105: 9397–9402.
 130. Borlot F, Whitneya R, Cohn RD, Weiss S. MEF2C-related epilepsy: Delineating the phenotypic spectrum from a novel mutation and literature review. *Seizure: European Journal of Epilepsy.*2019;67: 86–90.

BÖLÜM 159

ERKEN MİYOKLONİK EPİLEPSİ (EME)

Hüseyin KILIÇ¹

KLİNİK ÖZELLİKLER

Erken miyoklonik epilepsi (EME), yaşamın çok erken dönemlerinde, genellikle doğumdan sonraki günler içinde başlayan ve 2. aydan sonra nadiren gözlenen epileptik bir ensefalopati-dir.¹⁻² Belirgin bir cinsiyet üstünlüğü yoktur. Prevalans ve insidansı net olarak bilinmemektedir. Bir çok yönden Ohtahara sendromuna klinik ve elektroensefalografik (EEG) benzerlikler göstermekmekdir. Bununla birlikte bazı ayırt edici özellikler belirlenmiştir (Tablo-1). Sıklıkla, sendrom klinik olarak kol ve bacakların distal uçlarında, yüzde ve göz kapaklarında ortaya çıkan düzensiz miyokloniler ile başlayan ve ardından fokal nöbetler ile daha sonra tonik spazmlar şeklinde dirençli nöbet üçlüsü ile kendini gösterir³. Düzensiz terimi olarak adlandırılmasının nedeni miyoklonilerin tipik olarak vücudun bir bölümünden diğerine geçişinin rastgele ve asenkron olmasından dolayıdır. Fokal nöbetler, gözlerde kayma ve vücutta asimetrik tonik duruş şeklinde olabileceği gibi apne ya da yüzde kızarma tarzında belirgin dikkat çekmeyecek karakterde de olabilir. Genelde kümeler şeklinde gözlenen tonik spazmlar, 3. Ay civarında görülmeye başlar. Şiddetli

psikomotor arrest nedeni ile hastaların tümünde nörolojik muayene başlangıçtan itibaren anormaldir. Birinci motor nöron bulguları çoğu hastada gözlenir. Hareket eden nesnelere karşı göz takibini yoktur.⁴

ETİYOLOJİ

Doğuştan metabolizma hastalıkları ile ilişkili olarak non-ketotik hiperglisinemi, propiyonik asidemi, D-gliserik asidemi, molibden kofaktör eksikliği, metilmalonik asidemi, piridoksin ve piridoksal-5-fosfat bağımlı nöbetler ve sülfat oksidaz eksikliği ile ilişkilidir. Zellweger sendromu, karbamil fosfat sentaz eksikliğine bağlı hiperamonyemi ve Menkes hastalığında da EME görülebilir.⁵⁻⁷ Otozomal negatif geçişli SLC25A22 gen mutasyonunun EME ile ilişkisi yakın zamanda bildirilmiştir.⁸ Bu hastalarda mikrosefali ve EME kliniği gözlenir. Gelişimsel beyin malformasyonlarının etiyojide yeri nadirdir.

TANI

Yaşamın erken döneminde gözlenen miyoklonilerin epileptik kaynaklı olup olmadığını belirlemek oldukça güçtür. Fokal ya da multifokal

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., kilichuseyin@me.com

KAYNAKLAR

1. Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics*. 2014;11(4):796–806.
2. Ohtahara S, Ishida T, Oka E, Yamatogi Y, Inoue H, Kanda S. On the specific age dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression burst. *No to Hattatsu (Tokio)*. 1976;8:270–80.
3. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 4):114–26.
4. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London/Paris: John Libbey, 1992: 13-23.
5. Bastos H, da Silva PF, de Albuquerque MA, Mattos A, Riesgo RS, Ohlweiler L. Proteus syndrome associated with hemimegalencephaly and Ohtahara syndrome: report of two cases. *Seizure*. 2008;17:378–82.
6. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7:380-408.
7. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20: 398-407.
8. Molinari F, Kaminska A, Fiermonte G, Boddaert N, Raas-Rothschild A. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SLC25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clin Genet*. 2009;76:188–94.
9. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: With special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1):S58e67
10. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, Moshé SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res* 2006;70:68e76.
11. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2012 Nov;47(5):317-23.
12. Tekgul H, Serdaroglu G, Karapinar B, et al. Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with non ketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2006;21:82e4.
13. Shii M, Shimono M, Senju A, Kusuhara K, Shiota N. The ketogenic diet as an effective treatment for Ohtahara syndrome. *No To Hattatsu* 2011; 43:47e50.

BÖLÜM 160

WEST SENDROMU

Fatma HANCI¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

GİRİŞ

West sendromu, infantil spazm, epileptik spazm, ve infantil spazm sendromu (WS, IS, ES ve ISs) birbirinin yerine kullanılabilen terimlerdir. Klasik triadı (i) infantil spazmlar; (ii) electroensefalografide (EEG) hipsaritmi (interiktal EEG’de yüksek amplitüdlü disorganize zemin ritmi ile birlikte multifokal epileptik dikenler), ve (iii) gelişimsel duraklama veya gerilemedir.¹

TARİHÇE

1841 yılında genel tıp hekimi olan ve Tunbridge/İngiltere’de çalışan W.J. West, Lancet dergisinin editörüne “On a peculiar form of infantile convulsions” başlıklı kendi oğlunun nöbetlerini anlatan bir mektup yazmıştır.² Bu mektupla Dr West kendi oğlunun semptomlarını, nöbet semiyolojisini hem bir hekim hem de bir baba olarak ayrıntılı anlatarak bu tip nöbetlerin kendine özgü olduklarına dikkat çekmek istemiştir.³ Ancak ilk kez bu nöbetleri Dr West tanımlamamıştır. Batı literatüründe “Salaam convulsions”, “eclampsia nutans”, “tic de Salaam or salutation” gibi tanımlamalar bu klinik tablo için Dr Westten önce de kul-

lanılmıştır. Vazquez ve Turner ilk kez 10 vaka ile bu sendromun bileşenleri olan fleksiyon spazmlarını, mental retardasyonu ve spesifik EEG anormalliklerini tanımladılar.^{4,5} Gibbs ve Gibbs bu sendromun EEG fenomeni olan hipsaritmi terimini tanımladılar.⁶ 1960 yılında Gastaut, organize ettiği ve infantil spazmların ana konu olduğu 9. Marseille toplantısında infantil spazmlar için West sendromunu isim olarak kullanmayı önermiştir.⁷

İNSİDANS

WS görülme sıklığı tahmini olarak 1000 canlı doğumda 0.249’dur.⁷ Karakteristik olarak yaşa spesifik bir sendromdur. İki yaş altında görülür, daha çok 1 yaşından önce başlar, 4-7. ayda pik yapar, ancak geç başlangıçlı vakalar da rapor edilmiştir. İnsidansı 2-5/10000’dir ve erkeklerde kızlara göre prevelansı biraz daha sıktır.^{1,7,8}

ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

Yaklaşık vakaların %35’inde etiyolojik faktör bulunmamaktadır ve bu vakalarda semptomatik etiyolojiye sahip grupla karşılaştırıldığında prognozları daha iyidir. %60-90 vakada

¹ Doç. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli Öğretim Üyesi) skumandas@hotmail.com

olarak baktığımızda Dr West'in oğlunun da sonraki yaşlarında OSB olduğunu öğreniyoruz.^{26,87}

147 hastayı 20-35 yıl gibi uzun süreli takip edilerek yapılan bir çalışmada, vakaların üçte birinde remisyon, üçte birinde günlük veya aylık sıklıkta nöbetler olduğu ve kalan üçte birinde daha az sıklıkta nöbetlerin devam ettiği gözlemlenmiştir.⁸⁸ Başka bir çalışmada 8 hafta ve 1 yıllık takipte 162 hastanın 64'ü (% 40) nöbetsizdi. WS 3 ila 4 yaş içinde kaybolma eğilimindedir ve WS'dan Lennox-Gastaut sendromuna geçişin vakaların % 18'inde meydana geldiği bildirilmiştir.^{85,89} Granstrom tarafından % 13 ölüm oranı bildirilmiştir.⁹⁰

WS'da prognozu belirleyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Tedaviye cevabın yetersiz olması, diğer epileptik sendromlara dönüşmesi, gelişimsel ve entellektüel yetersizliğin derecesi, OSB gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, genel klinik bozukluk ve tedaviye bağlı yan etkiler WS'da prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir. Nöbetlerin tekrar etmesi entellektüel fonksiyonlar için negatif bir durumdur. Tüm bu faktörlerle birlikte prognozu belirleyen en önemli faktör altta yatan etiyolojik nedendir.^{7,87} Başka bir çalışmaya göre prognozla en çok ilişkili olan faktörler; etiyoloji, nöbetlerin başlangıç yaşı, yetersiz ve gecikmiş tedavidir.⁹¹⁻⁹² Beyin malformasyonu olan, postenfeksiyöz nedenlere bağlı ortaya çıkan spazmlar ve primer genetik nedenlere bağlı ortaya çıkan WS'da prognoz daha kötüdür.⁸⁶ Altta yatan etiyolojik neden ciddi olduğunda WS'unun tedavisinde etkin ilaç seçenekleri oldukça sınırlıdır. Hedefe yönelik tedaviler diğer epileptik sendromlarda olduğu gibi WS için de umut vaat etmektedir.

ÖNERİLEN EK OKUMALAR

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilep-*

sia. 2022;63:1349– 1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>,

2. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1398– 1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
3. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1475–1499. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>

KAYNAKLAR

1. Go CY, Snead C. Infantile Spasms and West Syndrome. Duchowny M, Cross JH, Arzimanoglou A. Editors. *Pediatric Epilepsy*. 1st edition. China: McGraw-Hill Company. 2013; p 205-212
2. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*. 1841; 1:724–725.
3. Duncan R. Infantile spasms: the original description of Dr. West Epileptic Disord. 2001; 3:47–48.
4. Eling P, Renier WO, Pomper J, Baram TZ. The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome. *Neurology*. 2002;58(6):953-955.
5. Vazquez HJ, Turner M. Epilepsia en flexion generalizada. *Arch Argent Pediatr*. 1951; 35:111–141.
6. Gibbs F. A., Gibbs E. L. Age factor in epilepsy: A summary and synthesis. *New England Journal of Medicine*, 1963; 269(23): 1230-1236.
7. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, Galicchio S, Triki C, Snead OC, Wiebe S, Cross JH, Tinuper P, Scheffer IE, Perucca E, Moshé SL, Nabbout R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239. Epub 2022 May 3. PMID: 35503712.
8. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3547-3562.
9. Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics*. 2014; 11(2): 297-310.
10. Dulac O, Feingold J, Plouin P, Chiron C, Pajot N, Ponsot G. Genetic predisposition to West syndrome. *Epilepsia*. 1993; 34:732–737
11. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology*. 2006; 27:67–73

12. Pavone L, Mollica F, Incorpora G, Pampiglione G. Infantile spasms syndrome in monozygotic twins. A 7-year follow-up. *Ital J Neurol Sci.* 1985; 6:503–506.
13. Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Marsh ED, et al. CDKL5 and ARX mutations in males with early-onset epilepsy [published correction appears in *Pediatr Neurol.* 2013; 48(5): 367–377.
14. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 2011; 45(6): 355–367.
15. Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P, et al. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology* . 2010; 75: 1159–1165
16. Saitou H, Kato M, Okada I. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia.* 2010; 51: 2397–2405.
17. Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia.* 2013; 54:1282–1287
18. Lemke JR, Hendrickx R, Geider K, et al. GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann Neurol.* 2014; 75:147–154.
19. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet.* 2008; 83:106–111.
20. Neville BG. The origin of infantile spasms: evidence from a case of hydranencephaly. *Dev Med Child Neurol.* 1972; 14:644–647
21. Tian G, Cristancho AG, Dubbs HA, Liu GT, Cowan NJ, Goldberg EM. A patient with lissencephaly, developmental delay, and infantile spasms, due to de novo heterozygous mutation of KIF2A. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4:599–603
22. Jones K, Weiss SK, Minassian B. Infantile spasms with periventricular nodular heterotopia, unbalanced chromosomal translocation 3p26.2 -10p15.1 and 6q22.31 duplication. *Clin Case Rep.* 2016; 4: 675–677.
23. Al Dhaibani MA, El-Hattab AW, Ismayl O, Suleiman J. B3GALNT2-related dystroglycanopathy: expansion of the phenotype with novel mutation associated with muscle-eye-brain disease, Walker-Warburg syndrome, epileptic encephalopathy-West syndrome, and sensorineural hearing loss. *Neuropediatrics.* 2018; 49: 289–295.
24. Tapp S, Anderson T, Visootsak J. Neurodevelopmental outcomes in children with down syndrome and infantile spasms. *J Pediatr Neurol.* 2015; 13:74–77.
25. Cerminara C, Compagnone E, Bagnolo V, et al. Late-onset epileptic spasms in children with Pallister-Killian syndrome: a report of two new cases and review of the electroclinical aspects. *J Child Neurol.* 2010; 25: 238– 245.
26. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet* 2018; 83: 106–111.
27. Lux AL. Latest American and European updates on infantile spasms. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13: 334–3.
28. Lin CH, Lin WD, Chou IC, Lee IC, Fan HC, Hong SY. Epileptic spasms in PPP1CB-associated Noonan-like syndrome: a case report with clinical and therapeutic implications. *BMC Neurol.* 2018; 18: 150.
29. Anttonen AK, Laari A, Kousi M, et al. ZNHIT3 is defective in PEHO syndrome, a severe encephalopathy with cerebellar granule neuron loss. *Brain.* 2017; 140:1267– 1279.
30. Trifiletti RR, Incorpora G, Polizzi A, Cocuzza MD, Bolan EA, Parano E . Aicardi syndrome with multiple tumors: a case report with literature review. *Brain & Develop.* 1995; 17:283–285
31. Salar S, Moshé SL, Galanopoulou AS. Metabolic etiologies in West syndrome. *Epilepsia Open.* 2018;3(2):134-166.
32. Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2018; 18:185–201.
33. Wilbur C, Sanguansermisri C, Chable H, Anghelina M, Peinhof S. Manifestations of tuberous sclerosis complex: the experience of a provincial clinic. *Can J Neurol Sci* 2017; 44:35–43.
34. Ruggieri M, Iannetti P, Clementi M, et al. Neurofibromatosis type 1 and infantile spasms. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25:211–216.
35. Turin E, Grados MA, Tierney E, Ferenc LM, Zabel A, Comi AM. Behavioral and psychiatric features of Sturge-weber syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 2010; 198:905–913 86.
36. Raches D, Hiscock M, Chapieski L. Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: differences between children with and without seizures. *Epilepsy Behav.* 2012; 25: 457–463.
37. Pavone P, Praticò AD, Ruggieri M, Falsaperla R. Hypomelanosis of Ito: a round on the frequency and type of epileptic complications. *Neurol Sci.* 2015; 36:1173–118.
38. Shandra O, Moshé SL, Galanopoulou AS. Inflammation in epileptic encephalopathies. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2017; 108: 59–84.
39. Suleiman J, Brenner T, Gill D et al. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:1058–1060.
40. Dulac O. What is West syndrome? *Brain and Development* 2001; 23:447–452 94.
41. Wilmshurst JM, Ibekwe RC, O'Callaghan FJK. Epileptic spasms –175 years on: trying to teach an old dog new tricks. *Seizure* 2017; 44:81–86 95.
42. Appleton RE. Investigations in West syndrome: which, when and why. *Pediatr Neurol Briefs.* 2015; 29:

- 42.
43. Chong PF, Saitsu H, Sakai Y, et al. Deletions of SCN2A and SCN3A genes in a patient with West syndrome and autistic spectrum disorder. *Seizure*. 2018; 60:91–93.
44. Guzzetta F, Dalla Bernardina B, Guerrini R. Progress in Epileptic Spasms and West Syndrome. Progress in Epileptic Disorders, fourth edition. Paris: John Libbey Eurotext. 2007; p 43.
45. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2004.
46. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015; 56: 617–625
47. Kesavan S, Sankhyam N. West Syndrome: Questions Aplenty- Few Answers. *Indian J Pediatr*. 2019 Feb;86(2): 116-117.
48. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev* 2014; 36:739–751
49. Hussain SA, Lay J, Cheng E, Weng J, Sankar R, Baca CB. Recognition of infantile spasms is often delayed: the ASSIST study. *J Pediatr* 2017; 190: 215–221.
50. Wang L, Yarosz S, Aghamoosa H, Grinspan Z, Patel AD. Validating an algorithm to identify patients with infantile spasms using medical claims. *J Child Neurol*. 2018; 33: 639–641
51. Lux AL. Latest American and European updates on infantile spasms. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 334–34.
52. Harini C, Sharda S, Bergin AM, et al. Detailed magnetic resonance imaging (MRI) analysis in infantile spasms. *J Child Neurol*. 2018; 33:405–412
53. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2015; 56: 617–625
54. Appleton RE (2015) Investigations in West syndrome: which, when and why. *Pediatr Neurol Briefs* 2015; 29:42.
55. Chong PF, Saitsu H, Sakai Y, et al. Deletions of SCN2A and SCN3A genes in a patient with West syndrome and autistic spectrum disorder. *Seizure* 60:91–93
56. Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, Lerner JT, Matsumoto JH, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):103-7.
57. Moosa, Ahsan NV. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2019; 25(2): 381-407.
58. Jones KC, Snead OC, Ramachandran Nair R. ACTH and steroids. Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Whelless JW. Editors. *Pellock's Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*. Fourth Edition. New York; Demos Medical Publishing, 2017, p 729-744.
59. Yin J, Lu Q, Yin F, et al. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms. *Paediatr Drugs* 2017; 19: 357–365
60. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West syndrome in children. *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 744–754
61. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S (2018) West syndrome: a review and guide for paediatricians. *Clin Drug Investig* 2018; 38: 113–124.
62. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P, Simell O, Airaksinen E, Nuutila A, Perheentupa J. West syndrome: individualized ACTH therapy. *Brain Dev*. 1996 Nov-Dec;18(6):456-60.
63. Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Kishi T, Osawa M. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev*. 2006 Jan;28(1):8-13.
64. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*. 1996 Mar;97(3):375-9.
65. Baram TZ. What are the reasons for the strikingly different approaches to the use of ACTH in infants with West syndrome? *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):647-8.
66. Hodgeman RM, Kapur K, Paris A, Marti C, Can A, Kimia A, Loddenkemper T, Bergin A, Poduri A, Libenson M, Lamb N, Jafarpour S, Harini C. Effectiveness of once-daily high-dose ACTH for infantile spasms. *Epilepsy Behav*. 2016 Jun; 59:4-8.
67. Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin: a 12-month assessment of spasm control in West syndrome. *Pediatr Neurol* 2017; 76:14–19
68. Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. Corticotrophin-ACTH in comparison to prednisolone in West syndrome - a randomized study. *Indian J Pediatr* 2019; 86(2):165–170
69. Hattori A, Ando N, Hamaguchi K, et al. Short-duration ACTH therapy for cryptogenic West syndrome with better outcome. *Pediatr Neurol*. 2006 Dec;35(6):415-8.
70. Kunnanayaka V, Jain P, Sharma S, Seth A, Aneja S. Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: a pilot, randomized controlled trial. *Neurol India* 2018; 66:385–390
71. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist* 2010; 16:69–75
72. Kossoff EH. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008; 49:37–41.

73. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2017; 40:63–84
74. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010; 25:1340–134.
75. Police A, Shankar VK, Murthy SN. Role of Taurine Transporter in the Retinal Uptake of Vigabatrin. *AAPS PharmSciTech*. 2020 Jul 14;21(5):196.
76. Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Ann Neurol* 2009; 65:98e107.
77. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, Ten Hoopen LW, Vergouwe Y, Moll HA, de Wit MC. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1239–45.
78. Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. Neuroimaging Abnormalities in a Child With Infantile Spasms on High-Dose Vigabatrin. *Pediatr Neurol*. 2017 Feb;67:109–110.
79. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):33–42.
80. Doumlele K, Conway E, Hedlund J, Tolete P, Devinsky O. A case report on the efficacy of vigabatrin analogue (1S, 3S)-3-amino-4-difluoromethyl-1-cyclopentanoic acid (CPP-115) in a patient with infantile spasms. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 Aug 21;6:67–9.
81. Auvichayapat N, Tassniyom S, Treerotrphom S, Auvichayapat P. Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. *J Med Assoc Thai*. 2007 Sep;90(9):1809–14.
82. Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R, et al. Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2016 Jun;47(3):139–50.
83. Nariai H, Beal J, Galanopoulou AS, et al. Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: Evidence of focality. *Epilepsia*. 2017 May;58(5):882–892.
84. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS One*. 2016 Jun 28;11(6):e0158476.
85. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1(3):190–198.
86. Kalappa BI, Soh H, Duignan KM, et al. Potent KCNQ2/3-specific channel activator suppresses in vivo epileptic activity and prevents the development of tinnitus. *J Neurosci* 2015; 35(23):8829–8842
87. Riikonen R. Infantile Spasms: Outcome in Clinical Studies. *Pediatr Neurol*. 2020 Jul;108:54–64.
88. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(1):19–29.
89. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain and Development* 2001; 23(7):683–687 145.
90. Krijgh EJC, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Early seizure freedom is a prognostic factor for survival in patients with West syndrome. *Neuropediatrics*. 2018; 49(4):279–282.
91. Granström ML. Prognosis of infantile spasms. Jallon P, Esher J. Editors. *Prognosis of epilepsies*. Surrey, U.K: John Libbey Eurotext. 2003; p 210–220.
92. Gul Mert G, Herguner MO, Incecik F, Altunbasak S, Sahan D, Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *Int J Neurosci* 2017; 127(11):1012–1018.

SELİM İNFANTİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ

Merve YAVUZ¹
Aycan ÜNALP²

GİRİŞ

Selim infantil miyoklonik epilepsi (BMEI), yaşamın ilk üç yılında nöromotor gelişimi normal olan infantlarda miyoklonik nöbetlerle seyreden nadir bir epileptik sendromdur. Erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Başlangıç yaşı 4 ay ile 3 yaş arasındadır. İlk olarak 1981'de Charlotte Dravet ve Michelle Bureau tarafından tanımlanmıştır.¹ BMEI, 1989 yılında yaşa bağlı başlangıçlı idiyopatik jeneralize epilepsiler ve sendromlar grubu adı altında Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromlar Sınıflamasına dahil edilmiştir.² Önceden benign infantil miyoklonik epilepsi olarak adlandırılırken sendromun selim olması sorgulanmış ve ILAE Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu'nun 2010 yılındaki raporunda, infantil miyoklonik epilepsi (MEI) olarak adlandırılmış ve bir elektroklinik sendrom olarak tanımlanmıştır.³ Daha sonra 'idiyopatik miyoklonik epilepsi' ismi önerilmiş, 2017 ILAE sınıflamasında ise idiyopatik veya genetik olarak isimlendirilebileceği belirtilmiştir.⁴

NÖBETLER

İnfantil miyoklonik epilepside hastalar uyanıklık ve uyku sırasında 1 ila 3 saniyelik kısa

miyoklonik nöbetlerle başvurur. Miyoklonik nöbetler başlangıçta belirsiz olabilir. Zamanla sıklığı ve yoğunluğu artar. Genellikle uyku-ya dalma esnasında kümeler halinde nöbetler meydana gelir. Miyoklonik nöbetler kısa süreli baş sallamaları, göz yuvarlanmaları ve spazma benzer bulguları içerebilir. Başlangıçta başka hiçbir nöbet türü meydana gelmez ve bilinç açıktır, ancak nöbet kümeleri sırasında uyarılara yanıt vermenin azalması atipik absans nöbeti işaret edebilir. Nadiren miyoklonik nöbetler alt ekstremitayı tutabilir ve atonik komponenti olmamasına rağmen düşme ataklarına benzer bir görünüme neden olabilir.⁵ Video-EEG çalışmaları üst ekstremitelerin yukarı ve dışa doğru hareketini, alt ekstremitelerin ise fleksiyon postürüne geldiğini göstermiştir.

Dravet ve Bureau'nin BMEI kriterlerine göre hastaların, miyoklonik nöbetlerin gelişiminden önce nadir basit febril konvülsiyonlar (%10) dışında başka nöbet tiplerine sahip olmaması gerekmektedir.¹ Ancak son zamanlarda yapılan yayınlarda miyoklonik nöbetlerin başlangıcından önce afebril jeneralize tonik klonik nöbetlerin görüldüğü ve aynı zamanda BMEI'nin klinik özellikleriyle uyumlu hastalar olduğu bildirilmiştir.⁶ Ricci ve ark. BMEI ile aynı kli-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., m-mervee@hotmail.com

² Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., aycanunalp67@gmail.com

miştir. Nöbetleri dirençli seyretmiş ve ikinci yılından itibaren gelişimlerinde yavaşlama ve ataksileri daha belirgin hale gelmiştir. Bu yüzden kötü seyreden miyoklonik nöbeti olan infantlarda Glut-1 eksikliği sendromu da ayırıcı tanılarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Prognoz

Nöbetler genellikle sadece VPA tedavisi ile kolay bir şekilde kontrol altına alınabilir ve tedavi başlangıçtan 3-5 yıl sonra kesilebilir. Çoğunda miyoklonik nöbetler 1 yıldan kısa bir sürede kaybolur. Refleks nöbetlerde bu süre daha da kısadır ve prognoz da daha iyidir. Tedavi bitiminden sonra çocukların bazılarında diğer nöbet tipleri veya jeneralize elektroklinik sendromlar görülebilir. Ayrıca epilepsi remisyonundan sonra çocukların üçte birinde kognitif fonksiyonlarda bozulma, öğrenme güçlüğü, hiperaktivite, davranış bozuklukları ve hiperkinezi görülebilir.⁵ Nöbetler remisyona girdikten sonra EEG fotosensitivitesi yıllarca devam edebilir.

KAYNAKLAR

1. Dravet C, Bureau M. [The benign myoclonic epilepsy of infancy (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1981;11(3-4):438-44.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
5. Caraballo RH, Flesler S, Pasteris MC, Lopez Avaria MF, Fortini S, Vilte C. Myoclonic epilepsy in infancy: an electroclinical study and long-term follow-up of 38 patients. *Epilepsia*. 2013;54(9):1605-12.
6. Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev*. 2012;34(10):829-33.
7. Ricci S, Cusmai R, Fusco L, Vigeveno F. Reflex Myoclonic Epilepsy in Infancy: A New Age Dependent Idiopathic Epileptic Syndrome Related to Startle Reaction. *Epilepsia*. 1995;36(4):342-8.
8. Mangano S, Fontana A, Spitaleri C, et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy followed by childhood absence epilepsy. *Seizure*. 2011;20(9):727-30.
9. Verrotti A, Matricardi S, Capovilla G, et al. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a multicenter clinical study. *Epilepsy Res*. 2013;103(2-3):237-44.
10. Verrotti A, Matricardi S, Pavone P, Marino R, Curatolo P. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a critical review. *Epileptic Disord*. 2013;15(2):114-22.
11. Darra F, Fiorini E, Zoccante L, et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy (BMEI): A longitudinal electroclinical study of 22 cases. *Epilepsia*. 2006;47(SUPPL. 5):31-5.
12. Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. Differentiation of myoclonic seizures in epileptic syndromes: a video-polygraphic study of 26 patients. *Epilepsia*. 2009;50(6):1525-35.
13. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol*. 2005;95:71-102.
14. Gentile V, Brunetto D, Leo I, Bonetti S, Verrotti A, Franzoni E. Clinical and neuropsychological considerations in a case of unrecognized myoclonic epileptic jerks dramatically controlled by levetiracetam. *Neuropediatrics*. 2010;41(6):270-2.
15. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: Electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia*. 2006;47(2):387-93.
16. Dravet C, Bureau M, Genton P. Benign myoclonic epilepsy of infancy: electroclinical symptomatology and differential diagnosis from the other types of generalized epilepsy of infancy. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;6:131-5.
17. Caraballo RH, Fejerman N, Bernardina BD, et al. Epileptic spasms in clusters without hypsarrhythmia in infancy. *Epileptic Disord*. 2003;5(2):109-13.
18. Gaspard N, Suls A, Vilain C, De Jonghe P, Van Bogaert P. "Benign" myoclonic epilepsy of infancy as the initial presentation of glucose transporter-1 deficiency. *Epileptic Disord*. 2011;13(3):300-3.

SELİM SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ EPİLEPSİLERİ

Ceren GÜNBEY¹

GİRİŞ

Epilepsi çocuk, erişkin, yaşlı çok sayıda insanı ilgilendiren üst gelir grubu ülkelerde yılda 100.000'de 45, orta ve düşük gelir grubunda olan ülkelerde ise yılda 100.000'de 82'ye ulaşan insidanslar ile en sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir.¹ Süt çocukluğu döneminde (infantil dönem) epilepsi insidansı yüksektir. Norveç'te ülke genelinde yapılan bir araştırmada 12 ay altı bebeklerde epilepsi insidansı 144/100.000 olarak bildirilmiştir.² Bebeklik döneminde epilepsi tanısı, takibi ve tedavi seçimi kendine has zorlukları içerir. Süt çocuklarında nöbetlerin semiyolojisi değişkendir ve bu yaş grubuna özgü birçok non-epileptiform paroksizmal olay epilepsi ile karışabilir (Tablo 1).³ İleri merkezlerde bile yanlış tanı alıp, anti-epileptik ilaç (AEİ) başlanan hastalar bildirilmiştir.⁴ Yapısal lezyonlar, gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler, doğuştan metabolik hastalıklar ve selim (benign) süt çocukluğu dönemi epilepsi sendromları gibi birçok tablo epilepsiye neden olabilir. Bu yazıda selim süt çocukluğu dönemi epilepsi sendromları tartışılacaktır.

Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE)

2010 yılında epileptik sendromları yeniden gözden geçirmiştir.⁵ Nöbetin başlangıç yaşı, aile öyküsü, nöbet semiyolojisi, nöbet şiddeti, görüntüleme bulguları, ortaya çıkaran etkenler, prognoz ve elektroensefalogram (EEG) bulguları gibi birçok veri beraber değerlendirilerek epilepsi sendromu tanısı konur. Bu sınıflamada selim süt çocuğu epilepsisi (benign infantil epilepsi) ve selim ailesel süt çocuğu epilepsisi (benign ailesel infantil epilepsi) bebeklik döneminde görülen epilepsi sendromları arasında yer almaktadır. Daha sonra ILAE 2017 yılında epilepsileri yeniden sınıflamış, epilepsi terminolojisinde pek çok değişiklik önermiştir (parsiyel vs fokal; selim vs kendini sınırlayan gibi); bu güncel önerilerde epilepsi sendromları sınıflamasına değinilmemiştir.⁶ Bu nedenle bu yazıda geçen 2017 yılından önce tanımlanan bazı sendromlar, benzer klinik tabloları işaret etse de, terminolojik olarak farklılık gösterebilir. Son olarak 2021 yılında epilepsi sendromları için daha geniş bir sınıflama taslağı sunulmuş, henüz son şekli yayınlanmamıştır.⁷

Selim süt çocukluğu dönemi epilepsi sendromları genel olarak ilk bir yaşta başlar ve iki yaş civarında remisyona girer. Gestasyonel ve postnatal medikal öykü, enfeksiyöz/metabolik

¹ Öğr. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., cerengunbey06@gmail.com

Tablo 1: Süt çocukluğu döneminde epilepsiyi taklit edebilecek durumlar

- Selim uyku miyoklonisi
- Bebeklik döneminin selim miyoklonisi
- Ürperme (shuddering) atakları
- Titreme (jitterness)
- Sandifer sendromu
- Mastürbasyon
- Selim paroksizmal tortikollis
- Paroksizmal diskinezi
- Geçici idiyoPATİK distoni
- Hiperekpleksiya
- Spasmus nutans
- Paroksizmal tonik yukarı bakış
- Opsoklonus-miyoklonus sendromu
- Katılma nöbetleri
- Uzun QT sendromu

KAYNAKLAR

1. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012;380:1193-201.
2. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139.
3. Alam S, Lux AL. Epilepsies in infancy. *Arch Dis Child* 2012;97:985-92.
4. Montenegro MA, Sproule D, Mandel A, et al. The frequency of non-epileptic spells in children: results of video-EEG monitoring in a tertiary care center. *Seizure*. 2008;17:583-7.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.
7. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes>.
8. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, et al. Benign complex partial epilepsies in infancy. *Pediatr Neurol*. 1987;3:208-11.
9. Watanabe K, Negoro T, Aso K. Benign partial epilepsy with secondarily generalized seizures in infancy. *Epilepsia*. 1993;34:635-8.
10. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr*. 1992;151:608-12.
11. Kaleyias J, Khurana DS, Valencia I, Legido A, Kot-hare SV. Benign partial epilepsy in infancy: myth or reality? *Epilepsia*. 2006;47:1043-9.
12. Caraballo RH, Cersosimo RO, Espeche A, Fejerman N. Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord* 2003;5:45-9.
13. Vigeveno F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev* 2005;27:172-7.
14. Chahine LM, Mikati MA. Benign pediatric localization-related epilepsies. Part I. Syndromes in infancy. *Epileptic Disord* 2006;8:169-83.
15. Specchio N, Vigeveno F. The spectrum of benign infantile seizures. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S156-67.
16. Pearl PL. Epilepsy Syndromes in Childhood. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24:186-209.
17. Lee EH. Epilepsy syndromes during the first year of life and the usefulness of an epilepsy gene panel. *Korean J Pediatr*. 2018;61:101-107.
18. Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90:152-60.
19. Lee HY, Huang Y, Bruneau N, et al. Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Rep*. 2012;1:2-12.
20. Calame DJ, Xiao J, Khan MM, et al. Presynaptic PRRT2 Deficiency Causes Cerebellar Dysfunction and Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia. *Neuroscience*. 2020;448:272-286.
21. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain*. 2015;138:3476-95.
22. Döring JH, Saffari A, Bast T, et al. The Phenotypic Spectrum of PRRT2-Associated Paroxysmal Neurologic Disorders in Childhood. *Biomedicine*. 2020;8.
23. Landolfi A, Barone P, Erro R. The Spectrum of PRRT2-Associated Disorders: Update on Clinical Features and Pathophysiology. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.
24. Flesler S, Sakr D, Cersosimo R, Caraballo R. Benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep: a new epileptic syndrome or a variant of benign focal epilepsy? *Epileptic Disord*. 2010;12:205-11.
25. Capovilla G, Beccaria F. Benign partial epilepsy in infancy and early childhood with vertex spikes and waves during sleep: a new epileptic form. *Brain Dev*. 2000;22:93-8.
26. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Molins-Castiella T. Infantile convulsions with mild gastroenteritis: a retrospective study of 25 patients. *European Journal of Neurology*. 2011;18:273-278.
27. Saadeldin IY. Electroclinical features of benign infantile seizures with mild gastroenteritis. *Epileptic Disord*. 2011;13:8-17.
28. Castellazzi L, Principi N, Agostoni C, Esposito S. Benign convulsions in children with mild gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:690-5.
29. Caraballo RH, Gañez L, Santos CDI, Espeche A, Cersosimo R, Fejerman N. Benign infantile seizures with mild gastroenteritis: Study of 22 patients. *Seizure*. 2009;18:686-689.
30. Caraballo RH, Gañez L, Santos Cde L, Espeche A, Cersosimo R, Fejerman N. Benign infantile seizures with mild gastroenteritis: study of 22 patients. *Seizure*. 2009;18:686-9.
31. Hao XS, Liang JM, Wu XM, Hao YP, Wang JT, Liu SY. Clinical characteristics, treatment, and long-term outcomes in children suffering from benign convulsions with mild gastroenteritis: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2020;20:516.

BÖLÜM 163

YER DEĞİŞTİREN FOKÜSLÜ İNFANTİL PARSİYEL NÖBETLER (İNFANTİL MALİGN MİGRATUAR PARSİYEL EPİLEPSİ)

Abdullah Hakan ÖZMEN¹
Mehmet Sait OKAN²

GİRİŞ

İnfantil malign migratuar parsiyel nöbet sendromu (MMPSI) ilk kez 1995 yılında, dirençli nöbetleri nedeniyle takip edilen 14 çocukta tanımlanmıştır. O zamandan beri dünya çapında neredeyse 60 vaka bildirilmiştir. MMPSI, her iki hemisferde bağımsız olarak ortaya çıkan, refrakter fokal nöbetler ve şiddetli psikomotor gerilik ile karakterize, nadir görülen bir infantil epileptik ensefalopatidir. Erken epileptik ensefalopatiler ve infantil spazmlar arasında sınıflanır. Uluslararası epilepsi ile savaş derneği (ILAE) tarafından revize edilen yeni terminolojide, infantil dönemde ortaya çıkan “sebebi bilinmeyen” bir “elektro-klinik sendrom” olarak tanımlanmıştır.¹ Bu epileptik sendromun dünya bilimsel literatüründeki eş anlamlıları, bebeklik dönemindeki kısmi nöbetler, göç eden kısmi bebeklik nöbetleri, göç eden multifokal nöbetli bebeklik döneminin malign epilepsisi, Coppola-Dulac sendromu ve infantil epileptik ensefalopati tip 14 (EIEE14) şeklindedir.

Tanı Kriterleri

1. Nöbet başlangıcından önce normal gelişim,
2. Altıncı aydan önce başlangıç,

3. Başlangıçta yer değiştiren fokal motor nöbetler,
4. Dirençli hale gelen multifokal nöbetler,
5. Konvansiyonel antiepileptik ilaçlara direnç,
6. Tanımlanmış bir etiyolojinin yokluğu ve
7. Derin psikomotor geriliktir.²

ETİYOLOJİ VE İNSİDANS

MMPSI vakalarının etiyolojisi hala bilinmemekle beraber, genetik kaynaklı olma ihtimali yüksektir; yenidoğan döneminde başlaması, nöbetlerin çok odaklı doğası, çocukların gelişimindeki ilerleyici gecikme, yapısal ve morfolojik değişikliklerin olmaması göz önüne alındığında, metabolik ve mitokondriyal bozuklukların, genetik faktörlerin, nöronal kanalopatilerin ve GABA'nın bozulmuş olgunlaşmasının neden olabileceği varsayılmaktadır.³ Kas, karaciğer ve cilt biyopsilerinin elektron mikroskobu incelemeleri, solunum zinciri enzimlerinin araştırılması, mitokondriyal ve nükleer DNA dizilemeleri yapılarak mitokondriyal bir defisite bağlı olabilecek bozukluklar dışlanmıştır. İyon kanallarını kodlayan bazı gen mutasyonlarının bu hastalığa yol açabileceği düşünülmektedir. KCNQ2, KCNQ3, SC-

¹ Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., hakan_md@hotmail.com

² Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., okanm@uludag.edu.tr

bölgelere yayılmış olması nedeniyle olanaksızdır.⁸ Teorik olarak, anterior kallosotomi palyatif bir müdahale olarak önerilebilir; ancak bu epilepsi formunda böyle bir deneyim yoktur.

PROGNOZ VE SONUÇLAR

MMPSI, kötü prognozlu bir epilepsi şeklidir. Bu çocukların çoğunda dirençli nöbetlerle birlikte şiddetli psikomotor gerilik ve mikrosefali gelişir. Nöbetleri kontrol altına alınabilen az sayıda çocuk nesnelere uzanma ve yürüme becerisini kazanabilir, ancak dil gelişimi yoktur. Birçok hasta, araya giren enfeksiyonlar ve solunum yetmezliği nedeniyle, bir yaşından önce kaybedilir.⁹

Oldukça nadir görülen bir epileptik sendrom olan MMPSI, kolaylıkla gözden kaçmasına ve çoğunlukla yanlış tanı konulmasına rağmen, günümüzde eskisinden çok daha fazla sayıda vaka bildirilmektedir. Başlangıçta kriptojenik parsiyel nöbetler ilk tanı olabilir fakat takipte ortaya çıkan migratuar fokal deşarjlar ve polimorf iktal semptomlar MMPSI'den şüphelenilmesine yol açmalıdır. Bu çocukları doğru bir şekilde incelemek için, uzun süreli video-EEG çekilmesi gereklidir. Bu sendromdaki migratuar iktal fokal deşarjların infanitil spazm ile ilişkisi yoktur. MMPSI, Kozhevnikov-Rasmussen sendromu ve hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu ile birlikte bebeklik ve çocukluktaki ciddi neokortikal epileptik sendromlar arasında değerlendirilir.

MMPSI, Ohtahara tarafından tanımlanan "multifokal dikenli şiddetli epilepsi" (SE-MISF) sendromundan da ayırt edilmelidir. Literatürde bu form Markand-Blume-Ohtahara sendromu olarak da bilinir.^{10,11} MMPSI'den farklı olarak, bu form ağırlıklı olarak psödogeneralize nöbetlerle kendini gösterir: bilateral aksiyal tonik spazmlar, atonik boşalım ve miyoklonik ancak fokal nöbetler de gözlemlenebilir. Ancak SE-MISF ve MMPSI, birbirlerine dönüşebilmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
2. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36:1017–1024.
3. Kuchenbuch M, Nabbout R, Yochum M, et al. (2021). In silico model reveals the key role of GABA in KCNT1-epilepsy in infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia*, 62(3), 683–697.
4. Mctague A, Appleton R, Avula S, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain* 2013;136:1578–1591.
5. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia* 2009;50(suppl 5):49–51.
6. Marsh E, Melamed SE, Barron T, et al. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome. *Epilepsia* 2005;46:568–572.
7. Kuchenbuch M, Benquet P, Kaminska A, et al. (2019). Quantitative analysis and EEG markers of KCNT1 epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia*, 60(1), 20–32.
8. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th ed. John Libbey; 2005. pp. 73–76.
9. Gross-Tsur V, Ben-Zeev B, Shalev RS. Malignant migrating partial seizures in infancy. *Pediatric Neurology*. 2004;31(4):287–290.
10. Yamatogi Y, Ohtahara S. Severe epilepsy with multiple independent spike foci. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2003;20(6):442–448.
11. Melikishvili G, Dulac O, Gataullina S. (2020). Neonatal SCN2A encephalopathy: A peculiar recognizable electroclinical sequence. *Epilepsy & behavior: E&B*, 111, 107187.

BÖLÜM 164

HEMİKONVÜLZİYON HEMİPLEJİ EPILEPSİ SENDROMU

Tuğçe AKSU UZUNHAN¹
Nur AYDINLI²

GİRİŞ

Hemikonvülziyon hemipleji epilepsi sendromu (HHE) çocukluk çağında ateşli hastalık döneminde fokal motor nöbetler, nöbetlerin ipsilateralinde hemipleji ile karakterizedir. Etkilenen hemisfer tarafında radyolojik olarak akut sitotoksik ödem izlenir ve takibinde haftalar aylar içinde kronik atrofi görülür. Dirençli epilepsi ilk başvurudan uzun süre (aylar, yıllar) sonra gelişebilir.¹ Spesifik insidansı bilinmemektedir ancak rektal ve intravenöz benzodiazepinlere ulaşılabilirliğin artması, status epileptikus'un daha hızlı ve doğru tedavisi ile sıklığının azaldığı düşünülmektedir.² Ancak gelişmekte olan ülkelerde halen prevalansı yüksektir.³ Yaklaşık 60 yıl önce ilk kez Gastaut ve arkadaşları⁴ tarafından tanımlanmasına rağmen patofizyolojisi ve uzun dönem sonuçları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.¹

KLİNİK ÖZELLİKLER

Gastaut ve arkadaşları ilk kez 1959 yılında hastalığın klinik, elektrografik, radyolojik ve patolojik özelliklerini tanımladılar. Çocuklar genellikle başvuru sırasında 4 yaşın altındadırlar ve eşlik eden bir ateşli hastalık mevcuttur.

Sendromun başlangıç aşaması henüz epilepsi gelişmediğinden hemikonvülziyon hemipleji sendromu olarak adlandırılabilir. Hemikonvülziyon hemipleji sendromu uzamış (saatler süren), tek taraflı, klonik nöbetler ile başlar. Nöbetler başlangıçta farkedilmemiştir ve çoğu zaman çocuk yatağında nöbet geçirerek bulunmuştur.¹ Ateş Gastaut ve arkadaşlarının⁴ serisinde %47, Aicardi ve arkadaşlarının⁵ serisinde ise %75 oranında bildirilmiştir. Nöbetlerin hemen arkasından hemipleji dikkati çeker.³ Özellikle sol serebral hemisferin tutulduğu vakalarda hemiplejinin ardından afazi bildirilmiştir.⁶ Aicardi vakalarının %24'ünde çoğunlukla geçici afazi tanımlanmıştır.⁵

NÖRORADYOLOJİK BULGULAR

Erken beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde diffüzyon ağırlıklı kesitlerde tek hemisfere sınırlı sitotoksik ödem ile uyumlu diffüzyon kısıtlanması görülür. T2 ağırlıklı kesitlerde tek taraflı tüm hemisferde hiperintens sinyaller, karşı hemisferde de bası etkisi görülür.⁷ Beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'de ödem düşündüren tek hemisferi tutan yaygın hipodansite izlenir (Resim 1). Ödem nedeniyle ipsilateral temporal lob herniasyonu

¹ Doç. Dr., Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, tugceuzunhan@yahoo.com

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., nuraydinlim@gmail.com

korteksine yayılması ihtimali daha yüksektir.¹⁶ Bu da HHE sendromunda tek taraflı tutulumuna sebep olan mekanizmalardan biri olabilir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Hastalığın erken döneminde tedavi temel olarak destekleyicidir. Antiepileptik ilaçların amacı nöbetin devamını önlemektir.^{1,3} Erken dönemde anti-ödem tedavi ve NMDA tipi glutamat reseptör antagonistlerinin kullanımının nöronal hasarı önlemede etkili olabileceği öne sürülmüştür.²² Hemisferik ödeme bağlı herniasyon ve ölüm ile sonuçlanan vakalar da mevcuttur.^{22,23} Akut dönemde serebral ödemle ilişkili intrakranial hipertansiyonun tedavisinde dekompresif hemikraniyektomi bildirilmiştir.^{8,24}

Aylar, yıllar boyunca süren nöbetsiz dönemin ardından hastaların 2/3'ünde çoğunlukla da ilaçlara dirençli olan epilepsi gelişir.¹ Dirençli epilepsi saptanan olgularda hemisferektomi, korpus kallozotomi gibi epilepsi cerrahisi yöntemleri uygulanabilmektedir.¹⁹ Kim ve arkadaşlarının¹⁹ 2008 yılında *Neurology* dergisinde yayınlanan çalışmasında 26 HHE sendromu tanılı hastada epilepsi cerrahisi sonuçları incelenmiştir. Hastalar temporal lob epilepsisi (n:12) veya neokortikal/multifokal epilepsi (n:14) olarak iki gruba ayrılmıştır. Anterior temporal lobektomi uygulanan temporal lob epilepsili tüm hastalar nöbetsiz kalırken, diğer grupta çeşitli cerrahi işlemlerle sadece 4 hasta nöbetsiz kalmıştır. Yazarlar tek epileptojenik bölgenin meziyal temporal lob olduğu hastalarda nöroradyolojik incelemede ek anormalliklerin varlığına bakılmaksızın cerrahi tedavinin yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁹

Motor defisitlerin prognozuna bakıldığında farklı klinik seyir izlenir, çoğu hastada persistan hemipleji mevcuttur.⁴ Hastalığın akut ve kronik dönemlerinde motor fonksiyonları en üst düzeye çıkartmak için fizik ve iş/uğraşı terapileri yararlı olabilir. Uzun dönem kognitif

sonuçları üzerine yeterli çalışma yoktur, erken tanımlamalara göre de entelektüel engellilik sık bir bulgudur. Hemikonvülsiyon hemipleji epilepsi sendromu olan 13-50 yaş arasında beş hastanın zeka, sözel hafıza ve görsel hafızasının değerlendirildiği bir çalışmada sol serebral hemisferin etkilenmesinin etkilenen hemisferle kısıtlı olmayan diffüz nörofizyolojik disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Ancak hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.²⁵

SONUÇ

Hemikonvülsiyon hemipleji epilepsi sendromu çocukluk çağında yaşamı tehdit edebilen nadir bir hastalıktır. Nöbetlerin doğru ve uygun tedavisi ile sıklığı tüm dünyada azalmıştır. Patofizyolojisinin daha iyi aydınlatılması ve erken tedavi ile uzun dönem sekel ve engelliliğin önüne geçilmesi hastalığın gelecek perspektiflerini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tenney JR, Schapiro MB. Child Neurology: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2012;79(1):e1-4.
2. Sethi NK. Child neurology: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2012;79(24):2367-8.
3. Albakaye M, Belaïdi H, Lahjouji F, Errguig L, Kuate C, Maiga Y, et al. Clinical aspects, neuroimaging, and electroencephalography of 35 cases of hemiconvulsion-hemiplegia syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018;80:184-90.
4. Gastaut H, Poirier F, Payan H, Salamon G, Toga M, Vigououx M. H. H. E. Syndrome Hemiconvulsions, Hemiplegia, Epilepsy. *Epilepsia*. 1959;1(1-5):418-47.
5. Aicardi J, Amsili J, Chevrie JJ. Acute Hemiplegia in Infancy and Childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1969;11(2):162-73.
6. Van Toorn R, Van Rensburg PJ, Solomons R, Ndondo AP, Schoeman JF. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: Insights from a retrospective case series. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(2):142-8.
7. Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, Delanoë C, Elmaleh-Bergés M, Gressens P, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Current understandings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):413-21.

8. Berhouma M, Chekili R, Brini I, Kchir N, Jemel H, Bousnina S, et al. Decompressive hemicraniectomy in a space-occupying presentation of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(10):914–7.
9. Kimura M, Tasaka M, Sejima H, Takusa Y, Ichiyama T, Yamaguchi S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and elevated interleukin-6: Case report. *J Child Neurol*. 2003;17(9):705–7.
10. Franzoni E, Garone C, Marchiani V, Brunetto D, Tonon C, Lodi R, et al. A new case of idiopathic hemiplegia hemiconvulsion syndrome. *Neurol Sci*. 2010;31(6):799–805.
11. Salih MAM, Kabiraj M, Al-Jarallah AS, El Desouki M, Othman S, Palkar VA. Hemiconvulsion-hemiplegia. Epilepsy syndrome: A clinical, electroencephalographic and neuroradiological study. *Child's Nerv Syst*. 1997;13(5):257–63.
12. Toldo I, Calderone M, Boniver C, Dravet C, Guerrini R, Laverda AM. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Early magnetic resonance imaging findings and neuroradiological follow-up. *Brain Dev*. 2007;29(2):109–11.
13. Kawada JI, Kimura H, Yoshikawa T, Ihira M, Okumura A, Morishima T, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and primary human herpesvirus 7 infection. *Brain Dev*. 2004;26(6):412–4.
14. Mondal RK, Chakravorty D, Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency. *Indian J Pediatr*. 2006;73(2):157–9.
15. Scantlebury MH, David M, Carmant L. Association between factor V Leiden mutation and the hemiconvulsion, hemiplegia, and epilepsy syndrome: Report of two cases. *J Child Neurol*. 2003;17(9):713–7.
16. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):99–108.
17. Lee C, Born M, Salomons GS, Jakobs C, Woelfle J. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome as a presenting feature of L-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Child Neurol*. 2006;21(6):538–40.
18. Bahi-Buisson N, Kossorotoff M, Barnerias C, Boddaert N, Bourgeois M, Dulac O, et al. Atypical case of hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy syndrome revealing contralateral focal cortical dysplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2007;47(12):830–4.
19. Kim DW, Kim KK, Chu K, Chung CK, Lee SK. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2116–22.
20. Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, Tohyama J, Adachi Y. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation. *Pediatr Neurol*. 2011;45(3):193–6.
21. Wakamoto H, Ohta M, Nakano N. Hypercytokinemia in hemiconvulsions-hemiplegia syndrome associated with dual infection with varicella zoster and Epstein-Barr viruses. *Neuropediatrics*. 2002;33(5):262–5.
22. Auvin S, Devisme L, Maurage CA, Soto-Ares G, Cuisset JM, Leclerc F, et al. Neuropathological and MRI findings in an acute presentation of hemiconvulsion-hemiplegia: A report with pathophysiological implications. *Seizure*. 2007;16(4):371–6.
23. Jayakody H, Joshi C. Fatal outcome in hemiconvulsion-hemiplegia syndrome. *J Child Neurol*. 2014;29(3):406–11.
24. Beier AD, Jannotta GE, Sandler ED, Abram HS, Sheth RD, Aldana PR. Survival following decompressive hemicraniectomy for hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;18(3):344–9.
25. Mirsattari SM, Wilde NJ, Pigott SE. Long-term cognitive outcome of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome affecting the left cerebral hemisphere. *Epilepsy Behav*. 2008;13(4):678–80.

BÖLÜM 165

DRAVET SENDROMU

Hamit ACER¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

GİRİŞ

Dravet Sendromu (DS) ilk olarak 1978'de Charlotte Dravet tarafından ağır miyoklonik bebeklik epilepsisi olarak tanımlandı ve daha sonra 1989'da Dravet Sendromu olarak yeniden adlandırıldı.¹ Bebeklik döneminin ağır miyoklonik epilepsisi olarak da bilinen DS, pleomorfik nöbet aktivitesi, bilişsel gerileme, motor ve davranışsal anormallikler ile ilişkili nadir görülen erken çocukluk dönemi inatçı epileptik ensefalopatilerinden biridir.¹

Epidemiyoloji

İnsidansı 1/15000-1/40000 olarak bildirilmektedir.¹⁻³ Erkeklerde 2:1 oranında daha sık görülmektedir. Ailede epilepsi veya febril nöbet öyküsü sıktır ve bu oran %25 ile %71 arasında değişmektedir.³ Yaşamın ilk yılında nöbet geçiren 471 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, bunların %3'ünde DS olduğunu göstermiştir.⁴ Başka bir çalışma, bebeklik döneminde nöbet başlangıcı olanlar arasında hastaların %7'sinde DS olduğunu göstermiştir.⁵

Tanı-Ayırıcı Tanı:

DS klinik olarak teşhis edilir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligne (ILAE) göre zaman içinde aşağıdaki dokuz klinik özellik belirlenebilir.

1. Ailede epilepsi veya ateşli nöbet öyküsü,
2. Nöbetler başlamadan önce normal gelişim,
3. Bir yaşından önce nöbet,
4. EEG'de jeneralize diken ve çoklu diken-yavaş dalga aktivitesi,
5. Pleomorfik epilepsi (miyoklonik, fokal, klonik, absans ve jeneralize nöbet),
6. Fokal anormallik veya erken fotosensitivite,
7. 24 aydan sonra gelişen psikomotor gerilik,
8. Artan vücut ısı ile nöbetlerin tetiklenmesi,
9. Psikomotor yavaşlamanın başlamasından sonra ataksi, piramidal bulgular veya interiktal miyoklonus⁶

Kuzey Amerika uzlaş paneline kılavuzuna göre; DS'dan şüphelenen vakalarda genetik test yapılmalıdır.⁶

Başlangıçta ateşli jeneralize ya da unilateral klonik nöbetlerin varlığı nedeniyle ateşli nöbetler ayırıcı tanıda önemlidir. DS'unda nöbetler daha erken yaşta görülür ve nöbet tipi klonik ve sıklıkla unilateraldir. Febril nöbetlerde ise jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) ön plandadır. DS'de genelde nöbetler daha uzun süreli, sık tekrarlama eğilimindedir. Yine DS'da fotosensitivitenin varlığı tanıyı kolaylaştırabilir.

¹ Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dr_hamitacer@hotmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nöroloji BD., skumandas@hotmail.com

çocuklarda, çoğu merkez geleneksel bir ketojenik diyet kullanır, ancak modifiye Atkins veya düşük glisemik indeks seçenekleri daha lezzetli olabilir ve daha büyük çocuklarda ve gençlerde daha iyi tolere edilebilir.²² Bu diyet, bir diyetisyen tarafından sıkı bir şekilde uyulmasını ve dikkatli bir şekilde denetlenmesini gerektirir. Yan etkileri bulantı, kusma, kabızlık, böbrek taşı hastalığı ve hiperlipidemidir.²²

DS'de vagal sinir stimülasyonu ile ilgili nispeten küçük birkaç retrospektif vaka serisi rapor edilmiştir sekiz hastanın rapor edildiği bir vaka serisinde etkinlik oranı 12 ay sonunda %31 olarak bulunmuştur²³. Tipik olarak ketojenik diyetten elde edilen başarıya göre daha yüküktür.

Kuzey Amerika Konsensus birliği önerisine göre cerrahi tedavi; DS hastalarda temporal lobektomi dahil rezektif cerrahinin rolü olmadığı konusunda fikir birliği vardır. Birinci ve ikinci basamak ajanların başarısızlığından sonra ilaca dirençli düşme (drop) nöbetleri olan hastada korpus kallozotominin düşünebileceği konusunda orta düzey fikir birliği olmasına rağmen faydası belirsizdir.¹⁹

Prognoz: Prognoz yüz güldürücü değildir. Nöbetler çoğu zaman tam kontrol edilemez. %50'si ağır olmak üzere tüm olgularda kognitif fonksiyon bozuklukları vardır.³ Okula başlamadan önce kapsamlı bir değerlendirme gerekmektedir. Yine kontrollerde sık görülen yürüme bozuklukları, hiperaktivite ve konuşma problemleri ayrıntılı değerlendirilmelidir. DS hastalarda yüksek bir SUDEP oranı vardır; bir çalışmada bu oran binde 9.3 olarak bildirilmiştir. Bu oran ilaca dirençli epilepsili erişkinlerde görülen orana benzerdir.¹⁹

KAYNAKALAR

1. Anwar A, Saleem S, Patel U.K., ve ark. Dravet Syndrome: An Overview. 2019 Jun 26;11(6):5006
2. Charlotte Dravet, Michelle Bureau, Hirokazu Oguni, ve ark. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005;95:71-102.
3. Çokar AÖ. Süt çocuğu ağır myoklonik epilepsisi(Dravet Sendromu).Bora İH, Yeni SN, Gürses C, editörler. *Epilepsi*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. p.297-301.
4. Caraballo R, Cersosimo R, Galicchio S ve ark. Epilepsies during the first year of life. *Rev Neurol*. 1997;25:1521-1524.
5. Dalla Bernardina B, Colamaria V, Capovilla G ve ark.. Nosological classification of epilepsies in the first three years of life. *Prog Clin Biol Res*. 1983;124:165-183.
6. Wirrell EC, Laux L, Donner E, ve ark. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. *Pediatr Neurol*. 2017;68:18-34.
7. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatric neurology*. 2012;47:317-323.
8. Stephani U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome.*Epilepsia*. 2006;47:53-55.
9. Filippini M, Boni A, Dazzani G, Guerra A, ve ark. Neuropsychological findings: myoclonic astatic epilepsy (MAE) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS) *Epilepsia*. 2006;47:56-59.
10. Hahn A, Pistohl J, Neubauer BA, ve ark. Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: symptomatology and long-term prognosis. *Neuropediatrics*. 2001;32:1-8.
11. Gencpinar P, Dunder NO, Tekgul H. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical evaluation according to the EEG patterns. *Epilepsy Behav*. 2016;61:107-111.
12. Esterhuizen AI, Mefford HC, Ramesar RS, ve ark. Dravet syndrome in South African infants: tools for an early diagnosis. *Seizure*. 2018;62:99-105.
13. Charlotte Dravet. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 52(Suppl. 2):3-9, 2011.
14. Bureau M, Bernardina BD. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52 (Suppl.2): 13-23, 2011
15. Dravet C, Bureau M, Guerrini R, ve ark. Severe myoclonic epilepsy in infants. Roger j, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P. Editörler. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2. Baskı. London: John libbey Eurotext,1992;75-88.
16. Guerrini R, Striano P, Catarino C, ve ark. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2011 Apr; 52 Suppl 2:30-4
17. Striano P, Mancardi MM, Biancheri R, ve ark. (2007)

- Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia* 48: 1092– 1096.
18. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, ve ark Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*, 58(11):1807-1816,2017
 19. Wirrell EC, Laux L, Donner E, ve ark. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric Neurology* 68 (2017) 18-34.
 20. Devinsky O, Cross JH, Laux L, ve ark. Trial of Cannabidiol for Drug-Reistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Eng J Med* 2017 May 25;376 (21):2011-2020
 21. Lagae L, sullivan J, Knupp K, ve ark Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*,2019 Dec21;394(10216):2243-2254.
 22. Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure*.2020 Oct;81:36-42.
 23. Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, ve ark. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Jan; 15(1):8-14.

BÖLÜM 166

DOOSE SENDROMU (MİYOKLONİK-ASTATİK EPİLEPSİ)

Duygu GÜNER ÖZCANYÜZ¹
Faruk İNCECİK²

GİRİŞ

Dooose sendromu, çocukluk çağında miyoklonik ve/veya astatik nöbetlerle karakterize epileptik ensefalopatidir. İlk kez 1970 yılında Dr. Hermann Dooose tarafından ‘santra ensefalik miyoklonik-astatik petit mal’ olarak tanımlanmış olup, miyoklonik astatik epilepsi (MAE) olarak da bilinmektedir.¹ Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (İLAE) tarafından 1989 yılında MAE, semptomatik jeneralize epilepsilerden biri olarak kabul edildi ve tanısı için kriterler belirlendi (Tablo 1).² İLAE 2010’da yaptığı yeni bir revizyon ile MAE’yi “miyoklonik-atonik nöbetlerle epilepsi” olarak yeniden adlandırdı, nöbetlerin yol açtığı kognisyon bozukluğu ile Landau Kleffner Sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu (LGS) ile birlikte çocukluk başlangıçlı “epileptik ensefalopatilerden” biri olarak sınıflandırdı.³ Sınıflandırma değişmiş olsa da, yeni sınıflandırma ile tanımlar değişmemiştir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir genetik çalışma, MAE’nin operasyonel tanımlarını «dar» veya «geniş» olarak ifade etti. Mullen ve ark., 2011 yılında dar grup; miyoklonik veya miyoklonik-atonik nöbetlerin en az biriyle 1 ile 5 yıl arasında

başlangıç olarak tanımlanırken, geniş grubu; 7 aydan 6 yıla kadar başlangıç yaşıyla, miyoklonik, atonik veya miyoklonik-atonik nöbetlerle karakterize etmiştir.⁴

Tablo 1: İLAE (1989) tarafından tanımlanan Dooose sendromu²

Nöbet başlangıcına kadar normal gelişim Nöbeti açıklayacak organik veya bilinen bir neden saptanmaması
Miyoklonik-astatik nöbetlerin başlangıcı 7 ay ile 6 yıl arasında
Erkeklerin kadınlara oran 2:1, yaşamın ilk yılı hariç (1:1)
Genellikle herediter bir yatkınlık
Nöbet türleri: miyoklonik, astatik, miyoklonik-astatik, atonik, tonik,klonik, jeneralize tonik-klonik
Status epileptikus sıklık
Elektroensefalogram başlangıçta normaldir (veya zemin ritmi teta), daha sonra jeneralize çoklu diken dalga veya epileptiform dalga saptanır.
Dravet Sendromu, Lennox-Gastaut sendromu veya bening miyoklonik epilepsi ile uyumlu değildir.

İLAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

¹ Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., duygu-guner@hotmail.com

² Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., fincecik@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Dooze H, Gerken H, Leonhardt R, Vozke E, Volz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigations Neuropediatric. 1970;2:59-78
2. 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.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-685.
4. Mullen SA, Marini C, Suls A, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*. 2011;68:1152-1155.
5. Nickels K, Eric H. Kossoff, Eschbach K, Joshi C. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Dooze syndrome): Clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort *Epilepsia*. 2020;00:1-8.
6. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru MF, Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*. 1999;36:15-29.
7. Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T, et al. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome. *Brain Dev*. 2001; 23:757-764.
8. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48:1703-1707.
9. Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:1303-1313.
10. Kelley SA, Kossoff EH. Dooze syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:988-993.
11. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K, Ogino T, Oka M, Ito M. Diagnostic issues and treatment of cryptogenic or symptomatic generalized epilepsies. *Epilepsy Res*. 2006;70:132-140.
12. Dulac O, N'Guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1993;34(Suppl. 7):S7-S17.
13. Nabbout R, Kozlovski A, Gennaro E, et al. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003;56:127-133.
14. Dooze H, Waltz S. Photosensitivity-genetics and clinical significance. *Neuropediatrics*. 1993;24:249-255.
15. Waltz S, Christen HJ, Dooze H. The different patterns of the photoparoxysmal response-a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;83:138-145.
16. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558-1568
17. Stephani U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Dooze syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2006;47:53-55.
18. Moeller F, Groening K, Moehring J, et al. EEG-fMRI in myoclonic astatic epilepsy (Dooze syndrome) *Neurology*. 2014;82:1508-1513.
19. Millichap JJ, Koh S, Laux LC, Nordli DR. Child Neurology: A Case-Based Approach. Dravet syndrome. *Neurology*. 2009;73:e59-e62.
20. McTague A, Cross JH. Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs*. 2013;27:175-84.
21. Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Dooze syndrome. *Epilepsia*. 2017;58:657-662.
22. Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosia R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalized epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure*. 2006;15:214-218.
23. Caraballo RH, Cerosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobar N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disorder*. 2006;8:151-155.
24. Buoni S, Mariottini A, Pieri S, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev*. 2004;26:158-163.
25. Carvill G, McMahon J, Schneider A, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Am J Hum Genet*. 2015;96:808-815.

BÖLÜM 167

NON-PROGRESİF HASTALIKLARDA MİYOKLONİK ENSEFALOPATİ

Elif Perihan ÖNCEL¹
Taner SEZER²

GİRİŞ

Epilepsi sendromları, yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere süt çocukluğu ve diğer çocukluk döneminde görülmektedir ve sendroma özgü klinik semptomları, başlangıç yaşı, spesifik nöbet tipleri, elektrofizyolojik incelemeleri ve radyolojik görüntülemeleri ile tanımlanarak sınıflandırılmaktadır. Nöbet tiplerini ve epilepsileri sınıflandırmak, altta yatan etiyolojinin saptanabilmesi, etkin ilaçların seçilerek hızlı bir şekilde uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi, nöbetleri kötüleştirebilecek ilaçlardan kaçınılması açısından büyük önem arz etmektedir. The International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından, 2017 yılında nöbet tipleri yeniden tanımlanmış ve epilepsi sınıflaması güncellenmiştir.¹ Bu sınıflamalar sayesinde tanı süreçlerindeki zorlukların ve disiplinler arası farklı tedavi yaklaşımlarının önlenmesi amaçlanmaktadır.

Miyokloni, ani başlangıçlı, kısa (< 100 msn) süreli, tek veya birden fazla değişken kas grubu ya da gruplarının (aksiyel kaslarda, proksimal-distal ekstremitelerde) istemsiz hareketleridir. Uyku sırasında, çocuğu uykudan uyandırabilecek kadar sarsıcı şekilde ortaya

çıkabilen, sıklıkla ailesel olma eğilimi gösteren, iyi seyirli nonepileptik miyoklonilerden (hipnik jerk/ uyku miyoklonisi) ayırt edilmesi güç olabilmekte ve elektroensefalografi (EEG) ile ayırıcı tanıya gidilmesi gerekebilmektedir. Miyoklonik nöbetler ise uyanıklık sırasında da ortaya çıkabilir ve altta yatan etiyolojiye bağlı olarak iyi seyirli olabileceği gibi tedaviye dirençli miyoklonik epilepsilerin bir parçası olarak da görülebilir. Preterm doğan bebeklerde, hipoksik iskemik ensefalopatilerde (HİE), doğumsal metabolik hastalıklarda ve erken başlangıçlı gelişimsel epileptik ensefalopatilerde daha ön planda görülen nöbet tipidir.² Yenidoğan döneminden itibaren erken çocukluk döneminde de görülebilen miyoklonik epileptik nöbetlerin tanınması, nöbet başlangıç yaşının küçük olması, benign paroksizmal olayların da bu yaş grubunda daha sık görülmesi nedeniyle daha zor olabilmektedir. Bu nedenle ILAE tarafından nöbet tipleri, epilepsiler ve epilepsi sendromları detaylı şekilde sınıflandırılmış, miyoklonik nöbetlerle seyreden epilepsi sendromları da bu sınıflamada yerini almıştır.^{3,4}

İnfanıl başlangıçlı epilepsi sendromları, iyi seyirli, kendini sınırlayıcı olabileceği gibi ciddi ensefalopatinin eşlik ettiği sendromlar şeklin-

¹ Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, peri_elif@hotmail.com

² Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, mdtanersezer@yahoo.com

Non-progresif miyoklonik ensefalopatilerin büyük çoğunluğunda, başlangıçtan itibaren ilerleyici olmayan gelişimsel anomaliler görülmektedir ancak epilepsinin başlama yaşı, nöbetlerin sıklığı, antiepileptik ilaçlara yanıt ve tedavi kontrolü gibi nedenlere bağlı olarak, her ne kadar altta yatan hastalık ilerleyici olmasa da, zaman içerisinde bu hastalarda gelişimsel gerileme söz konusu olabilir. İlk iki grupta, başlangıçtan itibaren ciddi nörolojik bozukluklar eşlik ederken, üçüncü grupta başlangıçta nöropsikiyatrik bulgular hafif olup, günler ve haftalar içerisinde hareket bozukluklarının da görülebildiği kötüye gidiş ortaya çıkabilmektedir.^{9,11}

LABORATUVAR

Nöbet etiyolojisi açısından tüm hastalara tam kan sayımı, temel biyokimyasal testler (Tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyleri, folik asit, kreatinin kinaz (CK), homosistein, biotinidaz, laktat vb.) yapılmalı, dismorfik bulguları olan hastalarda karyotip ve genetik testlerin planlanması, gerekirse doğumsal metabolik hastalıklarla ilgili incelemelerin yapılması gerekmektedir.

NÖROGÖRÜNTÜLEME

Nörogörüntüleme her hastada mutlaka yapılmalıdır. Genetik nedenli olgularda beyin MRG genellikle normal saptanabilir. Bazı kromozomal anomaliler, korteksin gelişimsel ve yapısal malformasyonları ile birliktelik gösterebilir. Yapısal veya kazanılmış beyin anomalileri ile geçirilmiş perinatal anoksik olaylara bağlı bazı bulgular ise görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir.

TEDAVİ-PROGNOZ

Nöbetler sıklıkla AEİ'lere dirençlidir ve genetik sendromlar ile altta yatan metabolik hastalığa uygun medikal tedaviler seçilmelidir. Ketojenik diyet ve düşük glisemik indeksli diyetler de

nöbet kontrolünün sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Miyoklonik status epileptikus tamamen düzelebileceği gibi günlerce hatta aylarca sürebilir. Miyoklonik status epileptikus sıklıkla benzodiazepinlere dirençlidir ve ölüm ile sonlanabilecek hayatı tehdit edici durumlar ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda bilişsel bozukluklar görülür.⁹

AYIRICI TANI

Miyokloni, farklı epilepsi türlerinde görülebilen, klinikle ayırımı her zaman kolay olmayan, bazen benign karakterli iken bazı hastalarda ilerleyici ve kötü gidişli epilepsi sendromları ile birliktelik gösterebilen nöbet tipidir. Non-progresif miyoklonik epilepsilerin erken miyoklonik epilepsi, süt çocukluğunun miyoklonik epilepsisi, süt çocukluğu döneminin malign migratuar parsiyel nöbetleri, Dravet sendromu, progresif miyoklonik epilepsi ve hipereksepleksiya gibi diğer nedenlerle ayırıcı tanısının yapılarak uygun ilaçların seçilmesi, hedefe yönelik tedavi yönetimi, hastalığın prognozunun belirlenmesi ve ileri genetik danışmanlık verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.^{3,9,11}

KAYNAKLAR

1. Scheffer I.E, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58 (4): 521-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
2. Pressler R.M, Cilio M.R, Mizrahi E.M et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021; 62: 615-628. doi:10.1111/epi.16815.
3. Berg A.T, Berkovic S.F, Brodie M.J et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr; 51 (4): 676-85. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26.
4. Varnado S, Price D. Basics of modern epilepsy classification and terminology. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2020; 50:100891. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100891>
5. Scheffer I.E, Liao J. Deciphering the concepts behind

- “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Jan; 24:11-14. doi:10.1016/j.ejpn.2019.12.023 Epub 2019 Dec 31.
6. Budisteanu M, Jurca C, Papuc S.M et al. Treatment of Epilepsy Associated with Common Chromosomal Developmental Diseases. *Open Life Sci*. 2020; 15:21-29. <https://doi.org/10.1515/biol-2020-0003>.
 7. Pavone P, Corsello G, Ruggieri M, Marino S, Marino S, Falsaperla R. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44:54. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0491-z>.
 8. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/menpd-overview.html>
 9. Swainman's Pediatric Neurology: Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, United State: Elsevier-Health Sciences Division; 2017. p557-563.
 10. Maurizio Elia. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: an update. *Epilepsia*. 2009 May; 50 Suppl 5:41-4. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02119.x.
 11. Phillip L. Pearl. *Epilepsy Syndromes in Childhood*. Continuum (Minneapolis, Minn). 2018 Feb; 24 (1, Child Neurology): 186-209. doi: 10.1212/CON.0000000000000568.
 12. <https://rarediseases.org/rare-diseases/pallister-killian-mosaic-syndrome/>
 13. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/ring-chromosome-14-syndrome/>
 14. <https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/chromosomal-abnormalities-overview.html>
 15. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/ring-chromosome-20-syndrome/>
 16. Jacque P.K., Mellos N., Sur M. Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nature reviews neuroscience* 19, 368- 382 (2018). doi: <https://doi.org/10.1038/s4158-018-0006-3>.
 17. Operto F.F., Mazza R., Pastorino G.M.G. Epilepsy and genetic in Rett syndrome: A review. *Brain and Behavior/ Volume 9, Issue 5/ e01250*. doi:<https://doi.org/10.1002/brb3.1250>.

BÖLÜM 168

LANDAU-KLEFFNER SENDROMU

Rıdvan AKIN¹
Hamit ÖZYÜREK²

GİRİŞ

Landau-Kleffner Sendromu (LKS), çocukluk çağıının nadir görülen bir epileptiform bozukluğudur. İlk kez William Landau ve Frank Kleffner tarafından 1957 yılında öncesinde dil gelişimleri normal olup afazi gelişen, klinik nöbetin de eşlik ettiği ve elektroensefalografide (EEG) temporal bölgelerde epileptiform aktivitesi olan çocuklarda tanımlandı.¹ Edinsel dil bozuklukları ve EEG’de genellikle temporal veya temporoparietal yerleşimli çoklu diken, yavaş diken dalga varlığı karakteristik özellikleridir. EEG bozukluklarına rağmen hastaların tümünde epileptik nöbet gözlenmez ve LKS tanısı için de gerekli bir kriter değildir. Erkek çocuklarda kızların yaklaşık 2 katı daha sık görülmektedir. Prevelansı tam bilinmemekle beraber 350.000 çocukta bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Japonya da yapılan bir çalışmada da 5-14 yaş arası çocuklarda 1/1.000.000 olarak rapor edilmiştir.^{2,3}

Klinik Bulgular

En belirgin klinik özelliği, dil ve sosyal gelişimi normal olan çocuklarda dil alanında regresyon görülmesidir. Bununla birlikte vakaların yaklaşık %15’inde LKS bulguları öncesinde gelişim-

sel konuşma bozuklukları olduğu da bildirilmiştir.⁴ Başlangıç yaşı 2-8, pik yaptığı aralık ise 5-7 yaştır. Nadiren 18-22 ay gibi erken, 13-14 yaş gibi de geç başlangıç gösteren vakalar bildirilmiştir.^{2,5-7} Öncelikle alıcı (reseptif) dilde bir kayıp bunun sonucunda da ifade edici (ekspresif) dilde bozulma ortaya çıkmakta ve hasta konuşmasını kaybedebilmektedir. Hastaların yaklaşık %11’inde alıcı dil problemi olmaksızın sadece ifade edici dil alanında bozukluk olmaktadır. Hastalarda konuşma bozukluğunun ilk bulgusu olarak sözel (konuşma sesi) ve nadiren de sözel olmayan uyarılara karşı işitsel tepkisizlik olmaktadır. Çocuklar yüksek sesle bile olsa ebeveynlerinin sözel uyarılarına tepki veremezler. Tanıdık bir zil veya telefon sesi gibi sözel olmayan uyarıları da tepki veremeyecek kadar şiddetli hale de gelebilir.^{4,8,9} Dolayısıyla bu hastalarda öncelikle işitme kaybından şüphelenilmektedir. İfade edici dilde bozulma subakut başlangıç gösterir ve hastalarda fonolojik parafazi ve artikülasyon bozukluğuna bağlı farklı dilsel bozukluklar gözlenir. Olguların bazılarında dil bozukluğu ilerleyici bir seyir göstererek çocuklar tamamen sessiz hale gelir ve kendisini anlamsız ses ve mimiklerle ifade etmeye çalışır. Bu aktif regresyon dönemi haf-

¹ Prof. Dr., Lösante Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, ridvanakin@yahoo.com

² Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, hozyurekibu@hotmail.com

olmaktadır. Tam bir iyileşme çok az çocukta görülmektedir. İyi prognoz gösteren çocuklarda konuşma dili hastanın yaşına uygun ortalamalar içinde normale dönerken kısa dönem hafızada çok hafif bir bozukluk kalabilmektedir. Orta dereceli prognoz gösteren çocuklarda ise dil becerisinde farklı derecelerde zorluklar kalmaktadır. Kötü prognoz gösteren çocuklarda ise konuşma dilinde hiçbir düzelme olmamaktadır.^{13,26}

KAYNAKLAR

1. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7:523-530.
2. Tuft M, Arva M, Bjornvold M, Wilson JA, Nakken KO. Landau-Kleffner syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2015;135(22):2061-2064.
3. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome. *Brain Dev*. 2014;36(4):284-286.
4. Clark M, Holmes H, Ngoh A, Siyani V, Wilson G. Overview of Landau-Kleffner syndrome: early treatment, tailored education and therapy improve outcome. *Paediatrics and Child Health* 2021;31(5):207-219.
5. Caraballo RH, Crejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: A study of 29 patients. *Seizure* 2014;23(2):98-104.
6. Fandino M, Connolly M, Usher L, Palm S, Kozak FK. Landau-Kleffner syndrome: A rare auditory processing disorder series of cases and review of the literature. *International J Pediatr Otorhinolaryngology* 2011;75(1):33-38.
7. Chen WX, Yang SD, Gao YY, Ning SY, Peng BW, Zhang YN. **Landau Kleffner Syndrome: An Unusual Case With Progressive Ataxia Prior To Language Regression And Autistic-Like Behaviors.** *Neuropsychiatry* 2019;9(1):2077-2085.
8. Denes G. Acquired epileptiform aphasia or Landau-Kleffner Syndrome: Clinical and Linguistic Aspects. In B. Stenner (Ed.). *Handbook of the Neuroscience of Language* 2008 (pp 361-366), Boston MA: Academic Press
9. Mikati MA, Kurdi RM, Shamseddine AN. Landau Kleffner Syndrome. In Whitaker H. *Concise Encyclopedia of Brain and Language* 2009 (pp 259-263), Amsterdam, Elsevier Ltd.
10. Stefanatos GA, Kinsbourne M, Wasserstein J. Acquired epileptiform aphasia: A dimensional view of Landau-Kleffner syndrome and the relation to regressive autistic spectrum disorders. *Child Neuropsychology* 2002;8(3):195-228.
11. Yang X, Qian P, Xu X, Liu X, Wu X, Zhang Y, et al. GRIN2A mutations in epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Brain Dev*. 2018;40(3):205-210.
12. Takeoka M, Riviello JJ, Duffy FH, Kim F, Kennedy DN, Makris N, et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. *Neurology* 2004;63(7):1289-1292.
13. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs*. 2005;7(6):377-389.
14. Hughes J. A review of the relationship between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy Behav* 2011;20(2):247-253.
15. Mikati MA, Saab R. Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2000;41(7):880-886.
16. Smith MC, Spitz MC. Treatment strategies in Landau-Kleffner syndrome and paraictal psychiatric and cognitive disturbances. *Epilepsy Behav* 2002;3(5S):24-29.
17. Holmes GL, Riviello Jr JJ. Treatment of childhood idiopathic language deterioration with valproate. *Epilepsy Behav* 2001;2(39):272-276.
18. Verhelst H, Boon P, Buyse G, Ceulemans B, D'Hooghe M, Meirleir LD, et al. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature. *Seizure* 2005;14(6):412-421.
19. Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 7:55-58.
20. Mikati MA, Saab R, Fayad MN, Choueiri. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2002;26(49):298-300.
21. Cross JH, Neville BGR. The surgical treatment of Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 7):63-67.
22. Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain*. 1999;122 (Pt 3):561-566.
23. Downes M, Greenaway R, Clark M, Cross JH, Jolleff N, Harkness W, et al. Outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression. *Epilepsia* 2015;56(11):1760-1766.
24. Park YD. The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):286-290.
25. Duran MHC, Guimaraes CA, Mediros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: Long-term follow-up. *Brain Dev* 2009;31(1):58-63.
26. Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Vatti G. Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev*. 1999;21(2):90-98.

UYKUDA ELEKTRİKSEL STATUS EPİLEPTİKUS

Fatma HANCI¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

GİRİŞ VE TARİHÇE

Uykuda elektriksel status epileptikus (ESES) çocukluk çağı başlangıçlı epileptik ensefalopatilerdendir. Çeşitli nöbet tiplerine sahip epilepsi, bilişsel gerilik ve elektroensefalografi(EEG)'de non-REM uyku süresince devamlı diken dalga aktivitesi ile karakterizedir.¹ 1971 yılında Tassinari ve ark. 6 hastada “uykuyla indüklenen sub-klinik elektriksel status epileptikus” olarak adlandırılan ayırt edici bir EEG paterni tanımladılar. 1977’de Tassinari ve ark. 11 ek hasta daha bildirdi.^{2,3} Bu çalışmanın sonuçları ile birlikte yavaş uyku sırasında Status Epilepticus ile ilişkili Ensefalopati ya da ESES terimi önerildi. ESES terminolojisi spesifik elektroensefalografik paterni tanımlar. Kellerman 1978’de, edinilmiş epileptik afazi veya Landa-u-Kleffner sendromu (LKS) ile yavaş uyku sırasında ani dalga deşarjlarının aşırı aktivasyonu arasında bağlantı kuran ilk kişiydi. Landau ve Kleffner (1957), serebral persistant epileptik aktivitelerin konuşma ile ilgili olabileceğini ileri sürdü. Bu varsayım, Patry ve ark.(1971) tarafından subklinik uyku kaynaklı biyoelektrik status epileptikuslu 6 hastanın 4’ünde konuşma ile ilgili tam eksiklik ya da ciddi gerilik olan

raporları ile desteklendi. Ancak Tassinari ve ark(1977)’nın vakalarında konuşma bozukluğu ana klinik bulgu değildi, nöropsikiyatrik bulgular ve mental gerilik belirgin bulgularıydı. Uluslararası epilepsi ile savaş derneği (ILAE) tarafından, 1989 yılında tam klinik fenotipi tanımlayabilmek için daha açıklayıcı olması için yavaş uyku sırasında sürekli diken dalga aktivitesi (CSWS) terimi kullanıldı.^{4,5} 2000’li yılların başından itibaren ESES’in LKS’yi kapsadığı ve klinik bir varyantı ya da subtipi olduğu kabul edildi.⁶ ILAE 2006’da ESES ve LKS’yi iki ayrı sendrom olarak değerlendirmek için elimizdeki güncel kanıtların yetersiz olduğunu kabul etmiştir.⁷ ILAE 2006’da ESES ve LKS’yi iki ayrı sendrom olarak değerlendirmek için elimizdeki güncel kanıtların yetersiz olduğunu kabul etmiştir.⁷ 2010 ILAE raporunda LKS ve ESES/CSWS çocukluk çağının epileptik sendromları olarak tanımlanmış.⁸ 2021 raporunda ise LKS ve atipik benign parsiyel epilepsi(psödo LGS-Lennox-Gestaut sendromu) ile ESES/CSWS çocukluk çağı başlangıçlı gelişimsel ve epileptik ensefalopati grubunun alt tipi olan uykuda aktive olan diken dalgalar ile birlikte gelişimsel ve/veya epileptik ensefalopatiler grubunda sınıflandırılmıştır(Şekil 1).⁹

¹ Uzm. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., Emekli Öğretim Üyesi, skumandas@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:40-3.
2. Rubboli G, Tassinari CA. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: an historical introduction. *Epileptic Disord*. 2019 Jun 1;21:3-4.
3. Tassinari CA, Daniele O, Gambarelli F, Bureau-Pailas M, Robaglia L, Cicirata F. (1977) Excessive 7-14-sec positive spikes during REM sleep in monozygotic non-epileptic twins with speech retardation. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977; 7:192-193.
4. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:13-7.
5. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. *ISRN Neurol*. 2014;2014:619079.
6. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(Suppl 2):94-102.
7. Engel Jr. J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-68
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
9. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Childhood: Position Paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions.
10. Samanta D, Al Khalili Y. Electrical Status Epilepticus In Sleep. 2020 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
11. Guerrini R, Genton P, Bureau M, et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998;51:504e12.
12. Sánchez Fernández I, Takeoka M, Tas E, et al. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentialized epileptiform activity. *Neurology*. 2012 May 29;78(22):1721-7.
13. Kelemen A, Barsi P, Gyorsok Z, Sarac J, Szucs A, Halasz P. Thalamic lesion and epilepsy with generalized seizures, ESES and spike-wave paroxysms: Report of three cases. *Seizure* 2006; 15:454e8.
14. Incorpora G, Pavone P, Smilari PG, Trifiletti R, Parano E. Late primary unilateral thalamic hemorrhage in infancy: Report of two cases. *Neuropediatrics* 1999;30:264e7.
15. Monteiro JP, Roulet-Perez E, Davidoff V, Deonna T. Primary neonatal thalamic haemorrhage and epilepsy with continuous spike-wave during sleep: A longitudinal follow-up of a possible significant relation. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5:41e7.
16. Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Children with ESES: Variability in the syndrome. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1):S248e58.
17. Guzzetta F, Battaglia D, Veredice C, et al. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia* 2005;46:889e900.
18. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, Dulac O, Van Bogaert P. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 7):68e72.
19. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2012 Dec;47(6):390-410.
20. Case reports. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna L, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow wave sleep. London: John Libbey; 1995. p. 169e210.
21. Coutelier M, Andries S, Ghariani S, et al. Neuroserpin mutation causes electrical status epilepticus of slow-wave sleep. *Neurology* 2008;71:64e6.
22. Verhoeven WM, Egger JI, Feenstra I, de Leeuw N. A de novo 3.57 Mb microdeletion in 8q12.3q13.2 in a patient with mild intellectual disability and epilepsy. *Eur J Med Genet* 2012;55:358e61.
23. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol* 2011;70:974e85.
24. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol*. 1998 Jan;18(1):46-50.
25. Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Children with ESES: variability in the syndrome. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S248-58.
26. Eksioglu Y, Tas E, Takeoka M, et al. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. American Academy of Neurology 61st Annual Meeting, Seattle, WA, April 25-May 2, 2009.
27. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber J, Dreifuss F, editors. Advances in epileptology. New York: Raven Press; 1989. p. 359e63.
28. Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery* 2009;64:328e37.
29. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008;49:146e55
30. Kelemen A, Barsi P, Gyorsok Z, Sarac J, Szucs A, Halasz P. Thalamic lesion and epilepsy with generalized seizures, ESES and spike-wave paroxysms: Report of three cases. *Seizure* 2006; 15:454e8.

31. Loddenkemper T, Sánchez Fernández I, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:154e64.
32. Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Children with ESES: Variability in the syndrome. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1):S248e58.
33. Bureau M. Outstanding cases of CSWS and LKS: Analysis of the data sheets provided by the participants. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna L, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 213e6.
34. Caraballo RH, Bongiorno L, Cersosimo R, Semprino M, Espeche A, Fejerman N. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus: A study of nine cases. *Epilepsia* 2008;49:1520e7.
35. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:50e60.
36. Scholtes FB, Hendriks MP, Renier WO. Cognitive deterioration and electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav* 2005;6:167e73.
37. Gardella E, Cantalupo G, Larsson PG, et al. EEG features in Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep. *Epileptic Disord*. 2019 Jun 1;21(S1):22-30.
38. Veggiotti P, Bova S, Granocchio E, Papalia G, Termine C, Lanzi G. Acquired epileptic frontal syndrome as long-term outcome in two children with CSWS. *Neurophysiol Clin*. 2001 Dec;31(6):387-97.
39. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshé SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev*. 2000 Aug;22(5):279-95.
40. Caraballo RH, Fortini S, Flesler S, Pasteris MC, Caramuta L, Portuondo E. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: unusual EEG patterns. *Seizure*. 2015 Feb;25:117-25.
41. Tassinari CA, Cantalupo G, Dalla Bernardina B, et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau-Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (5th ed). Bureau M, Genton P, Dravet C, et al. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2012: 255-75
42. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (4th Ed). Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. John Libbey Eurotext, 2005: 203-26.
43. Hirsch E, Maquet P, Metz-Lutz MN, et al. The eponym 'Landau-Kleffner syndrome' should not be restricted to childhood-acquired aphasia with epilepsy. In: Continuous spikes and waves during slow sleep. Beaumanoir A, Bureau T, Deonna T, Mira L, Tassinari CA. Oxford: John Libbey & Company Ltd., 1995: 57-62
44. Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, et al. Distribution of epileptiform discharges during nREM sleep in the CSWS syndrome: relationship with sigma and delta activities. *Epilepsy Res*. 2001 May;44(2-3):119-28.
45. Bölsterli BK, Gardella E, Pavlidis E, Wehrle FM, Tassinari CA, Huber R, Rubboli G. Remission of encephalopathy with status epilepticus (ESES) during sleep renormalizes regulation of slow wave sleep. *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1892-1901.
46. Cantalupo G, Pavlidis E, Beniczky S, Gardella E, Larsson P. Quantitative EEG analysis in Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep. *Epileptic Disord* 2019; 21: 31-40.
47. Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Children with ESES: variability in the syndrome. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S248-58.
48. Desprairies C, Dozières-Puyravel B, Ilea A, et al. Early identification of epileptic encephalopathy with continuous spikes-and-waves during sleep: a case-control study. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:837-44.
49. Weber AB, Albert DV, Yin H, Held TP, Patel AD. Diagnosis of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with 100 seconds of sleep. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:65-8. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshe SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 2000; 22: 279-95.
50. Larsson PG, Eviukova T, Brockmeier F, Ramm-Petersen A, Eeg-Olofsson O. Do sleep-deprived EEG recordings reflect spike index as found in full-night EEG recordings? *Epilepsy Behav*. 2010 Nov;19(3):348-51.
51. Mohammadi M, Kowkabi S, Asadi-Pooya AA, Malamiri RA, Badv RS. Hemi-ESES associated with agenesis of the corpus callosum and normal cognition. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2019 Feb 10;11:96-98.
52. Ramachandran Nair R. Encephalopathy Associated with Electrical Status Epilepticus of Sleep (ESES): A Practical Approach. *Indian J Pediatr*. 2020;87(12):1057-1061.
53. Tassinari CA, Rubboli G. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: current concepts and future directions. *Epileptic Disord*. 2019 Jun 1;21(S1):82-87.
54. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1398- 1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
55. Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep. *Seizure* 2006;15:249e58.

56. De Ti'ège X, Goldman S, Verheulpen D, Aeby A, Poznanski N, Van Bogaert P. Coexistence of idiopathic rolandic epilepsy and CSWS in two families. *Epilepsia* 2006;47:1723-7.
57. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45:1061-6.
58. Sculier C, Tilmant AS, De Ti'ège X, et al. Acquired epileptic opercular syndrome related to a heterozygous deleterious substitution in GRIN2A. *Epileptic Disord* 2017;19:345-50.
59. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 7):9-12.
60. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol*. 2012 Dec;47(6):390-410.
61. Jansen FE, Nikanorova M, Peltola M. Current treatment options for encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep. *Epileptic Disord*. 2019;21:76-81.
62. Liukkonen E, Kantola-Sorsa E, Paetau R, Gaily E, Peltola M, Granström ML. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia*. 2010;51:2023-32.
63. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Bruria B-ZB. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009;50:1517-24.
64. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Res*. 2016;127: 339-43.
65. van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*. 2015;56:1738-46.
66. Larsson PG, Bakke KA, Bjørnæs H, et al. The effect of levetiracetam on focal nocturnal epileptiform activity during sleep--a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Epilepsy Behav*. 2012 May;24(1):44-8.
67. Sánchez Fernández I, Hadjiloizou S, Eksioğlu Y, Peters JM, Takeoka M, Tas E, Abdelmoumen I, Rotenberg A, Kothare SV, Riviello JJ, Loddenkemper T. Short-term response of sleep-potentiated spiking to high-dose diazepam in electric status epilepticus during sleep. *Pediatr Neurol*. 2012 May;46(5):312-8.
68. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Res*. 2013 Jul;105(1-2):164-73.
69. Lerman P. Seizures induced or aggravated by anti-convulsants. *Epilepsia*. 1986 Nov-Dec;27(6):706-10.
70. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:9-12.
71. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, Dulac O, Van Bogaert P. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:68-72.
72. Chen J, Yang Z, Liu X, and et al. Efficacy of methylprednisolone therapy for electrical status epilepticus during sleep in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014 Sep;52(9):678-82.
73. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, Veggiotti P. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol*. 2015 Jul-Sep;30(3):173-9.
74. Veggiotti P, Pera MC, Olivetto S, De Giorgis V. How to Manage Electrical Status Epilepticus in Sleep. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Feb;33(1):3-9.
75. Riviello J.J. (2018) Pediatric Status Epilepticus: Initial Management and the Special Syndromes of Status Epilepticus in Children. In: Drislane F, Kaplan MBBS P. (eds) Status Epilepticus. Current Clinical Neurology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58200-9_27
76. Albaradie RS, Bourgeois BF, Thiele E, Duffy FH, Holmes GL, Riviello JJ. Treatment of continuous spike and wave during slow wave sleep. *Epilepsia*. 2001;42(Suppl 7):46-7.
77. Stefanatos GA, Grover W, Geller E. Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34 (8):1107-11.
78. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, Veggiotti P. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol*. 2015;30(3):173-9.
79. Veggiotti P, Pera MC, Olivetto S, De Giorgis V. How to manage electrical status epilepticus of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(1):3-9.
80. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin S, De Giorgis V, Balottin U, Veggiotti P. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol*. 2015;30(3):173-9.
81. Riviello JJ. The Landau-Kleffner syndrome and epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep. In: Pellock JM, Nordli Jr DR, Sankar R, Wheless JW, editors. Pellock's pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. 4th ed. New York: Demos Medical; 2016. p. 393-406.

BÖLÜM 170

LENNOX GASTAUT SENDROMU

Fatma HANCI¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

GİRİŞ VE TANIM

Lennox Gestaut Sendromu (LGS) çocukluk çağı başlangıçlı ciddi gelişimsel gerilikle seyreden, morbiditesi yüksek, hasta ve ailesinin yaşam kalitesini derinden etkileyen epileptik ensefalopatidir. LGS nadir bir hastalıktır, insidansı 100.000'de 2'dir, tüm çocukluk çağı epilepsilerinin ise %2-5'ini oluşturur ve hafif erkek dominansı bulunmaktadır.^{1,2} 3-5 yaş arası pik yaşıdır ancak nadiren de olsa geç başlangıçlı olan LGS vakaları da bildirilmiştir.³ LGS'nin evrensel bir tanımı olmamakla birlikte heterojen ve değişen, evolüsyona uğrayan bir kliniğe sahiptir. Bununla birlikte genellikle kabul gören tanımlanmış bir triadı bulunmaktadır; (i) çok sayıda farklı semiyolojiye sahip farmakorezistan epileptik nöbetler, (ii) EEG'de jeneralize diken dalga paterni, (iii) bilişsel ve davranışsal problemlerdir.¹⁻⁴

ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

Etiyoloji; bilinen faktörler (genetik, metabolik, yapısal) ve bilinmeyen (kriptojenik) faktörler olmak üzere iki grupta incelenebilir.⁵

Vakaların yaklaşık %75'ini semptomatik (tanımlanabilir) etiyolojiye sahip olan hastalar

oluşturur. Beyin hasarı (perinatal asfiksi, kafa travması), tuberoz skleroz kompleksi, konjenital santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, beyin malformasyonları, kalıtsal metabolik hastalıklar başlıca etiyolojik faktörlerdir.^{6,7} Tanımlanabilir nedenler genellikle statik beyin hastalıklarıdır, progresif ya da metabolik hastalıklar oldukça nadirdir. LGS'de beyin MRG (özellikle de modern 3-T MRG) en önemli tanısal araçtır.⁵

Kriptojenik (etiyojisi bilinmeyen) grup LGS vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur. Yetişkin LGS'li hastalarda yapılan bir çalışmada vakaların %70'ini etiyolojisi bilinmeyen hastaların oluşturduğu bildirilmiştir.⁸ Çok merkezli yapılan bir çalışmada bilinmeyen etiyolojiye sahip hastaları ve ailelerini fenotipik olarak incelediklerinde bazı karakteristik özelliklerinin olduğunu bildirmişlerdir. Geniş hastalık başlama yaşı, erkek predominansı, ve sıklıkla nöbetler başlamadan önce normal nörolojik gelişimlerinin olması etiyolojisi bilinmeyen LGS'li hastaların ayırt edici özelliklerindendir. Bu hastaların genetik incelemelerinin bize etiyolojiyi aydınlatıcı bilgiler vereceği önerilmektedir. Nitekim bu hastaların genetik eğilimleri olduğu düşünülmektedir.⁹ GABA-A reseptör

¹ Uzm. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., Emekli Öğretim Üyesi, skumandas@hotmail.com

Kanabidiol'ün önerilen oral solüsyon idame dozu 10/mg/kg/gündür, 20 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Kanabidiol LGS'li hastalarda etkin ve güvenilir bulunmuş, iyi tolere edilmiştir. Bununla birlikte klobazam, topiramet, rufinamid, eslikarbazepin gibi antiepileptik ilaçların plazma metabolit düzeyini arttırdığı gözlenmiştir ancak düzeyleri terapötik aralıkta bulunmuştur.⁴⁷⁻⁵²

LGS'de Fenfluramin ve Perampanel kullanımı ile ilgili Faz 3 çalışmaları devam etmektedir. Fenfluramin DS'da kullanımı FDA ve EMA tarafından onay almıştır.⁵³⁻⁸ Soticlestat-OV953/TAK953'in faz 2, Carisbamate'in faz 1 çalışmaları LGS'de kullanımları için devam etmektedir.^{56,57} Ganaxolone CDKL5 eksikliğinde, PCDH19-ilişkili epilepsi ve dirençli status epileptikusta kullanılabileceğine dair öneriler bulunmaktadır.⁵⁸

Ketojenik diyet, vagus sinir stimülasyonu, korpus kallozotomi, rezektif epilepsi cerrahisi LGS'de kullanılabilen ilaç dışı tedavilerdir.³⁰

PROGNOZ

LGS'li hastalar için uzun dönem prognoz genellikle kötüdür ve tam nöbet kontrolü sağlanamamaktadır.⁵ Yapılan uzun dönem çalışma sonuçları, çocuklukta epileptik ensefalopatilerin (özellikle de LGS) genellikle entelektüel gelişim, sosyal işlevsellik ve bağımsız yaşam üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bu olumsuz sonuçların aile üyeleri ve bakım verenler üzerinde önemli bir etkisi vardır.⁵ Ortalama takip süresi 19.3 yıl olan LGS'li 68 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların nöbet tiplerinde ve EEG özelliklerinde yaş ilerledikçe değişiklikler yaşandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, nöbetlerin sıklığı ve yoğunluğunun azalmasına rağmen birçok hastanın ağırlıklı olarak tonik veya tonik-klonik nöbet geçirmeye devam ettiği bildirilmiştir. Bilişsel işlevle ilgili olarak, hastaların % 94.7'sinde orta-şiddetli zihinsel yetersizlik ol-

duğu bildirilmiştir.⁵⁹ LGS tedavi ve bakım maliyetleri yüksek bir hastalıktır. Bir çalışmada, LGS olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, muhtemel LGS'li hastalar, önemli ölçüde daha yüksek (2-4 kat daha yüksek) sağlık bakım maliyetlerine sahip olduğu gözlenmiştir. LGS'nin erken teşhisi ve uygun tedavisi, etkilenen hastalarda daha iyi sonuçlar ve daha az maliyet ile sonuçlanacaktır.⁶⁰

KAYNAKLAR

1. Crespel A, Gelisse P, Macorig G, Nikanorova M, Ferlazzo E, Genton P. Lennox-Gastaut syndrome. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, et al., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 6th ed. Arcueil: John Libbey Eurotext; 2019.
2. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol*. 2017;8:505.
3. Smith KM, Britton JW, Cascino GD. Late-onset Lennox-Gastaut syndrome: diagnostic evaluation and outcome. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(5):397-402.
4. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):82-93.
5. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 5):3-9.
6. Asadi-Pooya AA: Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review . *Neurol Sci*. 2018; 39: 403-414.
7. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs*. 2021;35(1):61-83.
8. Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res* 2010; 89(2-3):271-277
9. Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, EPGP Investigators et al. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia* 2013; 54(11):1898-1904.
10. Janve VS, Hernandez CC, Verdier KM, Hu N, Macdonald RL. Epileptic encephalopathy de novo GABRB mutations impair γ -aminobutyric acid type A receptor function. *Ann Neurol*. 2016;79(5):806-825.
11. Marini C, Romoli M, Parrini E, et al. Clinical features and outcome of 6 new patients carrying de novo KCNB1 gene mutations. *Neurol Genet*. 2017; 11;3(6):e206.
12. Selmer KK, Lund C, Brandal K, Undlien DE, Brodt-

- kor E. SCN1A mutation screening in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Behav* 2009; 16(3):555–557.
13. Lund C, Brodtkorb E, Oye AM, Rosby O, Selmer KK. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2004; 33:18–21.
 14. Terrone G, Bienvenu T, Germanaud D, et al. A case of Lennox-Gastaut syndrome in a patient with FOXG1-related disorder. *Epilepsia* 2014; 55(11): e116–e119.
 15. von Spiczak S, Helbig KL, Shinde DN, et al. Epi4K Consortium; EuroEPINOMICS-RES NLES Working Group. DNMI encephalopathy: A new disease of vesicle fission. *Neurology*. 2017; 89(4):385–394.
 16. Cai K, Wang J, Eissman J, et al. A missense mutation in SLC6A1 associated with Lennox-Gastaut syndrome impairs GABA transporter 1 protein trafficking and function. *Exp Neurol*. 2019; 320: 112973.
 17. Lammertse HCA, van Berkel AA, Iacomino M, et al. Homozygous STXBP1 variant causes encephalopathy and gain-of-function in synaptic transmission. *Brain*. 2020;143(2):441–451.
 18. Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics* 2014; 11(4):796–806.
 19. Hancock EC, Cross HH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD003277.
 20. Pillay N, Archer JS, Badawy RA, Flanagan DF, Berkovic SF, Jackson G. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2013; 81(7): 665–673.
 21. Warren AE, Abbott DF, Vaughan DN, Jackson GD, Archer JS. Abnormal cognitive network interactions in Lennox-Gastaut syndrome: A potential mechanism of epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2016 May;57(5):812–22.
 22. Archer JS, Warren AE, Jackson GD, Abbott DF. Conceptualizing lennox-gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. *Front Neurol*. 2014;5:225.
 23. Intusoma U, Abbott DF, Masterton RA, et al. Tonic seizures of Lennox-Gastaut syndrome: pericatal single-photon emission computed tomography suggests a corticopontine network. *Epilepsia*. 2013;54(12):2151–7.
 24. Bare MA, Glauser TA, Strawsburg RH. Need for electroencephalogram video confirmation of atypical absence seizures in children with Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 1998; 13(10): 498–500.
 25. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 5):3–9.
 26. Hoffmann-Riem M, Diener W, Benninger C, et al. Nonconvulsive status epilepticus—a possible cause of mental retardation in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropediatrics* 2000; 31(4):169–174.
 27. Asadi-Pooya AA, Dlugos D, Skidmore C, Sperling MR. Atlas of electroencephalography, 3rd edition. *Epileptic Disord* 2017; 19(3):384.
 28. Asadi-Pooya AA, Sharifzade M. Lennox-Gastaut syndrome in south Iran: electro-clinical manifestations. *Seizure* 2012; 21(10):760–763.
 29. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia* 2000; 41(4): 395–399.
 30. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs*. 2021; 35(1):61–83.
 31. Jahngir MU, Ahmad MQ, Jahangir M. Lennox-Gastaut Syndrome: In a Nutshell. *Cureus*. 2018;10(8):e3134.
 32. Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs* 2010; 24(5):363–374.
 33. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (LGS). *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):493–504.
 34. Ng YT, Conry JA, Drummond R, Stolle J, Weinberg MA. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2011;77(15):1473–81.
 35. Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, Mitchell WG, Veide-manis R, Drummond R, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*. 2014;55(4):558–67.
 36. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1807–12.
 37. Coppola G, Caliendo G, Veggioni P, Romeo A, Tortorella G, De Marco P, et al. Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res*. 2002;51(1–2):147–53.
 38. Heyman E, Levin N, Lahat E, Epstein O, Gandelman-Marton R. Efficacy and safety of felbamate in children with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(6):658–62.
 39. Shah YD, Singh K, Friedman D, Devinsky O, Kothare SV. Evaluating the safety and efficacy of felbamate in the context of a black box warning: a single center experience. *Epilepsy Behav*. 2016;56:50–3.
 40. Bast T, Richter S, Ebinger F, Rating D, Wiemer-Kruel A, Schubert-Bast S. Efficacy and tolerability of methylprednisolone pulse therapy in childhood epilepsies other than infantile spasms. *Neuropediatrics*. 2014;45(6):378–85.
 41. Bakker DP, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Effectiveness of a hybrid corticosteroid treatment regimen on refractory childhood seizures and a review of other corticosteroid treatments. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):553.
 42. Kim HJ, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Chung HJ, Kim HD. Adjunctive levetiracetam treatment in pedi-

- atric Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2014;51(4):527–31.
43. Rathaur BP, Garg RK, Malhotra HS, Kumar N, Sharma PK, Verma R, Uniyal R. Lennox-Gastaut Syndrome: A Prospective Follow-up Study. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(2):225–227.
 44. You SJ, Kang HC, Kim HD, Lee HS, Ko TS. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev*. 2008; 30(4):287–90.
 45. Balagura G, Riva A, Marchese F, Verrotti A, Striano P. Adjunctive rufnamide in children with Lennox-Gastaut syndrome: a literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:369–79.
 46. Striano P, McMurray R, Santamarina E, Falip M. Rufnamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. *Epileptic Disord*. 2018;20(1):13–29.
 47. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888–97.
 48. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085–96.
 49. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019; 154:13–20.
 50. Bialer M, Perucca E. Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2020; 61(6):1082–9.
 51. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Adjunctive cannabidiol in patients with dravet syndrome: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *CNS Drugs*. 2020;34(3):229–41.
 52. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020;61(6):1090.
 53. Polster T. Individualized treatment approaches: Fenfuramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2019; 91:99–102.
 54. Zogenix. Zogenix announces positive top-line results from global pivotal phase 3 trial of FINTEPLA® for the treatment of Lennox Gastaut syndrome. 2020. <https://zogenixinc.gcs-web.com/newsreleases/news-release-details/zogenix-announces-positive-topline-results-global-pivotal-phase>.
 55. Clinicaltrials.gov. NCT02834793: study of perampanel as adjunctive treatment for inadequately controlled seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834793>.
 56. Halford J, Sperling M, Arkilo D, et al. A phase 1b/2a study of soticlestat (TAK-935/OV935) as adjunctive therapy in adults with developmental and/or epileptic encephalopathies (DEE) (4715). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement):4715.
 57. Hadera MG, Faure J-B, Berggaard N, Tefera TW, Nehlig A, Sonnewald U. The anticonvulsant actions of carisbamate associate with alterations in astrocyte glutamine metabolism in the lithium–pilocarpine epilepsy model. *J Neurochem*. 2015;132(5):532–45.
 58. Devinsky O, Segal E, Chez M, Waksman J, Lappalainen J, Masuoka L. Open-label trial of ganaxolone in children with Lennox-Gastaut syndrome. *American Epilepsy Society (Abstract 3.427)*. 2017. https://www.aesnet.org/meetings_event/s/annual_meeting_abstracts/view/392831.
 59. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim DS, Kang HC. Longterm prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res* 2015; 110:10–19.
 60. Piña-Garza JE, Montouris GD, Vekeman F, et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2017; 73:46–5.

BÖLÜM 171

BENİGN OKSİPİTAL EPİLEPSİLER (PANAYIOTOPOULOS SENDROMU VE GASTAUT SENDROMU)

Semra SAYGI¹

GİRİŞ

Benign oksipital nöbetler, gelişim basamakları, genel ve nörolojik muayenesi normal olan ve beyinde herhangi bir yapısal anormallik olmayan çocuklarda ortaya çıkan oksipital başlangıçlı epilepsi sendromu olarak sınıflandırılır. Tüm idiyopatik parsiyel epilepsi vakalarının % 20-28'ini oluşturur. Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (ILAE) çocukluk çağı oksipital epilepsilerini; erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos tipi) ve geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi) olarak iki ayrı sendrom olarak bildirmiştir.¹ Panayiotopoulos sendromlu (PS) çocuklarda otonomik semptomlar ön planda iken, geç başlangıçlı çocukluk çağı Gastaut oksipital epilepsisi (OPÇE-G) olan çocuklarda görsel semptomlar ön plandadır. Çok az sayıda hasta bu iki kategoriden hiçbirine yerleştirilemez.²

PANAYIOTOPOULOS SENDROMU

PS, “Otonom Nöbetler ile Kendini Sınırlayan Epilepsi (Self-Limited Epilepsy with Autonomic Seizures)” olarak da bilinir. Erken çocuk-

luk döneminde ortaya çıkan benign, yaşa bağlı fokal nöbet bozukluğu olarak tanımlanır. Çoğunlukla otonomik semptomlarla ortaya çıkar. EEG, sıklıkla oksipital bölgede olmakla birlikte değişken ve/veya çoklu odaklarda görülen, uyku ile aktive olan yüksek amplitüdlü diken dalga ile karakterizedir. Nöbetlerin sıklığı oldukça seyrektiler. Hastaların %25'i yalnızca tek bir nöbet geçirirken, %50'si altı veya daha az nöbet geçirir. Nöbetler genellikle başlangıçtan itibaren birkaç yıl içinde remisyon ile kendi kendini sınırlar.^{3,4}

EPİDEMİYOLOJİ

PS, çocukluk çağında afebril nonkonvülsif status epileptikusun en sık nedenidir⁵. PS prevalansı bilinmemekle birlikte, genel popülasyon da prevalansı yaklaşık 2-3/10.000'dir, 1-15 yaş arası çocukluk çağı epilepsilerinin % 6'sını, 3 ila 6 yaş arasındaki çocukluk çağı epilepsilerinin %13'ünü oluşturur. Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir.^{3,7}

Nöbetlerin başlangıç yaşı 1 - 14 yaş aralığı olup % 76'sı 3-6 yaş arasında başlamaktadır. Hastaların % 5-17'sinde ateşli nöbet öyküsü bulunur.^{4,5,8-11}

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., semra_saygi@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Engel JJ. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizure and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42: 796–803.
- Kivity S, Ephraim T, Weitz R, Tamir A. Childhood epilepsy with occipital paroxysms: clinical variants in 134 patients. *Epilepsia* 2000; 41: 1522–33.
- Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Fejerman N, et al. Autonomic Status Epilepticus in Panayiotopoulos Syndrome and Other Childhood and Adult Epilepsies: A Consensus View. *Epilepsia*. 2007;48(6):1165–72.
- Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, Cappelletti S, Masciarelli G, Volkov J, et al. Panayiotopoulos syndrome: A clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia*. 2010;51(10):2098–107.
- Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H. Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood. *Brain Dev*. 2008;30(10):624–8.
- Michael M, Tsatsou K, Ferrie CD. Panayiotopoulos syndrome: an important childhood autonomic epilepsy to be differentiated from occipital epilepsy and acute non-epileptic disorders. *Brain and Development* 2010;32: 4–9.
- Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics* 2006;118:1237–43.
- Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1448–51.
- Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos Syndrome: A Common and Benign Childhood Epileptic Syndrome. Eastleigh: John Libbey & Company Ltd; 2002.
- Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A. A Study of 43 Patients with Panayiotopoulos Syndrome, a Common and Benign Childhood Seizure Susceptibility. *Epilepsia*. 2003;44(1):81–8.
- Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of Epilepsies and Epileptic Syndromes Among Children in Navarre, Spain: 2002 Through 2005. *J Child Neurol*. 2008;23(8):878–82.
- Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain*. 2008;131(9):2287–94.
- Oguni H, Hayashi K, Imai K, Hirano Y, Mutoh A, Osawa M. Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1999;40: 1020–30.
- Ohtsu M, Oguni H, Hayashi K, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. EEG in children with early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome: Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia* 2003;44: 435–42.
- Livingston JH, Cross JH, Mclellan A, Birch R, Zuberi SM. A Novel Inherited Mutation in the Voltage Sensor Region of SCN1A Is Associated With Panayiotopoulos Syndrome in Siblings and Generalized Epilepsy With Febrile Seizures Plus. *J Child Neurol*. 2009;24(4):503–8.
- Martín del Valle F, Díaz Negrillo A, Ares Mateos G, Sanz Santaefemia FJ, Del Rosal Rabes T, González-Valcárcel Sánchez-Puelles FJ. Panayiotopoulos syndrome: Probable genetic origin, but not in SCN1A. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(2):155–7.
- Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008;131(9):2264–86.
- Yoshinaga H, Koutroumanidis M, Kobayashi K, et al. EEGdipole characteristics in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia* 2006;47: 781–7.
- Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, et al. Neurobehavioral abnormalities may correlate with increased seizure burden in children with Panayiotopoulos syndrome. *Pediatr Neurol* 2009;40: 443–8.
- Yalçın AD, Ertaşoğlu Toydemir H. Panayiotopoulos syndrome with a special emphasis of ictal semiologic features. *Epilepsy Res* 2017;131: 37–43.
- Dirani M, Yamak W, Beydoun A. Panayiotopoulos syndrome presenting with respiratory arrest: a case report and literature review. *Epilepsy Behav Case Reports* 2015;3: 12–4.
- Panayiotopoulos CP. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: diagnosis and management. *Epilepsy Behav* 2004;5: 286–95.
- Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia* 2008;49: 288–297.
- Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. Panayiotopoulos Syndrome: A Prospective Study of 192 Patients. *Epilepsia*. 2007;48(6):1054–61.
- Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(4): 9–18.
- Lanzi G, Longaretti F, Romeo A, Capovilla G, Granocchio E, Viri M, et al. Early-onset occipital idiopathic epilepsy: a syndrome to be treated? *J Child Neurol* 2003;18: 72–4.
- Ferrie CD, Grunewald RA. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epilepsy. *Lancet* 2001;357:8213.
- Parisi P, Villa MP, Pelliccia A, Rollo VC, Chiarelli F, Verrotti A. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. *Neurol Sci*. 2007;28(2):72–9.
- Chan SC, Lee WT. Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(3):134–44.
- Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol* 2006;48: 236–40.
- Gastaut H. A New Type of Epilepsy: Benign Partial

- Epilepsy of Childhood with Occipital Spike-Waves. *Clin Electroencephalogr.* 1982;13(1):13–22.
32. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly Diagnosed Epilepsy in Children: Presentation at Diagnosis. *Epilepsia.* 1999;40(4):445–52.
 33. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. Idiopathic Childhood Occipital Epilepsy of Gastaut: A Review and Differentiation From Migraine and Other Epilepsies. *J Child Neurol.* 2009;24(12):1536–42.
 34. Ferrari-Marinho T, Macedo EF, Costa Neves RS, Costa LV, Tudesco ISS, Carvalho KC, et al. Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. *Epileptic Disord.* 2013;15(1):80–3.
 35. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Late-onset, “Gastaut type”, childhood occipital epilepsy: an unusual evolution. *Epileptic Disord.* 2005;7(4):341–6.
 36. Gastaut H, Roger J, Bureau M. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. Up-date. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London: John Libbey & Company Ltd.;1992. p. 201–17.
 37. Thomas P, Arzimanoglou A, Aicardi J. Benign idiopathic occipital epilepsy: report of a case of the late (Gastaut) type [corrected]. *Epileptic Disord.* 2003;5(1):57–9.
 38. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999; 1: 205–16.
 39. Kuzniecky R, Gilliam F, Morawetz R, Faught E, Palmer C, Black L. Occipital lobe developmental malformations and epilepsy: clinical spectrum, treatment, and outcome. *Epilepsia* 1997; 38: 175–81.
 40. Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain* 2003; 126: 753–69.
 41. Tenenbaum S, Deonna T, Fejerman N, Medina C, Ingvar-Maeder M, Gubser-Mercati D. Continuous spike-waves and dementia in childhood epilepsy with occipital paroxysms. *Journal of Epilepsy* 1997;10: 139–45.
 42. Gulgonen S, Demirbilek V, Korkmaz B, Dervent A, Townes BD. Neuropsychological functions in idiopathic occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 405–11.

BÖLÜM 172

FEBRİL NÖBET ARTI GENETİK EPİLEPSİ (GENETIC EPİLEPSY WITH FEBRILE SEIZURE PLUS, GEFS+)

Ayşe Nur COŞKUN¹
Mutluay ARSLAN²

GİRİŞ

Febril nöbet artı genetik epilepsi (genetic epilepsy with febrile seizure plus, GEFS+), etkilenen bireylerde fenotipin basit febril nöbetten çok ciddi epileptik ensefalopatilere değişkenlik gösterdiği bir ailevi epilepsi sendromudur.¹

İlk olarak 1997 yılında Scheffer ve Berkovic tarafından Avusturalyalı geniş bir ailede tanımlanmış ve nöbetlerin jeneralize olması nedeniyle febril nöbet artı jeneralize epilepsi (generalized epilepsy with febrile seizure plus) olarak adlandırılmıştır.² Fakat ilerleyen dönemde yapılan çalışmalarda bu sendromda fokal nöbetlerin de görülebilmesi nedeniyle adlandırmadan jeneralize ifadesi çıkarılmıştır.³ Bu epileptik sendrom aynı zamanda olgu çalışmalarında kalıtımın otozomal dominant özellik göstermesi nedeniyle febril nöbet artı otozomal dominant epilepsi olarak da adlandırılmış fakat bazı ailelerde etkilenen bireylerin çok geniş klinik spektrumda olması kalıtımın poligenik ve multifaktöriyel (duyarlılık genleri, modifiye edici genler ve çevresel faktörler) olduğunu düşündürmüştü ve bu adlandırmadan da vazgeçilmiştir.³ Son olarak ailevi genetik kalıtılan bir sendrom olması nedeniyle febril

nöbet artı genetik epilepsi olarak adlandırılmıştır.⁴

GEFS+ febril nöbet artı genetik epilepsi tanımının İngilizce akronimidir ve aynı ailede en az biri febril olmak üzere aynı veya farklı GEFS+ fenotipinde nöbeti olan 2 veya daha fazla bireyin olduğu aileler GEFS+ ailesi olarak adlandırılmaktadır.¹ GEFS+'ın klinik belirtileri çok çeşitlidir ve sık görülür. GEFS+'ın tanımlanması, epilepsi ile genetik ilişkisinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

GEFS+'ın keşfi, çocukluk çağı epilepsisine ilişkin klasik ve kapsamlı epidemiyolojik araştırmaların birçoğundan sonradır.³ Hastalığın tanımlandığı ilk hastalar oldukça nadir görülen geniş ailerdendir. (Şekil-1).² Fakat GEFS+ genellikle yaygın olarak daha küçük ailelerde bulunur ve Dravet sendromu gibi ciddi bir fenotip göstermedikçe bu genetik ailevi sendrom klinisyenler tarafından göz ardı edilebilir. Bu nedenler, genetik bozukluğun geniş ve çeşitli spektrumu ile birleştirildiğinde, kesin insidans ve prevalansı belirlemeyi zorlaştırmaktadır.^{1,3,5} Yine de dünyada birçok bölgede, birçok ırkta ve çok çe-

¹ Arş. Gör., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., anurcoskun@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., mutluayarslan@yahoo.com

çağının ortalarında (ortalama 11 yaş) spontan düzelme görülür.³ GEFS+, ani beklenmeyen ölüm (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) riskinin düşük olduğu bir epileptik sendromdur fakat literatürde SCN1A ve SCN1B mutasyonları olan GEFS+ ailelerinden 2 bireyde SUDEP bildirilmiştir.²¹ Bu nedenle sodyum kanal mutasyonu olan ve olabileceği düşünülen bireylerde SUDEP açısından aile bilgilendirilmelidir. Dravet sendromunda prognoz genellikle ciddidir ve miyoklonik-atonik epilepside de dirençli epilepsi ve zihinsel yetersizlik gelişebileceği unutulmamalıdır.^{3,19,22}

KAYNAKLAR

1. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord.* 2018;20(4):232-8.
2. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997;120 (Pt 3):479-90.
3. Nordli DR, Pellock JM. Generalized Epilepsy Febrile Seizure Plus (GEFS+). In: Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JE, editors. *Pellock's Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy.* 4. ed. 2017. p.305-7.
4. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology.* 2017;89(12):1210-9.
5. Panayiotopoulos C. Idiopathic epileptic seizures and syndromes in infancy. In: Panayiotopoulos C, editor. *Epileptic Syndromes and Their Treatment;* 2010. p. 265-7.
6. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord.* 2015;17(2):124-33.
7. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45(1):75-81.
8. Riva A, Coppola A, Balagura G, et al. Temporal-parietal-occipital epilepsy in GEFS+ associated with SCN1A mutation. *Epileptic Disord.* 2021;23(2):397-401.
9. Baulac M, Gourfinkel-An I, Baulac S, Leguern E. Myoclonic seizures in the context of generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Adv Neurol.* 2005;95:119-25.
10. Miller IO, Sotero de Menezes MA. SCN1A Seizure Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
11. Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019;60 Suppl 3:S17-s24.
12. Skjei KL, Church EW, Harding BN, et al. Clinical and histopathological outcomes in patients with SCN1A mutations undergoing surgery for epilepsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;16(6):668-74.
13. 13 Myers KA, Burgess R, Afawi Z et al. De novo SCN1A pathogenic variants in the GEFS+ spectrum: Not always a familial syndrome. *Epilepsia.* 2017;58(2):e26-e30.
14. Binini N, Sancini G, Villa C, et al. Identification of two mutations in cis in the SCN1A gene in a family showing genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) and idiopathic generalized epilepsy (IGE). *Brain Res.* 2017;1677:26-32.
15. Mantegazza M, Broccoli V. SCN1A/Na(V) 1.1 channelopathies: Mechanisms in expression systems, animal models, and human iPSC models. *Epilepsia.* 2019;60 Suppl 3:S25-s38.
16. Ito M, Yamakawa K, Sugawara T, Hirose S, Fukuma G, Kaneko S. Phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsy Res.* 2006;70 Suppl 1:S199-205.
17. Li X, Guo S, Liu K, et al. GABRG2 Deletion Linked to Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus Affects the Expression of GABA(A) Receptor Subunits and Other Genes at Different Temperatures. *Neuroscience.* 2020;438:116-36.
18. Warner TA, Liu Z, Macdonald RL, Kang JQ. Heat induced temperature dysregulation and seizures in Dravet Syndrome/GEFS+ Gabrg2(+/-Q390X) mice. *Epilepsy Res.* 2017;134:1-8.
19. Wirrel EC, Nickels KC. Electroclinical Syndromes: Infantile Onset. In: Kenneth F. Swaiman SA, Donna M Ferriero, Nina F Schor, Richard S Finkel, Andrea L Gropman, Phillip L Pearl, Michael Shevell, editor. *Swaiman's Pediatric Neurology.* 6. ed. 2018. p. 1342-3.
20. Hanaya R, Niantiaro FH, Kashida Y, et al. Vagus nerve stimulation for genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) accompanying seizures with impaired consciousness. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:16-9.
21. Myers KA, Shevell MI, Sébire G. Sudden unexpected death in GEFS+ families with sodium channel pathogenic variants. *Epilepsy Res.* 2019;150:66-9.
22. de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, et al. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav.* 2019;90:252-9.

BÖLÜM 173

ÇOCUKLUK ÇAĞININ SENTROTEMPORAL DİKENLİ BENİNG EPİLEPSİSİ (BECTS)

Ali CANSU¹
Beril DİLBER²

GİRİŞ

Çocukluk çağıının sentrotemporal dikenli selim epilepsisi (rolandik epilepsi, BECTS), çocukluk çağıında başlayan ve adölesan dönemde remisyona giren fokal başlangıçlı tonik-klonik nöbetler ve gündüz parsiyel nöbetlerle karakterize iyi huylu kalıtsal bir epileptik sendromdur. ¹ BECTS veya Rolandik epilepsi (RE) terimlerinden başka; sentrotemporal dikenli bening epilepsi, rolandik paroksizmal odaklı çocukluk çağıının bening epilepsisi, bening rolandik epilepsi, çocukluk çağıının bening rolandik epilepsisi, sentrotemporal epilepsi, silvian epilepsisi gibi diğer medikal terminolojilerde kullanılmaktadır.

Bu sendrom, yaklaşık altmış yıldır pediatristler tarafından bilinmektedir, ilk kez 1597 yılında Martinus Rulandus tarafından bahsedilmesine rağmen ilk 1952 yılında Gastaut tanımlamıştır. İsmi İtalya'nın anatomi dalında önemli araştırmacılarından olan Luigi Rolando'dan almıştır. Bray ve arkadaşları ise 1965 yılında bu epilepsi türünün yaşa bağlı değişimler gösteren, tek bir otozomal dominant kalıtım gösterdiğini bildirmişlerdir. 1975 yılında Heijbel ve arkadaşları tarafından bu bilgiler destek-

lenmiştir. ^{2,3} BECTS, idiyopatik epilepsiler arasında en sık (%8-23) oranında görülenidir ve nöbetlerin başlama yaşı 3 ile 13 yaş, en yüksek sıklıkta 8 ile 10 yıl arasında görülür. BECTS, erkek / kız oranı 6:4'tür. İnsidansı 10-20/100.000 olarak bildirilmektedir. ⁴ Afebril nöbetle başvuran 15 yaşından küçük çocukların %15'i BECTS, tanısı alır. ⁵ Olguların yaklaşık % 9-59 'unda pozitif aile öyküsü, %10-20'sinde febril nöbet öyküsü bildirilmiştir. ⁶

Etiyopatogenezinde; Fokal nöbetlerin olması altta yatan bir kortikal lezyon varlığını düşündürse de altta yatan bir patoloji yoktur. Beyin matürasyonundaki yaşa bağlı düzelen, nöromotor bir gerilik oluşturmeyen bir gecikme olduğu kabul edilmektedir. Matürasyon tamamlandığı zaman hastalıkta remisyona girer. Literatürde BECTS; kromozom 15q14, 16p12-11.2, 16p11p13 (ELP4), 16p13.2 (GRIN2A) ve N-asetilkolin reseptörü 27 alt birim ile ilişkisi rapor edilmiştir. Rolandik epilepsi de genetik yatkınlık özellikle 15q14 ile ilişkilendirilmiştir ve otozomal dominant kalıtmalıdır. ⁷⁻⁹ Bu genetik yatkınlık sentrotemporal dikenlerin aynı zamanda normal sağlıklı çocuklarda ve otizm spektrum bozukluklarında da görülmesine neden olur. 11p13 lokusu da konuşma dispraks-

¹ Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., acansu2011@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., beriltem@gmail.com

fazında <%50'nin altında EEG deşarjlarının olması erkek cinsiyet ve bilateral deşarjların eşlik etmesi görsel, mental ve görev tamamlama gibi ileri bilişsel işlerde gerilik oluşturabilmektedir

47

Migren de BECTS'li çocuklarda kuvvetli co-morbid bir hastalıktır %7-15 sıklıkta eşlik etmektedir ve Todd paralizisinde ayırıcı tanıda önemlidir.⁴⁹

Prognozu öngörmeye bir biyomarker yoktur, bu yüzden nöbet olsun olmasın EEG'deki diken dalga indexlerinin hesaplanması ve ripple varlığı son zamanlarda en çok kabul gören kriterlerdir.^{43,44}

BECTS'li çocukların yönetimi karmaşıktır ve sıkı ve periyodik EEG, klinik ve nörogörüntüleme değerlendirmesi gerektirir. Günlük pratikte, klinisyenler sıklıkla tedavinin ne zaman, han ilaçla başlaması gerektiğini, nörobilişsel ve davranışsal yıkımın ne zaman olacağını tahmin etmek zorundadır. Epilepsi başlangıcında ve izlenmesi sırasında klinik ve EEG bulguları ebeveynlere prognostik bilgi vermeye ve tedavi kararlarını yönlendirmeye yardımcı olur. Erken epilepsi başlangıcı ve atipik özellikler, negatif miyoklonus ve günlük gibi daha ciddi nöbet belirtilerine geçiş olumsuz sonuçları tahmin ettirir. Sonuç olarak, BECTS çocukluk çağında en sık görülen selim epilepsi sendromu olup, dil, bilişsel ve davranışsal sorunlar, aile hekim işbirliği ve yaşam kalitesi ile ilgili sorunlar beraberinde olabileceğinden ilaç seçimi ve hasta takibi yaparken göz önünde bulundurulmalıdır. Eşlik eden co-morbid hastalıklar açısından farkındalık yüksek olmalıdır. Bekle ve gör tedavisi yapılacaksa yakın takip edilmelidir. İlaç başlama ve kesme aşamasında BECTS epilepsili hastalarda aile doktor iş birliği çok önem taşımaktadır. Hastaların yaşam kalitelerinin gelişmesinde yakın zamandaki genetik gelişmeler sayesinde hedeflenen antiepileptik tedaviler bir umuttur.

KAYNAKLAR

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4): 512–521.
2. Bali B, Kugler SL, Pal DK. Genetic influence on rolandic epilepsy. *Ann Neurol*. 2005; 57:464-5.
3. Stephani U. Typical semiology of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Epileptic Disord* 2000;2 Suppl 1:S3-4.
4. Engel J Jr, Pedley TA, Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: A Wolters Kluwer Business; 2008. p. 2369-77.
5. Larson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:107-13.
6. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131:2264-86.
7. Neubauer BA. The genetics of rolandic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2 Suppl 1:S67.
8. Bali B, Kull LL, Strug LJ, et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 2007;48:2266.
9. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J, et al. KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology* 2008;71:177.
10. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013; 45:1067. Gregory DL, Wong PK. Topographical analysis of the centrotemporal discharges in benign rolandic epilepsy of childhood. *Epilepsia* 1984;25:705.
11. Uematsu S, Lesser R, Fisher RS, et al. Motor and sensory cortex in humans: topography studied with chronic subdural stimulation. *Neurosurgery* 1992; 31:59.
12. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Brain*, Little, Brown and Co, Boston 1954.
13. Lombroso CT. Sylvian seizures and midtemporal spike foci in children. *Arch Neurol* 1967; 17:52.
14. Ma CK, Chan KY. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. *Brain Dev* 2003; 25:390.
15. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48:430.
16. Aicardi J. Atypical semeiology of rolandic epilepsy in some related syndromes. *Epileptic Disord* 2000; 1:5-9.
17. Dai AI, Weinstock A. Postictal paresis in children with benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2005;

- 20:834-6.
18. Neubauer BA, Hahn A, Stephani U, Dose H. Clinical spectrum and genetics of Rolandic epilepsy. *Adv Neurol* 2002; 89:475-9.
 19. Loiseau P, Duche B. Benign rolandic epilepsy. *Advances in Neurology* 1992; 57:411-7.
 20. Parmeggiani I, Seri S, Bonanni P, Guerrini R. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2004;115:50-8.
 21. Tavares S, Almeida RM, Figueiroa SM, Temudo T. Rolandic epilepsy. An analysis of the clinical and electrophysiological characteristics, treatment and prognosis in 87 patients] *Rev Neurol* 2005; 16-30;41:327-30.
 22. Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, et al. Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children: diagnosis, treatment, and outcomes. *Neurology* 2001; 28;57:590-6.
 23. Okubo Y, Matsuura M, Asai T, et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia* 1994;35:832-41.
 24. Verrotti A, Matricardi S, Di Giacomo DI, Rapino D, Chiarelli F, Coppola G. Neuropsychological impairment in children with Rolandic epilepsy and in their siblings. *Epilepsy Behav* 2013;28:108-12.
 25. Doumlele K, Friedman D, Buchhalter J, Donner EJ, Louik J, Devinsky O. Sudden Unexpected Death in Epilepsy Among Patients With Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes. *JAMA Neurol*. 2017 Jun 1;74(6):645-649
 26. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. *Epileptic Disord* 2007;353-412.
 27. Asadi-Pooya AA, Forouzesh M, Eidi H, Mirzaghafour SE. Levetiracetam versus carbamazepine in treatment of rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;94:1-8.
 28. Wolff M, Weiskopf N, Serra E, Preissl H, Birbaumer N, Kraegleloh-Mann I. Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia*. 2005;46:1661-7
 29. Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, Vles JS, Hendriksen J. Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci*. 2011;304:71-4
 30. Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J, Weber JW, Vles JS. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2006;8:56-70
 31. Zhang Q, Yang F, Hu Z, et al. Antiepileptic Drug of Levetiracetam Decreases Centrottemporal Spike-Associated Activation in Rolandic Epilepsy. *Front Neurosci*. 2018;27:79
 32. Garcia-Ramos C, Jackson D, Lin J et al. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS). *Epilepsia* 2015;56(10):1615-22.
 33. The National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of epilepsies in adults and children in primary and secondary care; 2012. Retrieved from <http://www.nice.org.uk/cg137> (2014).
 34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: a national clinical guideline; 2005 Retrieved from <https://www.sign.ac.uk/guideline70> (2014).
 35. Steinborn B. *Neurologia wieku rozwojowego*. Warszawa; 1st 2017.p. 72-90
 36. Tacke M, Borggraeve I, Gerstl L, et al; HEAD Study group, Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrottemporal spikes: A randomized controlled trial. *Seizure*. 2018 Mar;56:115-120
 37. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*. 2007 Jun;29(5):281-4
 38. Pavlou E, Gkampeta A, Evangelidou A, Athanasiadou PF. Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS): relationship between unilateral or bilateral localization of interictal stereotyped focal spikes on EEG and the effectiveness of anti-epileptic medication. *Hippokratia* 2012;16:221-4.
 39. Xiao F, An D, Deng H, Chen S, Ren J, Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS). *Seizure*. 2014 Oct;23(9):756-61
 40. Kanemura H, Sano F, Ohshima T, Aihara M. Efficacy of levetiracetam for reducing rolandic discharges in comparison with carbamazepine and valproate sodium in rolandic epilepsy. *Seizure*. 2018;62:79-83
 41. Liu MJ, Su XJ, Md XS, et al. Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes in chinese children. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:5623
 42. Incecik F, Altunbasak S, Herguner OM, Mert G, Sahhan D. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Brain Dev* 2015;37:66-70.
 43. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001;57(6):1071-9.
 44. van Klink NE, van't Klooster MA, Leijten FS, Jacobs J, Braun KP, Zijlmans M. Ripples on rolandic spikes: a marker of epilepsy severity. *Epilepsia* 2016;57(7):1179-89
 45. Kanemura H, Sano F, Aoyagi K, Sugita K, AiHara M. Do sequential EEG changes predicts atypical features in rolandic epilepsy? *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10): 912-7. [18]

46. Kim H, Yoo IH, Lim BC, Hwang H, Chae JH, Choi J. Averaged EEG spike dipole analysis may predict atypical outcome in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Brain Dev* 2016;38(10):903–8.
47. Xiao F, An D, Lei D et al. Real- time effects of centrotemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy: An EEG-fMRI study. *Neurology* 2016;86:544–51
48. Lin JJ, Riley JD, Hsu DA. Striatal hypertrophy and its cognitive effects in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2012; 53:677.
49. Huang C, Hu W, Tan G, Xu Y, Liu L. Clinical and electroencephalographic features of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes comorbidity with attention-deficit hyperactivity disorder in Southwest China. *Epilepsy Behav.* 2020;111:107240
50. Striano P, Vari MS. Todd Paralysis in Rolandic Epilepsy. *Pediatr Neurol Briefs.* 2015;29(7):50
51. Luo C, Yang F, Deng J, et al. Altered functional and effective connectivity in anticorrelated intrinsic networks in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jun; 95(24): e3831
52. Kartal A, Aksoy E, Deda G. The effects of risk factors on EEG and seizure in children with ADHD. *Acta Neurol Belg* 2016;117:169–73.
53. Millichap J, Stack C, Millichap J. Frequency of epileptiform discharges in the sleep deprived electroencephalogram in children evaluated for attention-deficits disorders. *J Child Neurol* 2011;26:6–11.
54. Eom TH, Shin JY, Kim YH, Chung SY, Lee IG, Kim JM. Distributed source localization of interictal spikes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) study. *J Clin Neurosci* 2017;38:49–54.
55. Luo C, Yang F, Deng J et al. Altered functional and effective connectivity in anticorrelated intrinsic networks in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Medicine (Baltimore)* 2016;95. 24(e3831).
56. Garcia-Ramos C, Jackson D, Lin J et al. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsia* 2015;56(10):1615–22

BÖLÜM 174

ABSANS EPİLEPSİLER

Hilal AYDIN¹
Sevim TÜRAY²
Kürşad AYDIN³

GİRİŞ

Absans nöbetleri, çocuklarda sıklıkla karşılaşılan, jeneralize nonmotor nöbetlerdir. ILAE'nin 2017 yılındaki sınıflamasına göre göre absans nöbetleri, jeneralize non-motor nöbetler başlığı altında; tipik, atipik, miyoklonik, göz kapığı miyoklonili absans nöbetleri şeklinde kategorize edilmiştir ve tüm nöbet türlerinin %10'undan azını oluşturur.¹ Nöbet sırasında farkındalıkta bozulma, hareketlerde ani duraksama, yüz ifadesinde değişiklik ve elektroensefalografide (EEG)'de 3 Hz bilateral diken dalga deşarjları izlenir. Nöbetler kısa sürelidir ve gün içinde çok sayıda tekrarlar.² Absans nöbetlerinin, talamokortikal devrelerden üretilen anormal salınım ritimleri nedeniyle ortaya çıktığına inanılmaktadır.³ Nöbetlerin prevelansı yaşamın ilk 10 yılında en yüksektir ve daha sonraki yaşlarda görülme sıklığı azalır.⁴ Nöbetler nadir olarak yaşamın ilk yılında da başlayabilir ve kızlarda daha sık görülmektedir.⁵

Absans nöbetleri, klinik ve EEG özelliklerine göre tipik ve atipik absans nöbetleri olarak sınıflandırılabilir. Tipik absans nöbetleri, sadece bilincin etkilendiği nöbetler (basit absans) ve bilinç etkilenmesine tonik, klonik, atonik,

otonomik ve otomatizmaların eşlik ettiği nöbetler (kompleks absans) şeklinde ikiye ayrılır.⁶ Tipik absans nöbetleri kısadır, nadiren 30 saniyeden daha uzun sürer, diğer jeneralize nöbetlerde olduğu gibi, aura veya postiktal dönem beklenmez. Genellikle başka motor veya davranışsal fenomenler olmadan boş bir yüz görünümü ile ilişkili ani bilinç bozukluğu ile karakterizedir. Bilincin bozulması değişkendir. Bazı çocuklar nöbet sırasında söylenen her şeyi hemen hemen hatırlarken, bazıları için nöbetin tüm süresi “kayıp zaman”dır.⁷

Absans nöbetlerinin sadece boş bakmaktan ibaret olduğu düşünülse de aslında nöbet tipiyle ilişkili davranış değişiklikleri genellikle daha karmaşıktır. Çoğu absans nöbetine motor, davranışsal veya otonomik fenomenler eşlik eder.⁷ Otomatizmalar, absans nöbetlerinde çok yaygındır. Bu davranışlar de novo olarak ortaya çıkabilir, perseveratif olabilir ya da preiktal aktivitenin devamı olarak düşünülebilir. Yüzü ya da elleri ovuşturmak, dudakları yalamak, çiğnemek, yüzü buruşturmak, kaşmak veya giysilerle uğraşmak gibi basit davranışlar de novo otomatizma'lardır. Kart dağıtmak, bir satranç taşını taşımak veya bir oyuncağı tutmak gibi kompleks aktiviteler genellikle perseveratifdir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., drhilalaydin@gmail.com

² Doç. Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., drsvm@yahoo.com

³ Prof. Dr., Özel Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., kursadaydin@hotmail.com

Atipik Absans Status Epileptikus

Atipik ASE semptomatik veya kriptojenik jeneralize epilepsili hastalarda görülebilir ve olguların çok sayıda başka nöbet tipleri de mevcuttur. Bu çocukların pek çoğu öğrenme güçlüğü ve fiziksel engelliliğe sahiptir. Atipik ASE'li olgularda bilinçte dalgalanma ana bulgu olmakla birlikte, sıklıkla tekrarlayan seri tonik, atonik postüral değişiklikler ve segmente ya da jeneralize jerkler eşlik eder. Tablonun başlangıç ve bitişi sinsidir.⁷⁷

EEG ile tipik veya atipik ASE ayrımını tek başına yapılamaz. Atipik ASE'de görülen 2-2,5 Hz yavaş diken dalgalar, tipik ASE olgularında da görülebilir. Bu nedenle hastayı bir bütün olarak değerlendirmek gerekir. İnteriktal EEG genellikle anormaldir, yavaş diken dalga paroksizmleri görülür. Çocuğun bilişsel geriliği olduğu için aileler zaman zaman ASE durumunu farketmez ve olay, daha ağır jeneralize konvulzif status epileptikus tablosuna dönüşebilir. Genellikle tedaviye dirençlidir, kötü seyirli epilepsi sendromlarıyla birliktedir.⁷⁷

Miyoklonik Absans Status Epileptikus

Omuz ve üst ekstremitelerin proksimalinde, göz kapağı ve perioral bölgede ritmik olmayan kas kontraksiyonları ile görülen ASE tablosudur. Özellikle hipoksik beyin hasarı, ensefalopatiler ve GJE'ler ile birlikte görülebilir. Nöbet mekanizmasında premotor alanlar ve primer motor korteksin sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁷⁷

Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi ve perioral miyoklonili absans epilepsi miyoklonilerle seyretmesi ve sık ASE'ye neden olması nedeniyle miyoklonik ASE ile karışabilir.⁷⁷

ASE'lerin klinik ve EEG özellikleri net değildir ve iyi bilinmemektedir. Bu nedenle tanısı zordur. Tanı konulurken hasta, tüm klinik ve elektrofizyolojik bulguları ile bir bütün olarak ele alınmalıdır. ASE öncesi öyküsü, kullandığı ilaçlar ve etyoloji değerlendirmesi mutlaka ya-

pılmalıdır. Diğer nonkonvulzif status epileptikus tablolarından ayrılmalı ve tedavi buna göre şekillenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522-530.
2. Unterberger I, Trinka E, Kaplan PW, Walser G, Luef G, Bauer G. Generalized nonmotor (absence) seizures-What do absence, generalized, and nonmotor mean? *Epilepsia*. 2018 Mar;59(3):523-529.
3. Snead OC. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Annals of Neurology*. 1995;37:146-157.
4. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006 May;10(3):107-113.
5. Giordano L, Vignoli A, Cusmai R, et al. Early onset absence epilepsy with onset in the first year of life: A multicenter cohort study. *Epilepsia*. 2013;54:66-69.
6. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
7. Holmes GL. Generalized Seizures. In: Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Elsevier Inc; 2017. p.524-530.
8. McKeever M, Holmes GL, Russman BS. Speech abnormalities in seizures: A comparison of absence and partial complex seizures. *Brain Lang*. 1983;19(1):25-32.
9. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss RE. Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. A study of 374 seizures in 48 patients. *Brain*. 1975 Sep;98(3):427-440.
10. Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR, Incorpora G, Pavone A, Parano E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1047-1051.
11. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362:790-799.
12. Ott D, Caplan R, Guthrie D, et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:907-914.
13. Yıldız-Çoksan S, Aslan A, Çoksan S, Okuyaz Ç. Cognitive profile and academic achievement of children with absence epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 Jun;95:95-99.
14. Holmes GL, McKeever M, Adamson M. Absence seizures in children: clinical and electroencephalographic features. *Ann Neurol*. 1987 Mar;21(3):268-273.
15. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: Assessment of current state and directions for future research. *Epilepsia*. 2008;49:2131-2139.
16. Mukhin KY. Lennox-Gastaut Syndrome. in : Muk-

- hin KY, Kholin AA, Miranov MB, Petrukhin AS, Holthausen H, eds. *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in children*. France: John Libbey Eurotext; 2014. p.127-157.
17. Panayiotopoulos CP. Epileptic seizures and their classification. In: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer; 2010. pp.21-63.
 18. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389-399.
 19. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996 Jan;37(1):19-23.
 20. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia*. 2000 Oct;41(10):1269-1275.
 21. Kessler SK, Shinnar S, Cnaan A, et al. Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017 Aug 15;89(7):673-679.
 22. Capovilla G, Rubboli G, Beccaria F, et al. A clinical spectrum of the myoclonic manifestations associated with typical absences in childhood absence epilepsy. A video-polygraphic study. *Epileptic Disord*. 2001 Jun;3(2):57-62.
 23. Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C, Curatolo P. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2014 Mar;50(3):205-212.
 24. Seneviratne U, Woo JJ, Boston RC, Cook M, D'Souza W. Focal seizure symptoms in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*. 2015 Aug 18;85(7):589-595.
 25. Shinnar S, Cnaan A, Hu F, et al. Long-term outcomes of generalized tonic-clonic seizures in a childhood absence epilepsy trial. *Neurology*. 2015;85(13):1108-1114.
 26. Masur D, Shinnar S, Cnaan A, et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2013;81(18):1572-1580.
 27. Shinnar RC, Shinnar S, Cnaan A, et al. Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017 Oct 17;89(16):1698-1706.
 28. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Feb;151(2):152-158.
 29. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010 Aug 3;75(5):432-440.
 30. Verducci C, Hussain F, Donner E, et al. SUDEP in the North American SUDEP Registry: The full spectrum of epilepsies. *Neurology*. 2019 Jul 16;93(3):e227-e236.
 31. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Consistent topography and amplitude symmetry are more typical than morphology of epileptiform discharges in genetic generalized epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2016 Feb;127(2):1138-1146.
 32. Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A, et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology*. 2013;81(2):150-156.
 33. Jain P. Absence Seizures in Children: Usual and the Unusual. *Indian J Pediatr*. 2020 Dec;87(12):1047-1056.
 34. Guilhoto LM, Manreza ML, Yacubian EM. Occipital intermittent rhythmic delta activity in absence epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Jun;64(2A):193-197.
 35. Suls A, Mullen SA, Weber YG, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*. 2009 Sep;66(3):415-419.
 36. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalised epilepsies. In: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer; 2010. p.377-421.
 37. Perry MS, Bailey LJ, Kotecha AC, Malik SI, Hernandez AW. Amantadine for the treatment of refractory absence seizures in children. *Pediatr Neurol*. 2012 Apr;46(4):243-245.
 38. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*. 2009 Sep;50 Suppl 8:31-36.
 39. Loiseau P, Duché B, Pédespan J-M. Absence Epilepsies. *Epilepsia*. 1995;36:1182-1186.
 40. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008 Nov;49(11):1838-1846.
 41. Caplan R, Levitt J, Siddarth P, et al. Frontal and temporal volumes in Childhood Absence Epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Nov;50(11): 2466-2472.
 42. Tenney JR, Glauser T. Electroclinical syndromes: Childhood onset. In: *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition*. Elsevier Inc; 2017. p.569-575.
 43. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005 Apr;27(3):178-184.
 44. Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs*. 2006;20(11):911-916.
 45. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-685.
 46. Panayiotopoulos CP. Reflex Seizures and Related Epileptic Syndromes. Ed:Panayiotopoulos CP *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer; 2010. Chapter 16 p.513-517.
 47. Covanis A. Eyelid myoclonia and absence. *Adv Neurol*. 2005;95:185-196.
 48. Smith KM, Youssef PE, Wirrell EC, et al. Jeavons Syndrome: Clinical Features and Response to Treatment. *Pediatr Neurol*. 2018 Sep;86:46-51.
 49. Uzun GA, Baykan B. Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsi Sendromu. *Türkiye Klin Nöroloji - Özel Konular*; 2020. p.19-23.
 50. Striano S, Capovilla G, Sofia V, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 2009 May;50 Suppl 5:15-19.

51. Sevgi Demirci EB, Saygi S. Unusual features in eyelid myoclonia with absences: a patient with mild mental retardation and background slowing on electroencephalography. *Epilepsy Behav.* 2006 Mar;8(2):442-445.
52. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, et al. A study of 63 cases with eyelid myoclonia with or without absences: type of seizure or an epileptic syndrome? *Seizure.* 2009 Jul;18(6): 440-445.
53. Senbil N, Soyer O, Turanlı G, Güner YK. Fixation-off sensitivity and generalized epileptic EEG induced by eyes closed. *Pediatr Neurol.* 2006 Nov;35(5):363-366.
54. Panayiotopoulos CP. Jeavons syndrome. Eyelid myoclonia with absences. In: Panayiotopoulos CP, editors. *The epilepsies: seizures, syndromes, and management.* Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing; 2005. p.475-480.
55. Harriott AM, Tatum WO. Electroclinical syndromes: Adolescent onset. In: Swaiman's *Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition.* Elsevier Inc; 2017. p.576-582.
56. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol.* 2005 Dec;20 Suppl 1:S1-56; quiz S59-60.
57. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007 Dec;9(4):353-412.
58. Fattore C, Boniver C, Capovilla G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:802-809.
59. Groomes LB, Pyzik PL, Turner Z, Dorward JL, Goode VH, Kossoff EH. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol.* 2011 Feb;26(2):160-165.
60. Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M. Seizure outcome in patients with juvenile absence epilepsy. *Neurol Sci.* 2016;37:289-292.
61. Healy L, Moran M, Singhal S, O'Donoghue MF, Alzoubidi R, Whitehouse WP. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for Juvenile Absence Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Seizure.* 2018 Jul;59:116-122.
62. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:57-66.
63. Baykan B, Noachtar S. Perioral myoclonia with absences: an overlooked and misdiagnosed generalized seizure type. *Epilepsy Behav.* 2005 May;6(3):460-462.
64. Bilgiç B, Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Perioral myoclonia with absence seizures: a rare epileptic syndrome. *Epileptic Disord.* 2001 Jan-Mar;3(1):23-27.
65. Hrachovy RA, Frost JD Jr. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2006 Aug;23(4):312-332.
66. Panayiotopoulos CP, Koutroumanidis M, Giannakodimos S, Agathonikou A. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:622-627.
67. Rubboli G, Gardella E, Capovilla G. Idiopathic generalized epilepsy (IGE) syndromes in development: IGE with absences of early childhood, IGE with phantom absences, and perioral myoclonia with absences. *Epilepsia.* 2009 May;50 Suppl 5:24-28.
68. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain.* 2006 May;129(Pt 5):1281-1292.
69. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015 Oct;56(10):1515-1523.
70. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:73-79.
71. Panayiotopoulos CP, Status Epilepticus. Ed: Panayiotopoulos CP *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment.* Springer; 2010. Chapter 3 p.72-77.
72. Andermann F, Robb JP. Absence Status A Reappraisal following Review of Thirty-eight Patients. *Epilepsia.* 1972;13:177-187.
73. Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia.* 1998 Dec;39(12):1265-1276.
74. Ming X, Kaplan PW. Fixation-off and eyes closed catamenial generalized nonconvulsive status epilepticus with eyelid myoclonic jerks. *Epilepsia.* 1998 Jun;39(6):664-668.
75. Baykan B, Gökyiğit A, Gürses C, Eraksoy M. Recurrent absence status epilepticus: clinical and EEG characteristics. *Seizure.* 2002 Jul;11(5):310-319.
76. Agathonikou A, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP. Fixation-off-sensitive epilepsy with absences and absence status: video-EEG documentation. *Neurology.* 1997 Jan;48(1):231-234.
77. Şahin E, Baykan B. Absans Status Epileptikus. Ed: Erdiñç OO. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics* 2016;9(3):56-62.
78. Koutroumanidis M, Tsatsou K, Tsiptsios D. Absence Status Epilepticus. In: Panayiotopoulos C.P. (eds) *Atlas of Epilepsies.* Springer London; 2010. p.537-544.
79. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and their treatment. *Arch Dis Child.* 1999 Oct;81(4):351-355.
80. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Rowlinson S, Sanders S. Idiopathic generalised epilepsy with phantom absences and absence status in a child. *Epileptic Disord.* 2001 Jun;3(2):63-66.
81. Genton P, Ferlazzo E, Thomas P. Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia.* 2008 Apr;49(4):642-649.
82. Korff CM, Nordli DR Jr. Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Sep;3(9):505-516.
83. Benson PJ, Klein EJ. New-onset absence status epilepsy presenting as altered mental status in a pediatric patient. *Ann Emerg Med.* 2001;37:402-405.
84. Baykal B. Absans status epileptikus. Status Epileptikus. 1. Baskı. İstanbul: Artpres; 2004. p.63-77.

BÖLÜM 175

JÜVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ

Gül YÜCEL¹
Cengiz DİLBER²

GİRİŞ

Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME) klinik özellikleri ilk olarak 1867’de Herpin tarafından tanımlandı ve kasılmaları adlandırmak için “Maladie de Secousse” terimlerini kullandı. 1957’de Janz ve Christian hastaların bir kısmında uykusuzluk, ani uyanma, aşırı alkol alımı gibi faktörlerin nöbetleri tetiklediğini farkederek bir epileptik sendrom olarak İmpulsif Petit Mal adını önerdi.¹ Lund ve ark.² tarafından jüvenil miyoklonik epilepsi kavramı literatüre girdi ve sonraki yıllarda da Anahtar kelimeler: Jüvenil miyoklonik epilepsi, tanı kriterleri, nöbet türleri, endofenotipleme, genetik, ayırıcı tanı, prognoz, tedavi

olarak adlandırıldı.^{3,4} Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından tanımın onayı ile jüvenil miyoklonik epilepsi ve impulsif petit mal terimleri eşanlamlı olarak kullanıldı.⁵ JME prevalansı tüm epilepsilerin %2,8-11,9’u ve genetik jeneralize epilepsilerin %26,7’si olduğu tahmin edilmektedir.⁶ Önceki çalışmalarda cinsiyet dağılımının eşit olduğu kabul edilirken, daha yeni serilerde kızlarda daha yüksek insidans bildirilmiştir.^{1,6} Başlangıç yaşı genellikle 12-18 yaş arasında ergenlik dön-

mindedir. En önemli klinik bulgusu bilinç kaybı olmadan, genellikle uyanma ve sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan, özellikle omuzlar ve kollarda görülen iki taraflı, tek veya tekrarlayan, kısa süreli, düzensiz, ritmik olmayan, ani şok benzeri kas kasılmalarını içeren miyoklonik nöbetlerdir.⁷ Miyokloniler bazen hastaların aniden düşmesine neden olabilir. Hastaların %90’ında jeneralize tonik klonik nöbetler ve yaklaşık üçte birinde absans nöbetler görülür.⁸ Nöbetler genellikle uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve genellikle yetersiz uyku ile tetiklenir. İnteriktal ve iktal elektroensefalografide (EEG) hızlı, jeneralize, genellikle düzensiz diken dalgalar ve çoklu diken dalgalar bulunur, EEG’de diken ve miyoklonik atımlar arasında yakın bir faz korelasyonu yoktur. Hastalar ışığa duyarlıdır. Uygun ilaçlara yanıt iyidir.⁵

TANI KRİTERLERİ

Başlangıçta çok kolay teşhis edildiği düşünülen bu epileptik sendromun klinik yelpazesi önemli ölçüde genişledi. Klinik açıdan faydalı ve yol gösterici olan JME’nin tanı kriterleri ve yönetimi konusunda iki uluslararası uzlaşma raporu (Avignon, 2011 ve The Hague, 2012) yayınlandı.⁹

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., drgulyucel@hotmail.com

² Prof. Dr., Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., cengizdlb61@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Janz D, Christian W. Impulsive-petit mal. *Deutsche Zeitschrift für Nerven-heilkunde* 1957;176:346-388.
2. Lund M, Reintoft H, Simonsen N. A controlled sociological and psychological study on patients with juvenile myoclonus epilepsy. *Nervenarzt*. 1976;47(12):708-712.
3. Asconapé J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25(1):108-114.
4. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984;34(3):285-294.
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-399.
6. Genton P, Gelisse P, Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definitions and limits. In: Schmitz B, Sander T, editors. *Juvenile myoclonic epilepsy. The Janz syndrome*. Petersfield: Wringhtson Biomedical Publishing; 2000.p.11-32.
7. Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, Bergamasco B, Benna P. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci*. 2001;184(1):65-70.
8. Wheless JW, Kim HL. Adolescent seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 3:33-52.
9. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Schmitz B, Janz D, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: From founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S87-S90.
10. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Zuberi SM, Trinka E, Specchio N, et al. (2017-2021). ILAE Definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position Statement by the ILAE Task force on Nosology and Definitions. ILAE Draft guideline (<https://www.ilae.org/files/dmfile/IGEFINALApril2.pdf>)
11. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand*. 1985;72(5):449-459.
12. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Lüders HO. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(10):1668-1676.
13. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol*. 1989;25(4):391-397.
14. Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. *Epilepsy Res*. 2015;114:2-12.
15. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain*. 2000;123 (2):318-330.
16. Mayer TA, Schroeder F, May TW, Wolf PT. Perioral reflex myoclonias: a controlled study in patients with JME and focal epilepsies. *Epilepsia*. 2006;47(6):1059-1067.
17. Guaranha MS, da Silva Sousa P, de Araújo-Filho GM, et al. Provocative and inhibitory effects of a video-EEG neuropsychologic protocol in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(11):2446-2455.
18. Guaranha MS, Filho GM, Lin K, Guilloto LM, Caboclo LO, Yacubian EM. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure*. 2011;20(1):42-48.
19. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006;129(5):1269-1280.
20. De Araujo Filho GM, Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy Behav*. 2013;28 (Suppl 1):S74-S80.
21. Schmitz B, Yacubian EM, Feucht M, Hermann B, Trimble M. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28 (Suppl 1):S72-S73.
22. Walsh J, Thomas RH, Church C, Rees MI, Marson AG, Baker GA. Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;35:72-77.
23. Shahnaz, Sher K, Abdul Sattar R. Clinical and EEG characteristics of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):12-15.
24. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994;35(2):285-296.
25. Greenberg DA, Durner M, Resor S, Rosenbaum D, Shinnar S. The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset: differences between juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal. *Neurology*. 1995;45(5):942-946.
26. Delgado-Escueta AV, Koeleman BP, Bailey JN, Medina MT, Durón RM. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav*. 2013;28 (Suppl 1):S52-S57.
27. Santos BPD, Marinho CRM, Marques TEBS, et al. Genetic susceptibility in Juvenile Myoclonic Epilepsy: Systematic review of genetic association studies. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179629.
28. Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(2):115-123.
29. Bauer PR, Gorgels K, Spetgens W, et al. The topographical distribution of epileptic spikes in juvenile myoclonic epilepsy with and without photosensitivity. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):176-182.
30. Cao B, Tang Y, Li J, Zhang X, Shang HF, Zhou D. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013;106(3):370-377.
31. Aydin-Ozemir Z, Terzibasoglu E, Altindag E, Sencer S, Baykan B. Magnetic resonance spectroscopy findings in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41(1):42-49.

32. Koepp MJ, Woermann F, Savic I, Wandschneider B. Juvenile myoclonic epilepsy neuroimaging findings. *Epilepsy Behav.* 2013;28(Suppl 1):S40-S44.
33. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Barker GJ, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain.* 2011;134(6):1710-1719.
34. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology.* 2012;78(20):1555-1559.
35. Kim JH. Grey and White Matter Alterations in Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Comprehensive Review. *J Epilepsy Res.* 2017;7(2):77-88.
36. Kim SH, Lim SC, Kim W, et al. Extrafrontal structural changes in juvenile myoclonic epilepsy: a topographic analysis of combined structural and microstructural brain imaging. *Seizure.* 2015;30:124-131.
37. Swartz BE, Spitz J, Vu AL, Mandelkern M, Su ML. Heterogeneity of anatomic regions by MR volumetry in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(4):300-308.
38. Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia.* 1989;30 (Suppl 4):S19-S27.
39. Kverneland M, Selmer KK, Nakken KO, Iversen PO, Taubøll E. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;53:197-201.
40. Brodie MJ. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(6):681-688.
41. Hernández-Vanegas LE, Jara-Prado A, Ochoa A, et al. High-dose versus low-dose valproate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy: Going from low to high. *Epilepsy Behav.* 2016;61:34-40.
42. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56(7):1006-1019.
43. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia.* 2016;57(8):e173-e177.
44. Martinović Z. Adjunctive behavioural treatment in adolescents and young adults with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2001;10(1):42-47.
45. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(2):240-243.
46. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology.* 2013;81(24):2128-2133.
47. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology.* 2009;73(13):1041-1045.
48. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia.* 2012;53(8):1379-1386.
49. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure.* 2017;44:48-52.
50. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure.* 2017;49:36-41.

JENERALİZE TONİK KLONİK NÖBETLER

Uğur IŞIK¹

GİRİŞ

Jeneralize tonik klonik nöbetler (JTK), başlangıcından itibaren jeneralize olan, herhangi bir uyarı olmadan ortaya çıkan nöbetlerdir. Öncesinde aura, motor, duyuşal ya da diğer semptomlar olup eski adıyla sekonder jeneralize, yeni adıyla fokalden bilaterale giden tonik klonik nöbetler de mevcuttur.¹

Primer jeneralize tonik klonik (PJTK) nöbetlerin öncesinde myoklonik jerkler, absans nöbetleri veya absans statusu görülebilir. Sekonder olanlar ise fokal nöbetlerden kaynaklanırlar.

International League Against Epilepsy (ILAE) 'nin yeni epilepsi sınıflamasına göre nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve bilinmeyen olarak üç gruba ayrılır.¹ Jeneralize nöbetlerin tonik, atonik, klonik, tonik/klonik, myoklonik ve absans tipleri vardır. Bu sınıflama klinik bulgular ve EEG sonuçlarına göre yapılır.² PJTK veya fokal başlangıçlı JTK nöbetler arasındaki farkı anlamak için klinik, elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularından yararlanılır. Nöbetlerin klinik olarak fokal başlangıçlı olması, görüntülemede fokal beyin

lezyonları, lokalize EEG anomalilerin varlığı iki tür epilepsiyi ayırmamızda yardımcı olur. Ancak bazen kesin ayırım yapmak kolay olmayabilir. Primer jeneralize epilepsilerde (PJE) de semiyolojik olarak başlangıç asimetrik olabilir ve EEG'de fokal anomaliler görülebilir.³ Ayrıca küçük çocuklar ve süt çocukları aurayı tanımlayamaz.

Sıklık: Büyük bir çalışmada JTK nöbetlerin doğumdan 9 yaşına kadar prevalansı 1000'de 3.2 olarak bulunmuştur. 10 ile 19 yaşlarında ise prevalans 1000'de 2.7'dir.⁴ Başka bir çalışmada ise 11 yaşın altındaki sıklığı 1000'de 2 olarak bulunmuştur.⁵

ETYOLOJİ

Herhangi bir yapısal veya fonksiyonel beyin anomalisi JTK nöbetlere sebep olabilir

1. Febril nöbetler
2. Akut semptomatik nöbetler (travma, tümör, serebrovasküler olaylar, enfeksiyon, metabolik hastalıklar, elektrolit bozuklukları, zehirlenme, ilaç toksisitesi)
3. Primer jeneralize epilepsi sendromları
4. Fokal epilepsiler (fokalden bilaterale giden tonik klonik nöbetler)

¹ Prof. Dr., Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD., ugurisik2002@yahoo.com

nöbetler (JTK dahil), LGS ile ilgili nöbetler, absans nöbetleri

4. Levetirasetam: Fokal başlangıçlı nöbetler, juvenil myoklonik epilepsideki (JME) myoklonik nöbetler, idyopatik jeneralize epilepsilerin (İJE) primer jeneralize tonik klonik nöbetleri (PJTKN)
5. Perampenel: Fokal başlangıçlı nöbetler, İJE'lerin PJTKN
6. Fenitoin: Fokal başlangıçlı nöbetler, fokal-den bilaterale giden tonik klonik nöbetler.
7. Topiramet: Fokal başlangıçlı nöbetler, PJTKN, LGS ile ilgili nöbetler
8. Valproik asit: Jeneralize veya fokal başlangıçlı nöbetler. VPA JTK nöbetler dahil farklı nöbet türlerinde etkili olan geniş spektrumlu bir antiepileptiktir.

Günümüzde valproik asit çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamaktadır, erkeklerde veya post menopozal kadınlarda ilk seçenek olabilir. Kilo alımı yan etkisinden dolayı aşırı kilolu çocuk ve erişkinlerde de önerilmemektedir. Bunun yerine levetiracetam veya lamotrijin kullanılabilir. Topiramet ta ilk seçenek olabilir ancak kognitif ve hafıza üzerindeki yan etkilerini düşünmek gerekir. Perampenel ve lakozamid de düşünülebilecek seçeneklerdir.²⁶⁻²⁹

Vagus Sinir Stimülasyonu (VNS)

VNS'nin dirençli fokal epilepsilerde kullanılsa da JTK nöbeti olan hastalarda da etkin bir tedavi olduğuna dair yayınlar vardır. Bir yayında İJE'lerin JTK nöbetlerinde %62 oranında azalma görülmüştür³⁰. Diğer bir yayında ise İJE hastaların %57.1'de nöbetlerde %50'den fazla azalma görülmüştür.³¹

Cerrahi Tedavi

Primer JTK nöbetler için epilepsi cerrahisi bir seçenek değildir. Ancak bazı fokal başlangıçlı nöbetlerin yanlılıkla primer JTK nöbet olarak sınıflandırılabilceği bilinmektedir. Hastalarda dikkatli bir video EEG monitorizasyonu

yapılarak fokal nöbetlerin sekonder bilateral senkroni bulguları ayırt edilmelidir. Bu hastalar epilepsi cerrahisi adayı olabilirler.

Ketojenik Diyet

Dirençli JTK nöbetlerde ketojenik diyet kullanılabilir. Nöbet sıklığında ortalama %50 azalma elde edilir.^{32,33}

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522-30.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21.
3. Generalised epileptic seizures. Panayiotopoulos CP, editör. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. İkinci baskı. Springer Healthcare Ltd.2010.p.32-58
4. Kurland LT: The incidence and prevalence of convulsive disorders in a small urban community. *Epilepsia* 1959;1:143-69.
5. Ross EM, Peckham CS, West PB, Butler NR. Epilepsy in childhood: Findings from the National Child Development Study. *Br Med J* 1980;280(6209):207-10.
6. Vierck E, Cauley R, Kugler SL, Mandelbaum D, Pal DK, Durner M. Polyspike and Waves Do Not Predict Generalized Tonic-Clonic Seizures in Childhood Absence Epilepsy. *J Child Neurol* 2010;25(4):475-81.
7. Unterberger I, Trinka E, Luef G, Bauer G, Idiopathic generalized epilepsies with pure grand mal:clinical data and genetics. *Epilepsy Res.* 2001;41(1):19-25.
8. Oller-Daurella I, Oller LFV. Epilepsy with generalized tonic clonic seizures in childhood. Does a childhood grand mal syndrome exist? Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P editörler. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, İkinci baskı. John Libbey, Londra, pp:161-71.
9. Camfield P, Camfield C. Idiopathic generalized epilepsy with generalizes tonic clonic seizures (IGE-GTC): a population based cohort with 20 year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav* 2010;18(1-2):61-3.
10. Caraballo R, Silva S, Beltran L, Calvo A, Caballero R. Childhood-only epilepsy with generalized tonic-clonic seizures: A well-defined epileptic syndrome. *Epilepsy Res* 2019;158:28-33.
11. Corff C, Nordli DR. Do generalized tonic clonic seizures exist in infancy? *Neurology* 2005;65:1750-3.
12. Panayiotopoulos CP Idiopathic epileptic seizures and syndromes in infancy. Panayiotopoulos CP, edi-

- tör. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Chipping Norton: Bladon Medical Publishing, 2005.p. 117-33.
13. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005;95:71-102.
 14. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E et al. Mutations of sodium channel α subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic clonic seizures . *Brain* 2003;126:531-46.
 15. Kotagal P, Bleasel A, Geller E, Kankirawatana P, Moorjani BI, Rybicki L. Lateralizing Value of Asymmetric Tonic Limb Posturing Observed in Secondly Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Epilepsia* 2000;41(4):457-62.
 16. Hirtz DG. Generalized Tonic-Clonic and Febrile Seizures. *Pediatric Clinics of North America* 1989, 36(2), 365-82.
 17. Dreifuss FE: *Pediatric Epileptology: Classification and Management of Seizures in the Child*. Boston, John Wright-PSG Inc, 1983, pp 93-96.
 18. Wang J, Li Y, Wang Y, Huang W. Multimodal Data and Machine Learning for Detecting Specific Biomarkers in Pediatric Epilepsy Patients With Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Front Neurol* 2018;9:1038.
 19. Parsons N, Bowden SC, Vogrin S, D'Souza WJ. Default mode network dysfunction in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2020;159:106254.
 20. Mullen SA, Berkovich SF. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2018;59:1148-53.
 21. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46:15-20.
 22. Goodin DS, Aminoff MJ: Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984;1: 837-8.
 23. Classification of seizures. Fisch BJ, editör. *EEG Primer, Basic Principles of Digital and Analog EEG*. Üçüncü baskı. Amsterdam:Elsevier Science;1999.p:245-59.
 24. Abnormal Rhythms. Hughes JR, editör. *EEG in Clinical Practice*. İkinci baskı. Newton: Butterworth-Heinemann;1994.p:150-4.
 25. Trivisano M, Muccioli L, Ferretti A, Lee H, Chi C, Bisulli F . Risk of SUDEP during infancy. *Epilepsy Behav* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107896>
 26. Shorvon SD, Bermejo PE; Gibbs AA, Huberfeld G, Kalviainen R. Antiepileptic drug treatment of generalized tonic-clonic seizures:an evaluation of regulatory data and five criteria for drug selection. *Epilepsy Behav* 2018;82:91-103.
 27. Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy . *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(9):925-36.
 28. Tabrizi N, Zarvani A, Rezaei P, Cheraghmakani H, Alizadeh-Navaei R. Levetiracetam in genetic generalizes epilepsy:A prospective unblinded active-controlled trial. *Epilepsy Res* 2019;157:106214.
 29. Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, Tassinari CA, Hirsch E. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: Analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res* 2009;85:72-80.
 30. Kostov H, Larson PG, oste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand* 2007;115 (suppl 187):55-8.
 31. Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2004;13:176-8.
 32. Maydel BV, Wyllie E, Akhtar N et al. Efficacy of the Ketogenic Diet in Focal versus Generalized Seizures. *Pediatr Neurol* 2001;25(3):208-12.
 33. Vining EP, Freeman GM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998;55:1433-7.

BÖLÜM 177

OTOZOMAL DOMİNAT NOKTURNAL FRONTAL LOB EPİLEPSİSİ

Ergin ATASOY¹
Hüseyin TAN²

GİRİŞ

Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi tipik olarak hipermotor/hiperkinetik motor nöbetlerle karakterizedir. Ekstra-frontal de kaynaklanabilmesi nedeniyle son yıllarda daha iyi anlaşılabilmesi için ‘Uyku ile ilişkili hipermotor epilepsi (UHE)’ olarak tekrardan adlandırılmıştır.

UHE genellikle uykuda ani başlayıp ani sonlanan, stereotipik hipermotor veya asimetrik distonik/tonik motor nöbetlerle karakterize nadir görülen bir epileptik sendromdur. Nöbetler genellikle kısa süreli (<2 dk) gece boyunca kümeler halinde görülür. Nöbetlere taşikardi, takipne, gülme, vokalizasyon, korku gibi emosyonel durum eşlik edebilir.¹ Hipermotor/hiperkinetik hareketler aksiyel veya proksimal ekstremitelerde kas hareketlerini içerebilir, irregüler geniş amplitüdlü pedal çevirme, pelvik itme, sallanma, zıplama gibi hareketler oluşturabilir. Nöbetler belirsiz bir biçimde olabileceği gibi nadiren de uzun süren komplike hareketler de gözlemlenebilir (epileptik gezinme gibi).² Fokalden jenerealize tonik klonik nöbete dönüşebilir. Uykuda olması karakteristik özelliği olsa da hastaların %27-45’i hayat boyu en az bir defa

gündüz nöbeti geçirebilir.^{2,3,4} Nöbet esnasında sıklıkla farkındalık korunsa da hasta motor hareketlerini kontrol edemez. Nöbet sonrası kısa sürede uykuya geri döner.⁵

EPİDEMİYOLOJİ

Erkek cinsiyette bir miktar fazla olsa da her iki cinsten de görülür. Yaklaşık prevalans 1,8-1,9/100 000.^{3,6} Polisomnografi için bir merkeze yönlendirilen hastalarda UHE %13 olarak saptanmıştır.⁷

Klinik Prezantasyon ve Etyoloji

Sıklıkla ilk iki dekada, tipik olarak adolesan- da (11-14 yaş) başlasa da 1-64 yaş gibi geniş bir yelpazede görülebilir. Genellikle nörolojik muayene ve bilişsel değerlendirme normaldir. Gelişim basamakları yaşına uygundur.

Genetik, yapısal veya kazanılmış intrakranial patolojiler etyolojide saptanabilir. Nörogörüntüleme genelde normal olsa da en sık saptanan patoloji fokal kortikal displazidir.⁸

Genetik olarak en sık otozomal dominant (OD.) kalıtım gösterir. Penetrans %70 civarındadır ve %25 civarında genetik patojenite saptanabilir.⁴

¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ergincim00@hotmail.com

² Prof. Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., htan@atauni.edu.tr

KAYNAKLAR

- Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cardinale F, Sartori I, et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: a review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia*. 2019; 60: 707– 17.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999; 122(Pt 6): 1017– 31.
- Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, Zenesini C, Di Vito L, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: long-term outcome in a large cohort. *Neurology*. 2017; 3(88): 70– 7.
- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995; 118(Pt 1): 61– 73.
- Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. *Seizure* 2017; 44:87
- Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, Licchetta L, Naldi I, Mostacci B, et al. Prevalence of sleep-related hypermotor epilepsy-formerly named nocturnal frontal lobe epilepsy-in the adult population of the Emilia-Romagna region, Italy. *Sleep*. 2017; 1: 40.
- Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati M, Dalprà L, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998; 121: 205-223
- Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016; 10(86): 1834– 42.
- Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, Mandelstam S, Crompton DE, Hodgson BL, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*. 2014; 75: 782– 7.
- Korenke GC, Eggert M, Thiele H, Nürnberg P, Sander T, Steinlein OK. Nocturnal frontal lobe epilepsy caused by a mutation in the GATOR1 complex gene NPRL3. *Epilepsia*. 2016; 57: e60– 3.
- Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 1995; 11: 201– 3.
- De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2000; 26: 275– 6.
- Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet*. 2006; 79: 342– 50.
- Licchetta L, Pippucci T, Baldassari S, Minardi R, Provini F, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): contribution of known genes in 103 patients. *Seizure*. 2020; 74: 60– 4.
- Chen ZH, Wang C, Zhuo MQ, et al. Exome sequencing identified a novel missense mutation c. 464G>A (p.G155D) in Ca²⁺-binding protein 4 (CABP4) in a Chinese pedigree with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Oncotarget*. 2017;8(45):78940–78947.
- Scheffer I, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *The Lancet*. 1994;343(8896):515–517.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122(Pt 6):1017–1031.
- Oldani A, Zucconi M, Asselta R, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998;121(Pt 2):205–223.
- Ito M, Kobayashi K, Fujii T, Okuno T, Hirose S, Iwata H, Mitsudome A, Kaneko S. Electroclinical picture of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Japanese family. *Epilepsia*. 2000;41:52–8.
- Combi R, Dalprà L, Ferini-Strambi L, Tenchini ML. Frontal lobe epilepsy and mutations of the corticotropin-releasing hormone gene. *Ann Neurol*. 2005;58:899–904.
- Weinstock A, Giglio P, Kerr SL, Duffner PK, Cohen ME. Hyperkinetic seizures in children. *J Child Neurol*. 2003;18(8):517–524.
- Oldani A, Manconi M, Zucconi M, Martinelli C, Ferini-Strambi L. Topiramate treatment for nocturnal frontal lobe epilepsy. *Seizure*. 2006;15(8):649–652.
- Puligheddu M, Melis M, Pillolla G, et al. Rationale for an adjunctive therapy with fenofibrate in pharmacoresistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*.
- Carreño M, Garcia-Alvarez D, Maestro I, Fernández S, Donaire A, Boget T, Rumià J, Pintor L, Setoain X. Malignant autosomal dominant frontal lobe epilepsy with repeated episodes of status epilepticus: successful treatment with vagal nerve stimulation. *Epileptic Disord*. 2010;12:155–8.
- Mostacci B, Bisulli F, Vignatelli L, et al. Incidence of sudden unexpected death in nocturnal frontal lobe epilepsy: a cohort study. *Sleep Med*. 2015;16(2):232–236.
- Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia*. 2012;53(2):253–257.v

BÖLÜM 178

PROGRESİF MİYOKLONİK EPİLEPSİ

Alev ELÇİ KARADUMAN¹
Tuğba HIRFANOĞLU²

GİRİŞ

Progresif miyoklonik epilepsiler, en çok sekel bırakan epilepsi sendromlarından biridir ve tüm epilepsilerin %1'ini oluşturur.¹ Klinik ve genetik olarak heterojen bir gruptur.^{2,3} Miyoklonus, epileptik nöbetler ve progresif nörolojik kötüleşme temel özellikleridir.^{2,3} Tipik olarak miyoklonus; jeneralize, aritmik asenkron ve asimmetrik, fokal veya segmentaldir.⁴ Bunun yanında jeneralize tonik-klonik nöbetler sıklıkla ancak absans, tonik ve fokal nöbetler de izlenebilir.⁴

Erken dönemlerde juvenil miyoklonik epilepsi gibi selim seyirli epilepsi sendromlarıyla karışabilir ancak EEG'de zemin aktivitesi belirgin olarak yavaştır.⁵ Genetik heterojenite, semptomların diğer epileptik ve nörodejeneratif hastalıklarla benzeşmesi nedeniyle tanı alması zordur.⁵ Bu gruptaki hastalıkların çoğu otozomal resesif kalıtım gösterir, nadiren otozomal dominant veya mitokondriyal kalıtım da görülür. Bazı nadir alt tiplerinin spesifik tedavisi olsa da tedavi genellikle semptomatik ve destekleyici tedavidir.⁵

LAFORA HASTALIĞI (EPM2)

Tanım

Lafora hastalığı 10-18 yaşlarında başlayan otozomal resesif kalıtılan, ağır seyreden bir progresif miyoklonik epilepsidir.⁶ Prevalansı yaklaşık milyonda dördttür (1-9/1 000 000).⁶ Hastalığın başlangıç döneminde idiyopatik jeneralize epilepsilerden ayırt etmek oldukça zordur.⁶

Klinik

Hastalarda miyoklonik, oksipital, jeneralize tonik-klonik, absans ve atonik nöbetler dahil olmak üzere birçok nöbet türü gözlenebilir.⁷ Nöbetlerin yanında sinsi progresif nörodejenerasyon ve psikojenik bulgular da eşlik eder.^{5,8}

İlk bulgular genellikle baş ağrısı, okul başarısında azalma, miyokloniler, jeneralize nöbetler ve görsel halüsinasyonlardır.^{7,8} Miyokloni, nöbet ve halüsinasyonlar giderek şiddetlenip inatçı hale gelir.^{7,8} Zamanla demansa kadar ilerleyen bilişsel gerileme ve kortikal körlük gözlenir.^{7,8} Hastalığın başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonra neredeyse sürekli hale gelen

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., alevelci@hotmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., tugbahirfanoglu@yahoo.com

başlayan miyokloniler izler. Aksiyon miyoklonus, her iki siyalidoz tipinde de ciddi engellilik nedenidir.³⁶

Labaratuvar

Tanıdan şüphelenildiğinde idrarda sialik asit atılımının gösterilmesi önemlidir. Bununla birlikte genetik analiz veya fibroblastlarda nöraminidaz enzim eksikliğinin gösterilmesi ile tanı doğrulanır.

Özellikle etkilenen ailelerde taşıyıcı tespiti, doğum öncesi moleküler tanı ve genetik danışmanlık verilmesi önemlidir.³⁶

Tedavi

Son yıllarda fareler üzerinede hücre içi enzim seviyelerini yükseltmede başarılı olan enzim replasman ve şaperon aracılı gen tedavileri denmektedir. Ancak henüz spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi genellikle semptomatik ve destek tedavi niteliğindedir.³⁶

KAYNAKLAR

- Kälviäinen R. Progressive Myoclonus Epilepsies. *Semin Neurol*. 2015 Jun;35(3):293–9.
- Tatlı B. Çocukluk Çağı Epileptik Spazm ve Miyokloniler. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri.1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. Sep 22; p117–119
- Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders. Marseille Consensus Group. *Ann Neurol*. 1990 Jul;28(1):113–6.
- Arora V, Verma I. Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood: Alexis Arzimanoglou, University Hospitals of Lyon, France with Anne O'Hare, Michael V Johnston, Robert Ouvrier (eds). *Indian J Pediatr*. 2019 Oct 1;86(10):972–972.
- Apak S, Tatlı B. *Pediatric Epileptoloji*. 2019;2.
- Ibrahim F, Murr N. Lafora Disease. *StatPearls Publishing*; 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482229/>
- Minassian BA, Ianzano L, Meloche M, Andermann E, Rouleau GA, Delgado-Escueta AV, et al. Mutation spectrum and predicted function of laforin in Lafora's progressive myoclonus epilepsy. *Neurology*. 2000 Aug 8;55(3):341–6.
- Ramachandran N, Girard J-M, Turnbull J, Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia*. 2009;50(s5):29–36.
- Duran J, Gruart A, García-Rocha M, Delgado-García JM, Guinovart JJ. Glycogen accumulation underlies neurodegeneration and autophagy impairment in Lafora disease. *Human Molecular Genetics*. 2014 Jun 15;23(12):3147–56.
- Andrade DM, Ackerley CA, Minett TSC, Teive H a. G, Bohlega S, Scherer SW, et al. Skin biopsy in Lafora disease: Genotype–phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1611–4.
- Mikati MA, Tabbara F. Managing Lafora body disease with vagal nerve stimulation. *Epileptic Disord*. 2017 Mar 1;19(1):82–6.
- Orphanet: Unverricht Lundborg disease [Internet]. [cited 2021 Jun 13]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC>
- Crespel A, Ferlazzo E, Franceschetti S, Genton P, Gouider R, Kälviäinen R, et al. Unverricht-Lundborg disease. *Epileptic Disorders*. 2016 Sep 1;18(2):28–37.
- Haan G-JD, Halley DJJ, Doelman JC, Geesink HH, Augustijn PB, Jager-Jongkind AD, et al. Unverricht-Lundborg Disease: Underdiagnosed in the Netherlands. *Epilepsia*. 2004;45(9):1061–3.
- Koskiniemi M, Toivakka E, Donner M. Progressive myoclonus epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009 Jun 1;50:333–59.
- Crest C, Dupont S, Leguern E, Adam C, Baulac M. Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy: an exploratory study in 9 patients. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):640–3.
- Remes AM, Majamaa-Voltti K, Kärppä M, Moilanen JS, Uimonen S, Helander H, et al. Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):976–81.
- Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whitaker RG, Taylor RW, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Annals of Neurology*. 2008;63(1):35–9.
- Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):377–83.
- Hameed S, Tadi P. Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. [Updated 2021 Feb 7]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan 7.
- Lamperti C, Zeviani M. Myoclonus epilepsy in mitochondrial disorders. *Epileptic Disord*. 2016 Sep 1;18(S2):94–102.
- Shoffner JM, Wallace DC. Mitochondrial genetics: principles and practice. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1992 Dec;51(6):1179–86.
- Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Silvado CES, Werneck LC. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Oct;72(10):803–11.
- Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure*. 2017 Aug 1;50:166–70.

25. Velez-Bartolomei F, Lee C, Enns G. Myoclonic Epilepsy Associated with Ragged Red Fibers. GeneReviews, University of Washington, Seattle; 2018 Nov 29
26. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 Jan;62(1):1–13.
27. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Gayathri N, Rao S, et al. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. *Pediatr Neurol.* 2014 Jan;50(1):85–95.
28. Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodriguez-Revenge L, Sánchez VC, González MJM, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol.* 2013 Apr;28(4):470–8.
29. Ranta S, Topcu M, Tegelberg S, Tan H, Ustübütün A, Saatci I, et al. Variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis in a subset of Turkish patients is allelic to Northern epilepsy. *Hum Mutat.* 2004 Apr;23(4):300–5.
30. Santavuori P, Lauronen L, Kirveskari K, Aberg L, Sainio K. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2000;53:443–51.
31. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs.* 2017 Jul;77(11):1247–9.
32. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:587–94.
33. Rocha Cabrero F, De Jesus O. Dentatorubral Pallidoluysian Atrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
34. Carroll LS, Massey TH, Wardle M, Peall KJ. Dentatorubral-pallidoluysian Atrophy: An Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2018;8:577.
35. Sugiyama A, Sato N, Nakata Y, Kimura Y, Enokizono M, Maekawa T, et al. Clinical and magnetic resonance imaging features of elderly onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *J Neurol.* 2018 Feb;265(2):322–9.
36. Franceschetti S, Canafoglia L. Sialidoses. *Epileptic Disorders.* 2016;18(s2):S89–93.

BÖLÜM 179

REFLEKS EPİLEPSİLER

Bülent ÜNAY¹

TARİHÇE

Refleks epilepsiler “International League Against Epilepsy (ILAE)” tarafından spesifik bir nöbet uyarıcı faktör ile uyarılmış nöbetlerle seyreden epilepsiler olarak tanımlanmaktadır.¹ Refleks epileptik nöbetler uzun zaman öncesinden beri bilinen ve tanımlanmış olaylardır. İlk olarak 1800’lü yılların ikinci yarısında stimulan faktörlerin epileptik nöbetlere yol açabileceği fark edilmiştir. 19. yüzyıl içinde birçok araştırmacı belirgin uyarıların epileptik nöbetlere yol açtığını ortaya koymuştur. Daha sonra Brown-Sequard santral sinir sisteminin bazı bölümlerinin duyarlılık eşiğinin düşük olduğunu ve bu nedenle en küçük uyarıların nöbetlere yol açtığını belirtmiştir. Ardından Gowers ve Jackson refleks nöbetleri başa vurma, hareket etme, parlak ışık ve ani ses gibi uyarılarla ortaya çıkan nöbetler olarak tarif etmişlerdir. Günümüzde de halen bunlar refleks nöbet olarak kabul edilmektedir. 20. yüzyıl başlarında normal EEG kayıtlarında ışığın etkisinin olduğuna dair yayınlar görülmeye başlanmıştır. Yanıp sönen ışıklara karşı duyarlılık EEG gelişmesinden önce de bilinmekte ve değişik kaynaklarda tanımlanmaktaydı. Televizyon-

ların ve ardından video oyunlarının yaygınlaşmasıyla nöbetlerin bu tür uyarılarla ortaya çıkabileceği konusu daha çok dikkat çekmeye başlamıştır.

TANIM VE SINIFLAMA

ILAE 2001 komisyon raporuna göre refleks nöbet, objektif ve kesin olarak kanıtlanmış, spesifik bir uyarıya ya da hastanın aktivitesi ile uyarılan nöbetlerdir. Dış uyarılar yanıp sönen ışıklar, fiziksel uyarı, monoton ses gibi temel ve doğal olabilir; senfonik müzik gibi yapay olabilir. Aktivite de hareket gibi motor olabilir veya okuma ve satranç oynama gibi bilişsel etkinlik olabilir.²

Daha önce yapılan sınıflamalarda refleks epilepsiler basit ve kompleks olarak ikiye ayrılırdı. Daha çok ışık gibi doğal uyarılarla ortaya çıkan nöbetler basit, bilişsel aktivitelerle ortaya çıkan nöbetler kompleks olarak kabul edilirdi. Daha sonraki dönemlerde okuma ve praksi ile ilgili nöbetler kompleks refleks epilepsi olarak tanımlandı. ILAE’nin 2001 yılında kabul ettiği terminoloji sınıflamasında refleks epilepsiler epilepsi sendromları içinde gösterildi ve aşağıdaki şekilde tarif edildi:

¹ Prof. Dr., SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., bulentunay@yahoo.com

sıcak su ile yıkanmanın nöbetlerin etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Hastalarda muhtemel aberan termoregülasyon sistemlerinin olabileceği ve bu nedenle ısıya karşı aşırı duyarlılık gösterildiği de bildirilmiştir.²⁶

Süt çocukluğu döneminde başlayan sıcak su epilepsilerinin prognozu daha iyidir. Bu hastalarda çoğunlukla gelişimsel ve nörolojik muayene normaldir. EEG normal olabileceği gibi, fronto-temporal bölgelerde epileptiform anormallikler bulunabilir. (Şekil 3) Spontan nöbetleri olan hastalara antiepileptik tedavi başlanabilir. Tüm hastalara sıcak sudan kaçınmaları ve ılık suyla banyo yapmaları tavsiye edilmelidir. Buna rağmen nöbetleri devam eden hastalara uygulanacak diğer bir yöntem de banyodan 60-90 dakika önce uygulanan klobazam tedavisidir. Aralıklı klobazam tedavisi ile hastaların büyük bir kısmında nöbet kontrolü sağlanır.

KAYNAKLAR

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399.
2. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-18.
3. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
4. Rezaeitalab F, Nikkhah K, Farzadfard MT. Reflex epilepsy: a review. *Rev Clin Med*. 2017; 4(1):31-34.
5. Zifkin B, Guerrini R, Plouin P. Reflex Seizures. Engel J, Pedley T. Editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2008.
6. Zifkin B, Andermann F. Epilepsy with reflex seizures. Weiley E. Editor, *Treatment of epilepsy*, 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2016:305-313.
7. Hennessy M, Binnie CD. Photogenic partial seizures. *Epilepsia* 2000;41:59-64.
8. Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:433-438.
9. Galizia EC, Myers CT, Leu C, de Kovel CG, Afrikanova T, Cordero-Maldonado ML, et al.. CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. *Brain*. 2015;138:1198-1207.
10. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, 2006;9:108-111.
11. Radhakrishnan K, St Louis EK, Johnson JA, et al. Pattern-sensitive epilepsy: electroclinical characteristics, natural history, and delineation of the epileptic syndrome. *Epilepsia*. 2005;46:48-58.
12. Watanabe K, Negoro T, Matsumoto A, et al. Self-induced photogenic epilepsy in infants. *Arch Neurol* 1985;42:406-407.
13. Picard F, Friston K. Predictions, perception, and a sense of self. *Neurolog*. 2014; 83:1112-1118.
14. Bureau M, Hirsch E, Vigeveno F. Epilepsy and videogames. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 1:24-26.
15. Hughes JR. The photoparoxysmal response: the probable cause of attacks during video games. *Clin EEG Neurosci* 2008; 39:1-7.
16. Prasad M, Arora M, Abu-Arafeh I, Harding G. 3D movies and risk of seizures in patients with photosensitive epilepsy. *Seizure*. 2012; 21:49-50.
17. Wilkins AJ, Zifkin B, Andermann F, McGovern E. Seizures induced by thinking. *Ann Neurol*.1982;11:608-612.
18. Goossens LA, Andermann F, Andermann E, Remillard GM. Reflex seizures induced by calculation, card or board games, and spatial tasks: a review of 25 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Neurology*. 1990; 40:1171-1176. - PubMed
19. Inoue Y SM KH, Yamakaku K, Tanaka M, Yagi K. Epilepsy with praxis-induced seizures. In *Epileptic Seizures and Syndromes*. 1994 London: John Libbey. 81-91.
20. Vignal J-P, Biraben A, Chauvel PY, et al. Reflex partial seizures of sensorimotor cortex (including cortical reflex myoclonus and startle epilepsy). In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, eds. *Reflex epilepsies and reflex seizures*. Advances in neurology, vol 75. Philadelphia:Lippincott-Raven Press, 1998:207-226.
21. Loiseau P, Duche B. Childhood absence epilepsy. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, eds. *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London: ChurchillLivingstone; 1995:152-160.
22. Ellis L. The potential mechanism of musicogenic epilepsy and future research avenues. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research*. 2017; 10.
23. Pittau F, Tinuper P, Bisulli F, Naldi I, Cortelli P, Bisulli A, et al.. Videopolygraphic and functional MRI study of musicogenic epilepsy. A case report and literature review. *Epilepsy Behav*. 2018; 13:685-692.
24. Vercellino F, Siri L, Brisca G, Scala M et al. Symptomatic eating epilepsy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47:1-7.
25. Meghana A, Sinha S, Sathyaprabha TN. Hot Water epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018;102:160-166.
26. Andrea Accogli, Gert Wiegand, Marcello Scala et al. Clinical and Genetic Features in Patients With Reflex Bathing Epilepsy. *Neurology* 2021; 96: 703-712.

BÖLÜM 180

OTOİMMÜN EPİLEPSİLER

Muhittin BODUR¹
Bahadır KONUŞKAN²

GİRİŞ

Epilepsi, tüm dünya da yaklaşık elli milyon kişiyi etkileyerek yaşam kısıtlılığına neden olan kronik hastalıklardan birisidir. Epileptik nöbetlerin, bir kısmında otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bebeklik ve çocukluk çağı epilepsilerinde steroidlerin etkinliğinin gösterilmesi ile birlikte hastalıkta immünite ve enflamasyonun rolü uzun zamandır araştırılmaktadır.¹ Bazı epilepsi formlarında otoimmün mekanizmaların rol alabileceği fikri ilk kez 1900'lü yıllarda öne sürüldü.² 1960-1970'li yıllarda bu alanda yapılan çalışmalarda, beyne özgü antikorlar denek hayvanlarının BOS ve beyin parankimine uygulandı. Bu çalışmalar sonucunda hayvanlarda aşırı uyarılabilirlik ve epileptiform aktivite ortaya çıktı.³ Son 20 yılda yapılan çok sayıda çalışma enflamatuar beyin süreçlerinin epilepsi patofizyolojisinde önemli roller oynadığı hipotezini desteklemiştir.⁴

1980-1990'larda ise çeşitli paraneoplastik sendromlar tanımlandı. Bu hastalıklarda çeşitli tümör antijenlerine özgü immün yanıt oluştuğu ve aynı yanıtın santral sinir sistemini de hedeflediği gösterildi. Bu tabloda nöronal proteinlere karşı oluşan otoimmünitenin

genellikle nöbetlerle ilişkili ciddi ensefalit formlarına neden olduğu bulundu.⁵ Otoimmün epilepsi kavramı, 1990'ların ortalarında, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörünün (AMPA) GluR3 alt birimi ile bağışıklanan tavşanların nöbet ve Rasmussen ensefalitine benzeyen patolojik özellikler geliştirdiği gözlemiyle pekiştirilmiştir.⁶ Bununla birlikte hastalık tablosunda sonradan ortaya çıkan tutarsızlıklar⁷ ve çoğu hastanın semptomlarının immün modülasyona karşı tepkisizliği, antikor aracılı bir patogenezin olması olmadığını düşündürmüştür.⁸

Otoimmün epilepsi alanındaki bir diğer önemli adım, Stiff-Pearson Sendromlu hastalarda glutamik asit dekarboksilaz 65'e (GAD 65) karşı antikorların tanımlanmasıdır.⁹ Bu bozukluk, üst üste gelen spazmlar ve rijidite ile ilişkilidir ve hastaların yaklaşık %10'unda epilepsi gelişir. Daha sonraki çalışmalar, GAD 65 antikorlarının izole epilepsili hastalarda da var olduğunu ve tablonun genellikle tedaviye dirençli olduğunu göstermiştir.¹⁰

Bu çalışmalardan ve miyasteni gibi antikor aracılı nöromusküler hastalıklardan¹¹ kazanılan deneyimler sayesinde reseptörlerin ve iyon kanallarının yapısını ve işlevini değiştiren an-

¹ Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., mbodur@uludag.edu.tr

² Doç. Dr., SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., bahadirkonuskan@gmail.com

antikordur.⁸⁵ İyi tolere edilmesine rağmen, infüzyon reaksiyonları yaklaşık % 12 bireyde meydana gelir ve ciddi yan etkiler nadirdir. Dale ve arkadaşları, rituksimab ile tedavi edilen 144 çocukta 4'ünde ciddi yan etki bildirdiler ve bu 4 hastanın 2'si kaybedilmiştir.⁸⁶ Siklofosfamid diğer alternatiftir ve geniş hücresel bağışıklık bastırma etkilerine sahiptir. Genel tedavi süreci, 6-9 ay süreyle 500-1000 mg/m² dozunda aylık intravenöz infüzyonlardır. Kısırlık riskleri ve sekonder maligniteler kullanımındaki en büyük sınırlamalardır. Bununla birlikte, bu yan etkiler alınan kümülatif doza bağlıdır ve hastalarda <7.5 g/m² dozlar güvenlidir. Dale ve arkadaşlarının vaka serisinde, 144 hastadan 58'i, yan etki profilinde herhangi bir artış olmaksızın rituksimab ve siklofosfamid tedavilerini birlikte kullandı.⁸⁶

Üçüncü Basamak Tedaviler

Hem 1. hem de 2. sıra ajanlar başarısız olduğunda üçüncü sıra ajanlara ihtiyaç vardır. Kullanımlarına ilişkin literatür genel önerilerle sınırlıdır. Behrendt ve arkadaşları şiddetli refrakter anti-NMDAR ensefalitli iki yetişkinde Bortezomib'in (pro-inflamatuar sinyalleşme kaskadını inhibe eden proteaz inhibitörü) faydasını gösterdi.⁸⁷ Anti-NMDAR ve anti-MOG ile ilişkili hastaların BOS'unda yüksek IL6 seviyelerinin gözlemlenmesine dayanarak anti-IL6 antikoru olan tocilizumab denenmiştir.⁸⁸ Tatencloux ve arkadaşları, dirençli anti-NMDAR ensefaliti olan pediatrik hastalarda intratekal steroidler ve metotreksat kullanmışlardır.⁸⁹

İdame Tedavisi

Mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat ve azatioprin pediatrik anti-NMDAR ensefalitinde steroid koruyucu ajanlar olarak kullanılmaktadır. Geriye dönük kohort verilerinin sistematik incelemesinde, tek tek veya çeşitli kombinasyonlarda kullanılan MMF/metotreksat/azatioprin, ilk ataktan sonra başlanırsa düşük relaps riski ile ilişkilendirilmiş ve makul ölçüde güvenli bulunmuştur.⁹⁰

Prognoz

Otoimmün nöbetleri olan çocukların sonuçları kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Anti-NMDAR ensefaliti vakaları dışında, şimdiye kadarki mevcut raporların çoğunda, çocuklar ya hiç immünoterapi almamış ya da tedavi verildiğinde geç kalmış ya da eksik almışlardır. Değişken sonuçlar açıklanmakla birlikte, devam eden epilepsi, bilişsel ve psikiyatrik bozukluk yaygındır.^{37,42} Özellikle immünoterapi alan çocuklarda tam iyileşme bildirilmiştir.³⁷

SONUÇ

Çocuklarda otoimmün epilepsi hakkında sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Özellikle, immünoterapi etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar eksiktir. Otoimmün epilepsi şüphesi olan çocukların erken teşhisi ve erken müdahalesi öncelikli olmalıdır. Bu amaca ulaşmak için, yeni başlangıçlı epilepsinin ayırıcı tanısında otoimmünitenin dikkate alınması, klinisyenlerin santral sinir sistemi inflamasyonunun varlığını değerlendirmek için zamanında tetkik yapmaları ve immünoterapiye başlama konusunda hazır olmaları önerilir. 15

KAYNAKLAR

1. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. Archives of neurology; 2000;57(12):1689-1692
2. Delezenne C. Sérums néurotoxiques. Annales de l'Institut Pasteur; 1900;14:686-704.
3. Mihailović LT, Cupić D. Epileptiform activity evoked by intracerebral injection of anti-brain antibodies. Brain Research; 1971;32(1):97-124.
4. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. Trends in Neurosciences; 2014;37(2):55-65.
5. Shavit YB, Graus F, Probst A, et al. Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. Annals of Neurology; 1999;45(2):255-258.
6. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science; 1994;265(5172):648-651.
7. Watson R, Jiang Y, Bermudez I, et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. Neurology; 2004;63(1):43-50.

8. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*; 2005;128(Pt 3):454-471.
9. Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *The New England Journal of Medicine*; 1990;322(22):1555-1560.
10. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*; 2000;55(1):46-50.
11. Nagel A, Engel AG, Lang B, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG depletes presynaptic membrane active zone particles by antigenic modulation. *Annals of Neurology*; 1988;24(4):552-558.
12. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of Neurology*; 2007;61(1):25-36.
13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
14. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *The New England Journal of Medicine*; 2018;378(9):840-851.
15. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 2015;57:431-440.
16. Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of Neurology*; 2018;83(1):166-177.
17. Dubey D, Toledano M, McKeon A. Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitides. *Current Opinion in Critical Care*; 2018;24(2):80-90.
18. Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*; 2017;58(7):1181-1189.
19. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*; 2013;54(6):1028-1035.
20. Abramovici S, Bagiç A. Epidemiology of epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology*; 2016;138:159-171.
21. Wright S, Geerts AT, Jol-van der Zijde CM, et al. Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*; 2016;57(5):823-831.
22. Suleiman J, Wright S, Gill D, et al. Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia*; 2013;54(12):2091-2100.
23. Ong MS, Kohane IS, Cai T, et al. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurology*; 2014;71(5):569-574.
24. Korff CM, Dale RC. The immune system in pediatric seizures and epilepsies. *Pediatrics*; 2017;140(3):e20163534.
25. Iori V, Frigerio F, Vezzani A. Modulation of neuronal excitability by immune mediators in epilepsy. *Current Opinion in Pharmacology*; 2016;26:118-123.
26. Rojas A, Jiang J, Ganesh T, et al. Cyclooxygenase-2 in epilepsy. *Epilepsia*; 2014;55(1):17-25.
27. Cerri C, Caleo M, Bozzi Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy. *Epilepsy Research*; 2017;136:77-83.
28. Fabene PF, Mora GN, Martinello M, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nature Medicine*; 2008;14(12):1377-1383.
29. Heinemann U, Kaufer D, Friedman A. Bloodbrain barrier dysfunction, TGF β signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy. *Glia*; 2012;60(8):1251-1257.
30. Kim SY, Senatorov VV, Morrissey CS, et al. TGF β signaling is associated with changes in inflammatory gene expression and perineuronal net degradation around inhibitory neurons following various neurological insults. *Scientific Reports*; 2017;7(1):7711.
31. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*; 2008;7(12):1091-1098.
32. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*; 2016;87(5):521-528.
33. López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children. *Annals of Neurology*; 2018;84(3):473-480.
34. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*; 2016;87(14):1449-1456.
35. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*; 2017;88(11):1012-1020.
36. Schubert RD, Wilson MR. A tale of two approaches: how metagenomics and proteomics are shaping the future of encephalitis diagnostics. *Current Opinion in Neurology*; 2015;28(3):283-287.
37. Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 2013;84:748-755.
38. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia*; 2013;54:1036-1045.
39. Hacohen Y, Singh R, Forsyth V, et al. CSF albumin and immunoglobulin analyses in childhood neurologic disorders. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*; 2014;1:e10.
40. Sinclair AJ, Wienholt L, Tantsis E, et al. Clinical association of intrathecal and mirrored oligoclonal bands in paediatric neurology. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 2013; 55: 71-75.

41. Dale RC, Brilot F, Fagan E, et al. Cerebrospinal fluid neopterin in paediatric neurology: a marker of active central nervous system inflammation. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 2009; 51: 317-323.
42. Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology*; 2011;76:1252-1255.
43. Pillai SC, Gill D, Webster R, et al. Cortical hypometabolism demonstrated by PET in relapsing NMDA receptor encephalitis. *Pediatric Neurology*; 2010; 43: 217-220.
44. Moscato EH, Peng X, Jain A, et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Annals of Neurology*; 2014;76:108-119.
45. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*; 2012;79:1094-1100.
46. Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, et al. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Clinical Neurophysiology*; 2013;124:2354-2361.
47. Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*; 2014;82(18):1578-1586.
48. Dubey D, Pittock SJ, McKeon A, et al. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia*; 2019; 60(2):367-369.
49. Wright S, Vincent A. Pediatric Autoimmune Epileptic Encephalopathies. *Journal of Child Neurology*. 2017;32(4):418-428.
50. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*; 2011;11(3):298-304.
51. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: A severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *Journal of Neuroimmunology*; 2011;231:86-91.
52. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical Infectious Diseases*; 2012;54:899-904.
53. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of Neurology*; 2009;66:11-18.
54. Hacohen Y, Wright S, Gadian J, et al. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibodies encephalitis mimicking an autistic regression. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 2016;58:1092-1094.
55. Höftberger R, Mader S, Reindl M. Immunohistochemistry. In: Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen CE, Tumani H (eds). *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. Switzerland; Springer; 2015. p:143-158. DOI:10.1007/978-3-319-01225-4_12
56. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Annals of Neurology*; 1997;41:238-246.
57. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Annals of Neurology*; 2001;50:73-78.
58. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *The Lancet Neurology*; 2010;9: 776-785.
59. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Annals of Neurology*; 2011;69:892-900.
60. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of Neurology*; 2012;72:241-255.
61. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*; 2014;13(3):276-286.
62. Kim TJ, Lee ST, Shin JW, et al. Clinical manifestations and outcomes of the treatment of patients with GABAB encephalitis. *Journal of Neuroimmunology*; 2014;270(1-2):45-50.
63. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*; 2011;77(2):179-189.
64. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of Neurology*; 2009;65(4):424-434.
65. Nibber A, Clover L, Pettingill P, et al. Antibodies to AMPA receptors in Rasmussen's encephalitis. *European Journal of Paediatric Neurology*; 2016;20:222-227.
66. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*; 2014;137(Pt 8):2178-2192.
67. Damásio J, Leite MI, Coutinho E, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: the first pediatric case with glycine receptor antibodies. *JAMA Neurology*; 2013;70(4):498-501.
68. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*; 2008;131(pt 10):2553-2563.
69. Veri K, Uibo O, Talvik T, et al. Newly-diagnosed pediatric epilepsy is associated with elevated autoantibodies to glutamic acid decarboxylase but not cardiolipin. *Epilepsy Research*; 2013;105: 86-91.
70. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current Opinion in Neurology*; 2012;25:795-801.
71. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu an-

- tibodies in children without cancer. *Neurology*; 2013;80:2226-2232.
72. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*; 2011;52 Suppl 3:18-22.
 73. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*; 2002;125(8):1751-1759.
 74. Hart YM, Andermann F, Fish DR, et al. Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: A variant of Rasmussen's syndrome? *Neurology*; 1997;48(2):418-424.
 75. Bien CG, Urbach H, Deckert M, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology*; 2002;58(2):250-257.
 76. Hart YM, Andermann F, Robitaille Y, et al. Double pathology in Rasmussen's syndrome: A window on the etiology? *Neurology*; 1998;50(3):731-735.
 77. van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*; 2010;51(7):1323-1328.
 78. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*; 2011;52(11):1956-1965.
 79. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthetic treatment affect outcome? *Paediatric Neurology*; 2019;23:7-18.
 80. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*; 2010;51(10):2033-2037.
 81. Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Archives of neurology*; 2012;69(5):582-593.
 82. Iorio R, Assenza G, Tombini M, et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *European Journal of Neurology*; 2015;22:70-78.
 83. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review. *Brain and Development*; 2016;38:613-622.
 84. Nagappa M, Bindu PS, Mahadevan A, Sinha S, Mathuranath PS, Taly AB. Clinical features, therapeutic response, and follow-up in pediatric Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor encephalitis: Experience from a tertiary care university hospital in India. *Neuropediatrics*; 2016;47:24-32.
 85. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Annals of Neurology*; 2010;67:452-461.
 86. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*; 2014;83:142-150.
 87. Behrendt V, Krogias C, Reinacher-Schick A, et al. Bortezomib treatment for patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurology*; 2016;73:1251-1253.
 88. Kothur K, Wienholt L, Mohammad SS, et al. Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis. *PLOS One*; 2016;11(8):1-19. DOI:10.1371/journal.pone.0161656
 89. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, et al. Intrathecal treatment of anti-NMethyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 2015;57:95-99.
 90. Nosadini M, Mohammad SS, Toldo I, et al. Mycophenolate mofetil, azathioprine and methotrexate usage in paediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic literature review. *European Journal of Paediatric Neurology*; 2019;23:7-18.

BÖLÜM 181

JELASTİK NÖBETLER VE HİPOTALAMİK HAMARTOM

Tuğçe AKSU UZUNHAN¹
Nur AYDINLI²

GİRİŞ

Hamartom yapı olarak normal fakat normalde olmaması gereken bir yerde yerleşim gösteren (heterotopik) konjenital nonneoplastik gelişimsel lezyonlardır. Hamartom terimi (Yunanca yanlışlık/hata anlamına gelen hamartia kelimesinden türemiş) ilk kez Eugen Albrecht tarafından kullanılmış, sonrasında ise Willis tarafından tekrar tanımlanmıştır.¹ Hipotalamik hamartomlar (HH) normal hipotalamusa benzeyen nadir iyi huylu gelişimsel malformasyonlardır². Hipotalamik hamartomların tahmini insidansı 1/50000-1/100000'dir.³ Hipotalamik hamartomun tanımlayıcı özellikleri santral erken puberte, jelastik nöbet (JN) ile karakterize dirençli epilepsi sendromu ve yıkıcı davranışsal ve entelektüel kötüleşmedir.⁴ İki fenotip tanımlanmıştır; intrahipotalamik ve parahipotalamik. İntrahipotalamik fenotipte hamartom hipotalamusu infiltrate etmektedir veya hipotalamus tarafından sarılmıştır ve 3.ventriküle bası yapabilmektedir.⁵ Bu fenotipte hastaların % 30-40 kadarında erken puberte gözlenir. Ayrıca epilepsi, gelişimsel gerilik, kognitif bozukluk ve psikiyatrik sorunlar da sık olarak görülür. Parahipotalamik fenotipte ise hamartom 3. ventrikülün tabanında tutun-

muştur veya bu tabandan bir pedinkül ile asılıdır. Bu fenotip genellikle nöbetler veya davranış sorunları olmadan santral erken puberte ile ilişkilidir.⁴

Jelastik nöbet kahkaha ile karakterize epileptik olaylardır.⁶ Tipik olarak hipotalamik hamartomların doğru tanısı yıllar sürer. Çocuklarında jelastik nöbetleri olduğundan şüphelendiğini söyleyen ebeveynlere mutlu bir bebekleri olduğu söylenebilmektedir.⁴ Bir grup hastada ise jelastik nöbetlerin yanı sıra diğer fokal nöbet tiplerinden jeneralize epileptik ensefalopatiye kadar uzanan bir spektrum gözlenebilir.⁶ Antiepileptik ilaçlar JN ve diğer nöbet tipleri için genellikle etkisizdir.⁷ Hastalığın keşfedildiği ilk yıllarda cerrahi rezeksiyondan kaçınılsa da, HH'nin kendisinden kaynaklanan epileptojenezin keşfiyle birlikte artık mümkün olduğu kadar erken cerrahi tedavi önerilmektedir.² Ancak yine de HH'nin tam cerrahi ablasyonu ve diğer non-konvansiyonel cerrahi yaklaşımları ile en iyi ihtimalle hastaların %50'sinde nöbetlerde tam kür sağlanabilmektedir. Kalan %50'de ısrar eden nöbetlerin elektroklinik paternleri incelendiğinde sekonder epileptojenezi düşündüren uzak kortikal bölgelerin tutulumu dikkati çekmiştir. Erken cer-

¹ Doç. Dr., Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, tugceuzunhan@yahoo.com

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., nuraydinlim@gmail.com

(endoskopik, radyocerrahi veya transkallozal rezeksiyon) en iyi nöbet kontrolünü sağladığı tartışmalıdır. Üç çalışmada toplam 67 vakada transkallozal cerrahi rezeksiyon değerlendirilmiştir. En az 8 aylık izlem sonunda hastaların %54'ü (n=36) nöbetsiz, bu hastaların %63'ü (n=23) antiepileptikleri bıraktıklarında bile nöbetsiz olmaya devam etmişlerdir. Hastaların %40'ında (n=27) nöbet sıklığında %90'dan fazla bir azalma saptanmıştır. Cerrahi komplikasyonlar transkallozal cerrahinin değerlendirildiği bu üç çalışmada talamik enfarkt, görme defisitleri, diabetes insipidus, kısa dönem hafıza sorunları ve hidrosefali olmak üzere %36-51 oranında değişmektedir.^{19,36,37}

Scholly ve arkadaşlarının Strasbourg ve Kork serisi olarak tarif ettiği Strasbourg Üniversitesi ve Kork epilepsi merkezinde epilepsi cerrahisi geçiren 15 vakayı içeren seride^{15,21} HH endoskopik cerrahisi uygulanan 8 (%53) hasta nöbetsiz olarak kalmıştır (ILAE klas 1, takip süresi 1,5-10 yaş) ve diğer 4 hastanın (%27) elektroklinik olarak temporal, frontal veya parietal lob tutulumu gösteren diskognitif nöbetleri sona ermiştir. Ancak bu 4 hastadan 2'sinde nadir jelastik nöbet atakları ve ikisinde assendan epigastrik duyusal auralar (ILAE klas 2, takip süresi 1-7 yıl) saptanmıştır.

Non-konvansiyonel cerrahi teknikleri gamma-knife ablasyonu, stereotaktik radyofrekans termokoagülasyon, termokoagülasyon ile diskonneksiyon, I¹²⁵ radyoaktif çekirdeklerinin stereotaktik yerleştirilmesidir. Radyocerrahi uygulanan (marjinal doz 12-20 Gy) reftakter epilepsili hipotalamik hamartomu bulunan 40 hastanın %60'ında kümülatif olarak nöbet sıklığı ve frekansı azalmıştır, %50'sinden azı nöbetsiz olarak izlenmiştir.²⁷ Bir grup hasta için stereotaktik radyocerrahi cerrahiye güvenli bir alternatif gibi görünmektedir.⁴ Stereotaktik radyocerrahi özellikle küçük, hatta çok küçük intrahipotalamik hamartomların ve tam olmayan cerrahi eksizyonların rezidülerini tedavi etmek-

te ön plana çıkmaktadır. Ancak güçlüklerden birisi etkisinin gecikmesidir, çoğu hastada nöbetler 6 ay sonrasında azalmaya başlar ve tedaviye yanıt hastadan hastaya büyük değişkenlik gösterebilir. Stereotaktik radyocerrahi sonrası geçici nöbet kötüleşmesi olasılığının, komplikasyonların, gecikmiş nöbet yanıtının ve tüm bunların verilen dozlarla ilişkisinin daha iyi tanımlanması gerekmektedir.²

SONUÇ

Jelastik nöbetler ve hipotalamik hamartom tanısı uzun yıllar almaktadır. Epileptik nöbetler ilaçlara dirençli olduğundan epileptojenik özelliği olan hipotalamik hamartom'un cerrahi veya alternatif tedavilerle ablasyonu epilepsinin de tedavisini oluşturmaktadır. Erken tanı ve tedavi kognitif ve davranışsal bozuklukları azaltarak, prognozu olumlu yönde etkileyebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, Novotny E, Levy S, Testa F, et al. Hypothalamic hamartomas: Seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2003;4(3):246-58.
2. Khawaja AM, Pati S, Ng YT. Management of Epilepsy Due to Hypothalamic Hamartomas. *Pediatr Neurol.* 2017;75:29-42.
3. Weissenberger AA, Dell ML, Liow K, Theodore W, Frattali CM, Hernandez D, et al. Aggression and psychiatric comorbidity in children with hypothalamic hamartomas and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(6):696-703.
4. Pati S, Sollman M, Fife TD, Ng YT. Diagnosis and management of epilepsy associated with hypothalamic hamartoma: An evidence-based systematic review. *J Child Neurol.* 2013;28(7):909-16.
5. Arita K, Ikawa F, Kurisu K, Sumida M, Harada K, Uozumi T, et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg.* 1999;91(2):212-20.
6. Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in Hypothalamic Hamartoma: Clinical and EEG Features. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14(2):60-4.
7. Striano S, Striano P. Clinical features and evolution of the gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome. *Epilepsia.* 2017;58:12-5.
8. Marchand L, Ajuraguerra J. *Epilepsies.* Paris: Desclee, Brouwer & Cie; 1948. 501-505 p.

9. Gascon GG, Lombroso CT. Epileptic (Gelastic) Laughter. *Epilepsia*. 1971;12(1):63–76.
10. Striano S, Santulli L, Ianniciello M, Ferretti M, Romanelli P, Striano P. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: Facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav*. 2012;24(1):7–13.
11. Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, Harvey AS, Palmini A, Andermann F. Hypothalamic hamartoma and seizures: A treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2003;44(7):969–73.
12. Oehl B, Brandt A, Fauser S, Bast T, Trippel M, Schulze-Bonhage A. Semiologic aspects of epileptic seizures in 31 patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 2010;51(10):2116–23.
13. Kerrigan JF, Ng YT, Prenger E, Krishnamoorthy KS, Wang NC, Rekeate HL. Hypothalamic hamartoma and infantile spasms. *Epilepsia*. 2007;48(1):89–95.
14. Prigatano GP, Wethe J V., Gray JA, Wang N, Chung S, Ng YT, et al. Intellectual functioning in presurgical patients with hypothalamic hamartoma and refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;13(1):149–55.
15. Scholly J, Staack AM, Kahane P, Scavarda D, Régis J, Hirsch E, et al. Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia*. 2017;58:32–40.
16. Morrell F, deToledo-Morrell L. From mirror focus to secondary epileptogenesis in man: an historical review. *Adv Neurol*. 1999;81:11–23.
17. Freeman JL, Harvey AS, Rosenfeld J V., Wrennall JA, Bailey CA, Berkovic SF. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: Evolution and postoperative resolution. *Neurology*. 2003;60(5):762–7.
18. Morrell F. Secondary Epileptogenesis in Man. *Arch Neurol*. 1985;42(4):318–35.
19. Ng YT, Rekeate HL, Prenger EC, Chung SS, Feiz-Erfan I, Wang NC, et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(7):1192–202.
20. Schulze-Bonhage A, Trippel M, Wagner K, Bast T, Deimling F V., Ebner A, et al. Outcome and predictors of interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy. *Neurology*. 2008;71(4):277–82.
21. Scholly J, Valenti MP, Staack AM, Strobl K, Bast T, Kehrli P, et al. Hypothalamic hamartoma: Is the epileptogenic zone always hypothalamic? Arguments for independent (third stage) secondary epileptogenesis. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 9):123–8.
22. Hall JG. Pallister-Hall syndrome has gone the way of modern medical genetics. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2014;166(4):414–8.
23. Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM, Kean MJ, Rosenfeld J V., Jackson GD, et al. MR Imaging and Spectroscopic Study of Epileptogenic Hypothalamic Hamartomas: Analysis of 72 Cases. *Am Soc Neuro-radiol*. 2004;25(3):450–62.
24. Amstutz DR, Coons SW, Kerrigan JF, Rekeate HL, Heiserman JE. Hypothalamic Hamartomas: Correlation of MR Imaging and Spectroscopic Findings with Tumor Glial Content. *Am Soc Neuro-radiol*. 2006;27(4):794–8.
25. O D, M F. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43(2):61–8.
26. S M, M M, JL M, JP F, F A. Hypothalamic hamartomas. Part 1. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological characteristics. *Neurosurg Focus*. 2013;34(6):E6.
27. Régis J, Scavarda D, Tamura M, Nagayi M, Villeneuve N, Bartolomei F, et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: Surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Child's Nerv Syst*. 2006;22(8):881–95.
28. Sturm JW, Andermann F, Berkovic SF. “Pressure to laugh”: An unusual epileptic symptom associated with small hypothalamic hamartomas. *Neurology*. 2000;54(4):971–3.
29. Striano S, Striano P, Cirillo S, Nocerino C, Bilo L, Meo R, et al. Small hypothalamic hamartomas and gelastic seizures. *Epileptic Disord*. 2002;4(2):129–33.
30. Mullatti N, Selway R, Nashef L, Elwes R, Honavar M, Chandler C, et al. The Clinical Spectrum of Epilepsy in Children and Adults with Hypothalamic Hamartoma. *Epilepsia*. 2003;44(10):1310–9.
31. Boudreau EA, Liow K, Frattali CM, Wiggs E, Turner JT, Feuillan P, et al. Hypothalamic hamartomas and seizures: Distinct natural history of isolated and pal-lister-hall syndrome cases. *Epilepsia*. 2005;46(1):42–7.
32. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbacht MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: Natural history. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(1):118–24.
33. Zaatreh M, Tennison M, Greenwood RS. Successful treatment of hypothalamic seizures and precocious puberty with GnRH analogue. *Neurology*. 2000;55(12):1908–10.
34. Palmini A, Paglioli-Neto E, Montes J, Farmer J-P, Hamartoma H. The treatment of patients with hypothalamic hamartomas, epilepsy and behavioural abnormalities: facts and hypotheses. *Epileptic Disord*. 2003;5:249–55.
35. Chapman KE, Kim DY, Rho JM, Ng YT, Kerrigan JF. Ketogenic diet in the treatment of seizures associated with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res*. 2011;94(3):218–21.
36. Harvey AS, Freeman JL, Berkovic SF, Rosenfeld J V. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas in patients with intractable epilepsy Presented at the International Symposium on Hypothalamic Hamartoma and Epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5(4):257–65.
37. Rosenfeld J V., Freeman JL, Harvey AS. Operative technique: The anterior transcallosal transseptal interforaminal approach to the third ventricle and resection of hypothalamic hamartomas. *J Clin Neurosci*. 2004;11(7):738–44.

BÖLÜM 182

KAZANILMIŞ EPİLEPSİLER

Arzu EKİCİ¹

GİRİŞ

Epilepsi en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği(ILAE) epilepsiyi 24 saatten fazla aryla oluşan iki adet uyarılmamış nöbet, artmış (>%60) riski olan bir uyarılmamış nöbet veya epileptik bir sendrom tanımına uyan bir hastalık olarak tanımlamaktadır.¹ Uyarılmış (akut semptomatik) nöbet yakın zamanda meydana gelen akut sistemik, toksik, metabolik veya travma gibi altta yatan bir nedene bağlı olarak oluşan nöbet tipidir. Uyarılmamış nöbet, hastalarda önceden olan ilerleyici olmayan travmatik beyin hasarı (TBH) da dahil olmak üzere SSS hasarlarını (uzak semptomatik nöbetler) da içerir. Epilepsi vakalarının önemli bir kısmı idiopatik olmasına karşın, yaklaşık yarısının nörolojik bir hasar ile ilişkili olduğu tahmin edilmekte olup “kazanılmış epilepsi” olarak tanımlanmaktadır.²

Genetik ve kazanılmış durumlar epilepsi gelişimi için ortak risk faktörleridir. Ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte beyin travması, status epileptikus, inme, beyin tümörleri ve santral sinir sistemi enfeksiyonları en sık kazanılmış nedenlerdir.³⁻⁵ Kazanılmış

epilepside beyin hasarı (akut), epileptogenez (latent) ve kronik epilepsi (spontan tekrarlayıcı nöbetler) olmak üzere üç majör faz söz konusudur.⁶ Tetikleyici olay farklı olmasına karşın, ekstrasellüler glutamat konsantrasyonu artışına bağlı olarak ortaya çıkan beyin hasarına neden olan ortak moleküler mekanizmada rol alır. Glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması ve eş zamanlı olarak hücre içi kalsiyum konsantrasyonu seviyesinin aşırı derecede artışı nöronal ölüme yol açar. Sonuç olarak beyin hasarına neden olan olay nöronal fonksiyonlarda kalıcı değişikliklere neden olur. Epileptogenezden epilepsiye ilerleyen süreç başlamış olur.⁷⁻⁹ Primer beyin hasarının başlattığı santral sinir sisteminin kronik inflamatuvar kaskadının aktivasyonu ile epileptik olayın oluşmasına zemin hazırlayan patolojik olayların akışı Şekil 1’de gösterilmiştir.^{6,10}

Burada kazanılmış epilepsilerden olan travma, inme ve beyin tümörlerine bağlı gelişen epilepsilerden bahsedilecektir.

POST-TRAVMATİK EPİLEPSİ

Travmatik beyin hasarı hem ülkemiz hem de dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur.

¹ Doç. Dr., SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., drarziekici@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Bonner AM. The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists. *Neurodiagn J*. 2018;58(1):1-10.
2. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. New York: Demos; 1990.
3. Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R, Park MJ, Sohrabji F. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *J Neurosci Res*. 2017;95(4):1000-1016.
4. Senanayake N, Román GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):247-258.
5. Kvalsund MP, Birbeck GL. Epilepsy care challenges in developing countries. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(2):179-186.
6. Pitkänen A. Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis: animal data. *Neurology*. 2002 Nov 12; 59(9 Suppl 5):S27-33.
7. Michaels RL, Rothman SM. Glutamate neurotoxicity in vitro: antagonist pharmacology and intracellular calcium concentrations. *J Neurosci*. 1990;10(1):283-292.
8. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*. 1988; 1(8):623-634.
9. Delorenzo RJ, Sun DA, Deshpande LS. Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: the calcium hypothesis of the induction and maintenance of epilepsy. *Pharmacol Ther*. 2005;105(3):229-266.
10. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: Overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr*. 2014;14:3-7.
11. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;8:728-741.
12. Bailey RC, Ullrich NJ, Goodkin HP, et al. Acquired Epilepsies: Trauma, Stroke, Tumors. In: Swaiman's *Pediatric Neurology*. Elsevier. 2018.p.590-3.
13. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25:72-80.
14. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:731-735.
15. Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:594-597.
16. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009;50(2, Suppl 2):4-9.
17. Scheffer IE, French J, Hirsch E et al (2016) Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate. Special Report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*.
18. Tubi MA, Lutkenhoff E, Blanco MB, McArthur D, Villablanca P, Ellingson B, et al. Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiol Dis*. 2018;123:115-121.
19. Garner R, La Rocca M, Vespa P, Jones N, Monti MM, Toga AW, Duncan D. Imaging biomarkers of posttraumatic epileptogenesis. *Epilepsia*. 2019 Nov;60(11):2151-2162.
20. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology*. 1980;30:683-689.
21. Jennett B. *Epilepsy after non-missile head injuries*. London: William Heinemann Medical Books, 1975.
22. Caveness WF. Epilepsy, a product of trauma in our time. *Epilepsia*. 1976;17:207-215.
23. Xu T, Yu X, Ou S, et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2017;67:1-6.
24. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(5):433-439.
25. Englander J, Bushnik T, Duong TT, et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(3):365-373.
26. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78:835-840.
27. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9669):1105-1110.
28. Temkin NR. Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia*. 2003;44(10, Suppl 10):18-20.
29. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. 1998; 338(1):20-24.
30. Angeleri F, Majkowski J, Cacchio G, et al. Posttraumatic epilepsy risk factors: one-year prospective study after head injury. *Epilepsia*. 1999;40:1222-1230.
31. Russell WR. Cerebral involvement in head injury. *Brain*. 1932;55:549-603.
32. Engel J Jr, Pitkanen A, Loeb JA, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*. 2013;54:61-69.
33. Bar-Klein G, Lublinsky S, Kamintsky L, et al. Imaging blood-brain barrier dysfunction as a biomarker for epileptogenesis. *Brain*. 2017;140:1692-1705.
34. Buritica E, Villamil L, Guzman F, Escobar MI, Garcia-Cairasco N, Pimienta HJ. Changes in calcium-binding protein expression in human cortical contusion tissue. *J Neurotrauma*. 2009;26:2145-2155.
35. Pitkanen A, Kharatishvili I, Karhunen H, et al. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia*. 2007;48:13-20.
36. Pitkänen A, Ekollé Ndode-Ekane X, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers - Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis*. 2019;123:42-58.
37. Ali I, Silva JC, Liu S, et al. Targeting neurodegeneration to prevent post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2019;123:100-109.

38. Diamond ML, Ritter AC, Failla MD et al. IL-1- β associations with posttraumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2014;55:1109-1119.
39. Cotter D, Kelso A, Neligan A. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: a systematic review. *Seizure*. 2017;46:53-58.
40. Zimmermann LL, Martin RM, Girgis F. Treatment options for posttraumatic epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):580-586.
41. D'Alessandro R, Tinuper P, Ferrara R, et al. CT scan prediction of late post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:1153-1155.
42. Agoston DV, Vink R, Helmy A, Risling M, Nelson D, Prins M. How to translate time: the temporal aspects of rodent and human pathobiological processes in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2019;36:1724-1737.
43. Siig Hausted H, Nielsen JE, Odgaard L. Epilepsy after severe traumatic brain injury: frequency and injury severity. *Brain Inj*. 2020;34(7):889-894.
44. Thompson K, La C, Abel H (2015) Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:1-56.
45. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(s10):21-26.
46. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(8):835-840.
47. Kruer RM, Harris LH, Goodwin H, et al. Changing trends in the use of seizure prophylaxis after traumatic brain injury: a shift from phenytoin to levetiracetam. *J Crit Care*. 2013;28(5):883.e9-883.
48. Fordington S, Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol*. 2020;267(10):3105-3111.
49. Morris GL III, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(16):1453-1459.
50. Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 9):25-28.
51. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; Cd001902.
52. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, et al. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke*. 2009;40:3415-3421.
53. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke*. 2005;36:1825-1829.
54. Broderick J, Talbot GT, Prenger E, et al. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Child Neurol*. 1993;8:250-255.
55. Aydinli N, Tatli B, Caliskan M, et al. Stroke in childhood: experience in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr*. 2006;52:158-162.
56. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol*. 2000;15:316-324.
57. Beslow LA, Abend NS, Gindville MC, et al. Pediatric intracerebral hemorrhage: acute symptomatic seizures and epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013;70:448-454.
58. Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, et al. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study. *J Child Neurol*. 2009;24:9-12.
59. Breitweg I, Stülpnagel CV, Pieper T, et al. Eur J Early seizures predict the development of epilepsy in children and adolescents with stroke. *Paediatr Neurol*. 2017;21(3):465-467.
60. Fox CK, Glass HC, Sidney S, Lowenstein DH, Fullerton HJ. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. *Ann Neurol*. 2013;74(2):249-256.
61. Zhang C, Wang X, Wang Y, et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2014;108:1806-1816.
62. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int*. 2017;107:219-228.
63. Chung JM. Seizures in the acute stroke setting. *Neurol Res*. 2014;36:403-406.
64. Yamada S, Nakagawa I, Tamura K, et al. Investigation of poststroke epilepsy (INPOSE) study: a multicenter prospective study for prediction of poststroke epilepsy. *Neurol*. 2020;267(11):3274-3281.
65. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:331-334.
66. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whinnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46:350-355.
67. Okuda S, Takano S, Ueno M, Hamaguchi H, Kanda F. Clinical features of late-onset poststroke seizures. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:583-586.
68. Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:210-214.
69. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors-a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia*. 2005;46:1246-1251.
70. Mecarelli O, Pro S, Randi F, et al. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:191-198.
71. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, Part I: indications. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:87-95.
72. Sacquegna T, de Carolis P, Crisci M, et al. Status epilepticus in acute ischemic stroke. *Ital J Neurol Sci*. 1995;16:453-457.

73. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-482.
74. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50:1102-1108.
75. Hsu CJ, Weng WC, Peng SS, Lee WT Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(4):1161-1163.
76. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, Lattanzi S, Trinka E, Brigo F. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020;22(3):252-263.
77. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging*. 2004;21(10):639-653.
78. Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD001911.
79. Nolan SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD001769.
80. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD011412.
81. Kolk A, Ennok M, Laugesaar R, et al. Long-term cognitive outcomes after pediatric stroke. *Pediatr Neurol*. 2011;44:101-109.
82. Keene DL, Hsu E, Ventureyra E. Brain tumors in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol*. 1999;20(3):198-203.
83. Patel H, Garg BP, Salanova V, Boaz JC, Luerksen TG, Kalsbeck JE. Tumor-related epilepsy in children. *J Child Neurol*. 2001;16(2):141-145.
84. Williams BA, Abbott KJ, Manson JI. Cerebral tumors in children presenting with epilepsy. *J Child Neurol*. 1992;7(3):291-294.
85. Sjörs K, Blennow G, Lantz G. Seizures as the presenting symptom of brain tumors in children. *Acta Paediatr*. 1993;82:66-70.
86. Backus RE, Millichap GJ. The seizure as a manifestation of intracranial tumor in childhood. *Pediatrics*. 1962;6:978-984.
87. Low NL, Correll JW, Hammill JF. Tumors of the cerebral hemispheres in children. *Arch Neurol*. 1965;13:547-554.
88. Le Blanc FE, Rasmussen T: Cerebral seizures and brain tumors, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Neurology*. Vol 15, The Epilepsies. New York, American Elsevier, 1974, 295-301.
89. Sjörs K, Blennow G, Lantz G: Seizures as the presenting symptom of brain tumors in children. *Acta Paediatr*. 1993;82:66-70.
90. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev*. 2009;32:274-284.
91. You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*. 2012;21:153-159.
92. Adamek D, Korzeniowska A, Morga R, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour (DNT): Is the mechanism of seizures related to glutamate? An immunohistochemical study. *Folia Neuropathol*. 2001;39:111-117.
93. Arai Y, Takashima S, Becker LE. Downregulation of glutamate receptor subunit 2(3) in subependymal giant cell tumor. *Pediatr Neurol*. 2000;23:37-41.
94. Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach. *Nat Rev*. 2016;12:204-216.
95. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2010;22:611-620.
96. Shuper A, Yaniv I, Michowitz S, Kornreich L, Schwartz M, Goldberg-Stern H, Cohen IJ. Epilepsy associated with pediatric brain tumors: the neuro-oncologic perspective. *Pediatr Neurol*. 2003;29(3):232-235.
97. Avila EK, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(1):60-67.
98. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(1):3-8.
99. Tandon N, Esquenazi Y: Resection strategies in tumoral epilepsy: is a lesionectomy enough? *Epilepsia*. 2013;54 (Suppl 9):72-78.
100. van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:421-430.
101. Smits A, Duffau H: Seizures and the natural history of World Health Organization grade II gliomas: A review. *Neurosurgery*. 2011;68:1326-1333.
102. Tandon N, Esquenazi Y: Resection strategies in tumoral epilepsy: is a lesionectomy enough? *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl 9):72-78.
103. van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:421-430.
104. Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:634-638.
105. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study-Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia*. 2013;54:86-91.
106. Chen DY, Chen CC, Crawford JR, Wang SG. Tu-

- mor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol.* 2018;139(1):13-21.
107. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54:1886-1893.
 108. Rudà R, Soffietti R. What is new in the management of epilepsy in gliomas? *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(6):351.
 109. Bedetti C, Romoli M, Maschio M, et al. Neuropsychiatric adverse events of antiepileptic drugs in brain tumour-related epilepsy: an Italian multicentre prospective observational study. *Neurol.* 2017;24(10):1283-1289.
 110. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10:124-133.
 111. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2013;15(7):961-967.
 112. Knudsen-Baas KM, Engeland A, Gilhus NE, Storstein AM, Owe JF. Does the choice of antiepileptic drug affect survival in glioblastoma patients? *J Neurooncol.* 2016;129:461-469.
 113. Kim Y, Kim T, Joo J, Han JH, Kim YJ. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer.* 2015;121:2926-2932.
 114. Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A, et al. Outcome and tolerability of topiramate in brain tumor associated epilepsy. *J Neuro-Oncol.* 2008;86:61-70.
 115. Robert-Boire V, Desnoux B, Lortie A, et al. Seizures in Pediatric Patients With Primary Brain Tumors. *Pediatr Neurol.* 2019;97:50-55.
 116. Rudà R, Houillier C, Maschio M, et al. Effectiveness and tolerability of lacosamide as add-on therapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Results from a prospective, noninterventional study in European clinical practice (VIBES). *Epilepsia.* 2020;61(4):647-656.
 117. Maschio M, Dinapoli L, Saveriano F, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: preliminary report. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(3):210-212.
 118. Khan RB, Hunt DL, Boop FA, Sanford RA, Merchant TE, Gajjar A, Kun LE. Seizures in children with primary brain tumors: incidence and long-term outcome. *Epilepsy Res.* 2005;64(3):85-91.
 119. Warren PP, Bebin EM, Nabors LB, Szaflarski JP. The use of cannabidiol for seizure management in patients with brain tumor-related epilepsy. *Neurocase.* 2017;23(5-6):287-291.
 120. Dewan MC, Thompson RC, Kalkanis SN, Barker 2nd FG, Hadjipanayis CG. Prophylactic antiepileptic drug administration following brain tumor resection: results of a recent AANS/CNS Section on Tumors survey. *J Neurosurg.* 2016;24:1-7.
 121. Swisher CB, Sinha SR. Survey of current practices among US epileptologists of antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2013;26:203-206.
 122. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging.* 2004;21(10):639-653.

BÖLÜM 183

EPİLEPSİ VE OTİZM

Barış EKİCİ¹
Fahri ÇELEBİ²

GİRİŞ

Otizm son yıllarda yaygınlığı giderek artan bir nörogelişimsel bozukluktur. DSM -5'e göre otizm spektrum bozukluğu (OSB) belirtileri toplumsal iletişim ve etkileşimde süregiden eksiklikler ve sınırlı tekrarlayıcı ilgiler, davranışlar veya etkinlikler olmak üzere 2 kümede değerlendirilir.¹ OSB tanısına eşlik eden zihinsel gelişim gerilikleri, dil bozukluğu gibi durumların da tanımlanması gerektiği belirtilmiştir.¹

Otizm etiolojisinde hastalığın tanımlandığı ilk dönemlerden beri birçok etken sorumlu tutulmuştur. Günümüzde genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak OSB'nin genetik nedenlerine ilişkin çalışmalar yoğunlaşmıştır. Birçok genin OSB gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca ileride değineceğimiz bazı genetik bozukluklarda da sıklıkla OSB ve epilepsi birlikteliği görülmektedir. OSB gelişiminde genetik katkının yanında çeşitli çevresel faktörlerin de etkili olabileceğine dair görüşler ileri sürülmektedir.^{2,3} Tüm teknolojik gelişme ve bilgi birikimindeki ilerlemelere rağmen henüz OSB'nin kesin etiyojik nedenleri ortaya konabilmiş değildir. Bu durumda OSB'nin oldukça heterojen bir bozukluk olmasının rolü olabileceği de düşünülmektedir.

Otizm spektrum bozukluğuna psikiyatrik, immünolojik, nörolojik ve gastrointestinal sorunlar eşlik edebilmektedir.^{2,3} OSB belirtilerine ek olarak eşlik eden bozukluklara ait belirtiler de işlevselliği ciddi şekilde etkileyebilmekte ve tıbbi tedavi arayışına neden olmaktadır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, zihinsel gelişim geriliği, kaygı bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, irritabilite, davranış sorunları ve uyku bozuklukları OSB'ye sıklıkla eşlik eden psikiyatrik sorunlardan bazılarıdır.

Otizme en sık eşlik eden nörolojik bozuklukların başında epilepsi gelir. Otizm Spektrum Bozukluğu bulunan hastalarda epilepsi prevalansı genel popülasyondan belirgin şekilde yüksektir. Okul öncesi OSB bulunan çocuklarda epilepsi prevalansı %7 olarak tahmin edilirken, erişkin dönemde bu oranın %35'e kadar yükselebilmektedir.⁴ Bir kohort çalışmasında da epilepsi geçmişi olmayan OSB olgularında epilepsi insidansı %13.7 olarak saptanmıştır.⁵ Hara ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık takip çalışmasında ise, daha önce epilepsi tanısı almayan 130 OSB tanılı çocuk klinik ve elektrofizyolojik açıdan değerlendirilmiş ve %25'inde epilepsi tespit edilmiştir. Ayrıca bu çocuklarda klinik olarak epilepsi tanısı almadan önce de

¹ Doç. Dr., Çocuk Nöroloji Uzmanı, Serbest Hekim, ekicibaris@yahoo.com

² Doç. Dr., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Doğu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Kliniği, fahricelebi@yahoo.com

geliştirebileceğini düşündürmektedir. Subklinik epileptik deşarjların tedavisi bu hastalarda epilepsi gelişimini önleyici bir rol oynayabilir. Ayrıca erken subklinik EEG anormalliklerini taramak ve tedavi etmek nöroprotektif etki ile ileriye dönük olarak bilişsel ve davranışsal sorunların önlenmesine yardımcı olabilir.⁸ Bu sonuçlar, henüz üzerinde uzlaşma olmasa dahi, EEG’inde epileptik deşarjlar saptanan otizmlili çocuklarda antiepileptik tedavinin bir seçenek olarak akılda tutulması gerektiğinin göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Arlington, VA. 2013.
2. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(7):1275-97.
3. Almandil NB, Alkuroud DN, AbdulAzeed S, AlSulaiman A, Elaissari A, Borgio JF. Environmental and Genetic Factors in Autism Spectrum Disorders: Special Emphasis on Data from Arabian Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(4):658.
4. Loussouarn A, Dozieres-Puyravel B, Auvin S. Autistic spectrum disorder and epilepsy: diagnostic challenges. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2019(19): 579-85.
5. Su CC, Lin SH. Bidirectional association between autism spectrum disorder and epilepsy in child and adolescent patients: a population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016; 25: 979-987.
6. Hara H. Autism and epilepsy: A retrospective follow-up study. *Brain Dev.* 2007; 29: 486-490.
7. Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev.* 1995; 17: 169-74.
8. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominisky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav.* 2006 Feb;8(1):267-71.
9. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):755-770.
10. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med.* 2014;370:1209-19.
11. Frye RE, Casanova MF, Fatemi SH, et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.* 2016;10:192.
12. Princivalle AP, Richards DA, Duncan JS, Spreafico R, Bowery NG. Modification of GABA(B1) and GABA(B2) receptor subunits in the somatosensory cerebral cortex and thalamus of rats with absence seizures (GAERS). *Epilepsy Res.* 2003;55, 39-51.
13. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Thuras PD. GABA(A) receptor down regulation in brains of subjects with autism. *J. Autism Dev. Disord.* 2009;39, 223-30.
14. Mazarati AM, Lewis ML, Pittman QJ. Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: Role of inflammation. *Epilepsia.* 2017 Jul;58 Suppl 3:48-56.
15. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* 2005 Jan;57(1):67-81.
16. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia.* 2008;49:1865-70.
17. Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M, et al. Autism and epilepsy in patient with tuberous sclerosis complex. *Front Neurol.* 2020; 11:639
18. Ouss L, Leunen D, Laschet J, et al. Autism spectrum disorder and cognitive profile in children with dravet syndrome: delineation of a specific phenotype. *Epilepsia Open.* 2019; 4: 40-53.
19. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure.* 2014; 23(2): 98-104.
20. Riccio CA, Vidrine SM, Cohen MJ, Acosta-Cotte D, Park Y. Neurocognitive and behavioral profiles of children with Landau-Kleffner syndrome. *Appl Neuropsychol Child.* 2017; 6(4): 345-354.
21. Bonanni P, Casellato S, Fabbro F, Negrin S. Epilepsy in fragile-X-syndrome mimicking Panayiotopoulos syndrome: description of three patients. *Am J Med-Genet.* 2017; 1-5.
22. Gauthey M, Poloni CB, Ramelli GP, Perez ER, Korff CM. Status epilepticus in fragile-x-syndrome. *Epilepsia.* 2010;51 (12):2470-4.
23. Wheeler AC, Mussey J, Villagomez A, et al. DSM-5 changes and the prevalence of parent-reported autism spectrum symptoms in Fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2015; Mar;45(3):816-29.
24. Heard TT, Ramgopal S, Picker J, Lincoln SA, Rotenberg A, Kothare SV. EEG abnormalities and seizures in genetically diagnosed Fragile X syndrome. *Int J Dev Neurosci.* 2014; Nov;38:155-60.
25. Samanta D. Epilepsy in Angelman Syndrome: A scoping review. *Brain Dev.* 2021 Jan;43(1):32-442020.
26. Peters SU, Beaudet AL, Madduri N, Bacino CA. Autism in Angelman syndrome: implications for autism research. *Clin Genet.* 2004;Dec;66(6):530-6.
27. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M. Autism in Angelman syndrome: a population-

- sed study. *Pediatr Neurol*. 1996; Feb;14(2):131-6.
28. Bakke KA, Howlin P, Retterstøl L, Kanavin Ø, Heiberg A, Nærland T. Effect of epilepsy on autism symptoms in Angelman syndrome. *MolAutism*. 2018;9:2,017-0185-1.
 29. Luk HM, Lo IF. Angelman syndrome in Hong Kong Chinese: A 20 years' experience. *Eur J MedGenet*. 2016;59:315-9.
 30. Operto FF, Mazza R, Pastorino GMG. Epilepsy and genetic in Rett Syndrome: A review. *Brain and Behavior*. 2019; 9: e01250.
 31. Ehrhart F, Sangani NB, Curfs LMG. Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;Mar;31(2):103-108.
 32. Precenzano F, Parisi L, Lanzara V, et al. Electroencephalographic Abnormalities in Autism Spectrum Disorder: Characteristics and Therapeutic Implications. *Medicina (Kaunas)*. 2020; (19);56(9):419.
 33. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2001; Jul;62(7):530-4.
 34. Pressler RM, Robinson RO, Wilson GA, Binnie CD. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J Pediatr*. 2005 Jan;146(1):112-7.
 35. Wang M, Jiang L, Tang X. Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2321-2326.

BÖLÜM 184

EPİLEPSİ TANISI

Sema SALTİK¹
Ceren BİBİNOĞLU AMİROV²

GİRİŞ- TANIM

Epileptik nöbet, serebral kortekste bulunan nöronların uyarılabilirliğini arttıran ve/veya inhibe edilebilirliğini azaltan durumlardan kaynaklanan; eş zamanlı, anormal, hızlı ve yüksek potansiyelli elektriksel potansiyellerin yol açtığı geçici klinik paroksizmal aktivite halidir. Klinik olarak bu belirtiler motor, duysal, duyumsal, duygusal, bilişsel, otonom bulgular şeklinde olabilir. Epileptik nöbetler, akut gelişen, sistemik veya serebral bir bozukluğa bağlı olarak tetiklenmiş (“provoked”) olabileceği gibi; akut gelişen bir klinik bozukluk ile tetiklenmemiş (“un-provoked”) olabilir.

Epilepsi, herhangi bir akut tetikleyici faktör olmaksızın, tekrarlayan epileptik nöbetlerin olduğu ve buna bağlı olarak kişinin nörobiyolojik, kognitif, psikolojik, sosyal açıdan etkilendiği bir beyin hastalığıdır.¹ 2014 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (“International League Against Epilepsy”-ILAE) tarafından yayınlanan bir raporla epilepsinin klinik tanımı şu şekilde belirlenmiştir:

1. Yirmi dört saatten fazla ara ile tekrarlayan en az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet olması

2. Tetiklenmemiş (veya refleks) tek nöbet durumunda, gelecek 10 yıl içerisinde nöbetin tekrarlama riskinin, iki tetiklenmemiş nöbet sonrası genel tekrarlama riskine benzer olarak en az %60 olması

3. Epileptik sendrom tanısı olması²

Yapılan çalışmalara göre, tek tetiklenmemiş nöbet ile gelen hastada, nöbetin tekrarlama riski %40-52’dir. İki tetiklenmemiş, afebril nöbet ile gelen hastada, ilerleyen 4 yılda nöbetin tekrarlama riski %59-87’dir (%90 güven aralığı).³ Tek nöbet ile gelen bir hastada, klinisyenin tespit ettiği eşlik eden nöronal uyarılabilirliği arttıran süregelen bir durum veya epileptik bir odak olabilecek serebral bir lezyon varlığında, nöbetin tekrarlama riski, iki tetiklenmemiş nöbet geçiren hasta ile benzer olarak en az %60 olarak öngörülüyorsa, ILAE’nin tanımına göre, tek nöbet ile epilepsi tanısı konabilir.

Refleks nöbetler belli uyaranlar ile “tetiklenen” nöbetler olsa da, tetikleyici uyaranın varlığında nöbetin tekrarlama riski olduğundan, epilepsi tanımına uygun olarak kabul edilir.

Epileptik sendromlar ise; sıklıkla belli bir yaş aralığına özel, ortak klinik ve EEG bulguları gösteren ve ortak etiyolojik faktörlere bağlı

¹ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi, semasaltik@superonline.com

² Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi cerenmarmara@gmail.com

- Tipik Sentrotemporal diken-dalgalar ile seyreden benign epilepsi (BECTS) dışındaki lokalizasyon ilişkili epilepsi düşünülen durumlar
- Nörogelişimsel gerilik, regresyon veya duraklama olan hastalar
- Anormal nörolojik bulgular, nörokütanöz sendrom veya serebral malformasyon sendromlarını düşündüren fizik muayene bulguları
- Basit febril konvülsiyon tarifleyenler dışında 2 yaş altındaki çocuk hastalar
- Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazm gibi altta yatan semptomatik etiyoloji saptanma ihtimali yüksek olan epilepsi sendromları
- Bilinen epilepsi tanılı hastada, daha önce nörogörüntüleme yapılmadıysa, nöbetlerin kötüleşmesi veya dirençli seyretmesi durumu

Basit febril nöbetler, sentrotemporal diken-dalgalar ile seyreden benign epilepsi (BECTS), çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), juvenil absans epilepsi (JAE) ve juvenil miyoklonik epilepsi gibi tipik EEG bulguları ve nöbet semiyolojisi ile tanı koyulabilen, iyi huylu genetik epilepsi sendromlarında nörogörüntüleme yapılması şart değildir.⁸

ELEKTROENSEFALOGRAF (EEG)

Basit febril nöbetler ve akut tetiklenmiş nöbetler dışında, epileptik nöbet düşünülen her hastada uyku ve uyanıklık EEG'si değerlendirilmelidir. Epilepsi tanısında en değerli bulgu, video EEG'de nöbetin ve eşlik eden iktal deşarjların görülmesidir. İktal ve interiktal EEG bulguları, epilepsi ve epilepsi sendromu tanısında, epilepsi tipinin ve epilepsi odağının tespitinde kullanılır.

Birçok epilepsi hastasında, interiktal deşarjlar görülemeyebileceğinden, EEG'nin normal olması, epilepsi tanısını dışlamaz. Tek EEG çekimi, epilepsi hastalarında interiktal deşarjları göstermede düşük sensitiviteye sahiptir (%20

-50). İnteriktal deşarjları yakalayabilmek için, tekrarlanan EEG tetkikleri, daha uzun süreli EEG çekimi ve temporal lob epilepsilerinde ek elektrod kullanımı kullanılabilir. Bunun dışında nöbetten sonra ne kadar erken zamanda EEG çekilirse, interiktal deşarjları tespit etme olasılığı o denli artar (İlk 24 saatte %62, 72 saatte sonra %30). Tüm bunlara rağmen epilepsi hastalarının %10-20'sinde interiktal deşarjlar tespit edilmez. (9)

Epilepsi tanısında interiktal deşarjların görülmesi, tanı için spesifik bir bulgu olmakla birlikte, EEG'de anormal interiktal deşarjların görülmesi tek başına epilepsi tanısı koydurmaz. Okul çağındaki sağlıklı çocukların %3.5-6'sında, non-spesifik, anormal interiktal deşarjların görülebildiği unutulmamalıdır. Bu nedenle epilepsi tanısı koyulurken EEG bulguları, öykü, nöbet semiyolojisi ve görüntüleme bulgularının tümüyle birlikte değerlendirilmelidir.

İnteriktal EEG'de lateralize periyodik deşarjların gösterilmesi, mevcut lokalizasyonda biyoelektrik aksamaya yol açan bir lezyona işaret edebilir ve epileptik nöbetin yüksek olasılıkla semptomatik olduğunu düşündürür.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82
3. Hauser WA, Rich SS, Lee JR-J, Annegers JF, Anderson VE. Risk of Recurrent Seizures after Two Unprovoked Seizures. *N Engl J Med*. 1998;338(7):429-34
4. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4): 522-530
5. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice Parameter : Evaluating a First Nonfebrile Seizure in Children. *Neurology*. 2000;55: 616-623
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the

ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4): 512-521

7. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65(5): 668-75
8. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53
9. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management (NICE Clinical guideline 137) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#following-a-first-seizure> (Accessed on October 08, 2020)

EPİLEPSİDE NÖROGÖRÜNTÜLEME

Turgut SEBER¹

GİRİŞ

Nöbet, beyinde anormal aşırı veya senkronize elektriksel aktivitenin neden olduğu geçici nörolojik belirti ve ataklardır. Nöbet tek bir olay iken, epilepsi ise ani ve tekrarlayıcı nöbetler içeren bir hastalığı ve ilişkili bilişsel, psikolojik, fiziksel belirti ve semptomları tanımlar.

Fokal başlangıçlı epilepsi, en yaygın epilepsi türüdür ve ilaca dirençli hastaların %80'ini oluşturur.¹ Epileptologlar fokal epilepsiyi başlangıçta temporal veya ekstraparalel olarak sınıflandırmaya çalışırlar.² Çünkü temporal lob nöbetleri daha yaygındır ve temporal lob rezeksiyonundan sonra nöbetsizlik olasılığı ekstraparalel rezeksiyonlara göre daha yüksektir.² Cerrahi öncesi görüntüleme veya histopatolojide yapısal bir epileptojenik lezyon tespit edilirse, cerrahi sonrası nöbetsizlik şansı 2-3 kat artar.^{3,4} Örneğin mezial temporal skleroz (MTS) hastaları epilepsi cerrahisinden en olumlu fayda gören gruptur ve temporal lobektomi sonrası hastaların %70-80'i nöbetsizdir.⁵ Bu nedenle, fokal başlangıçlı epilepsilerde nörogörüntüleme kritik öneme sahiptir.

Epilepside nörogörüntüleme, yapısal ve fonksiyonel olarak 2 grupta sınıflandırılabilir.

YAPISAL NÖROGÖRÜNTÜLEME

Bilgisayarlı Tomografi

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yaygınlaşması ile epilepsi hastalarında bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımı azalmıştır. Ancak uygun klinik endikasyonlar ile hala BT'den faydalanılmaktadır. Kısa çekim süresi, düşük maliyet, kolay erişim ve kullanım kolaylığı BT'nin avantajlarıdır. Yüksek çekim hızları nedeniyle acil ve perioperatif koşullarda kullanım kolaylığı sağlar, sedasyon ihtiyacını azaltır (Tablo 1).

Anormal nörolojik muayene, bilinç kaybı veya fokal başlangıçlı ilk nöbeti olan acil hastalarda BT kritik öneme sahiptir ve ilk istenecek tetkiktir, hızlıca tanıyı ve tedaviyi yönlendirebilir.⁶

Kontrastsız BT; kanama, hidrocefali, bazı büyük tümörleri, büyük arteriyovenöz malformasyonları, enfarkt ve kalsifiye lezyonları tespit edebilir. MRG mevcut değil ise enfeksiyon veya kitle şüphesi olan hastalarda kontrastlı BT yapılabilir.⁷

Özellikle kalsifiye beyin lezyonlarında (konjenital enfeksiyonlar), bazı nörokütanöz

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Radyolojisi Kliniği turgutseber@hotmail.com

girusta bilateral simetrik veya asimetrik T2-FLAIR hiperintens tutulum yapan nadir epilepsi sebeplerindendir.

STATUS EPILEPTİKUS

Status epileptikus, 5 dakikadan uzun süren tek bir nöbet veya arada bilincin düzelmediği 5 dakikadan uzun süren 2 veya daha fazla nöbet şeklinde tanımlanır. Yaşamı tehdit eden acil bir durumdur. Bu tip hastalarda hemoraji, hidro-sefali gibi diğer tanıları hızlıca ekarte edilebilmek için öncelikle kontrastsız BT yapılmalıdır. Sonrasında MRG yapılabilir. MRG'de nöbet aktivitesinin en yüksek olduğu neokortikal ve limbik alanlarda (özellikle talamusun ipsilateral pulvinari ve singulat girusda) anormal difüzyon bulguları (sitotoksik veya vazojenik ödem), T2-FLAIR hiperintensite (Resim 25), kontrastlanma görülebilir.¹¹⁷ BT veya MRG perfüzyonda, serebral kan akımı ve hacmi ıktal fazda artarken interiktal fazda azalır.^{117,118} Manyetik duyarlılığa dayalı sekanslarda interiktal fazda deoksihemoglobinden zengin drenaj venleri daha belirgin olarak görülebilir.¹¹⁹

NEONATAL EPILEPSİ

Nöbetler, neonatal dönemdeki en yaygın nörolojik acil durumdur. Bebeklik ve çocukluk dönemindeki nöbetlerden farklı olarak, genellikle akut provoke nöbetlerdir ve yalnızca elektrografik olabilir. Bu nedenle, yenidoğan nöbetleri, daha büyük çocuklar ve yetişkinler için geliştirilmiş nöbet ve epilepsi sınıflandırma şemalarına kolayca uymayabilir.¹²⁰ Hipoksik iskemik ensefalopati (en sık), hipoglisemi, enfarkt, kanama, enfeksiyonlar, kortikal malformasyonlar, genetik ve metabolizma hastalıkları yenidoğan epilepsisinin sık sebepleridir. Genetik testlerin yaygınlaşması ile genetik ve metabolik sebepli yenidoğan epilepsi tanıları da artmıştır.^{121,122} Daha az yaygın ancak önemli nedenler, yenidoğan ilaçlarının kesilmesi ve doğumla ilişkili kafa travmasıdır.¹²⁰

KAYNAKLAR

1. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007;48:3-7. Doi:10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x
2. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525-37. Doi:10.1016/S1474-4422(08)70109-1
3. Davis KA, Nanga RPR, Das S, et al. Glutamate imaging (GluCEST) lateralizes epileptic foci in nonlesional temporal lobe epilepsy. *Sci Transl Med* 2015;7:309ra161. Doi:10.1126/scitranslmed.aaa7095
4. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010;89:310-18. Doi:10.1016/j.epilepsyres.2010.02.007
5. Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2013;26:201-07. Doi:10.1097/WCO.0b013e32835ef345
6. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69(18):1772-1780. Doi:10.1212/01.wnl.0000285083.25882.0e
7. Middlebrooks EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP. Neuroimaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(4):32. Doi:10.1007/s11910-017-0746-x
8. Almohiy H. Paediatric computed tomography radiation dose: A review of the global dilemma. *World J Radiol* 2014;6(1):1-6. Doi:10.4329/wjr.v6.i1.1
9. Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications. *NeuroRx* 2005;2(2):384-393. Doi:10.1602/neurorx.2.2.384.
10. Gastaut H, Gastaut JL. Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia* 1976;17(3):325-336. Doi:10.1111/j.1528-1157.1976.tb03411.x
11. Friedman E. Epilepsy imaging in adults: getting it right. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:1093-1103. Doi:10.2214/AJR.13.12035
12. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, et al. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011;52:1750-56. Doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03155.x
13. Feldman RE, Delman BN, Pawha PS, et al. 7T MRI in epilepsy patients with previously normal clinical MRI exams compared against healthy controls. *PLoS One* 2019;14:e0213642. Doi:10.1371/journal.pone.0213642.
14. Obusez EC, Lowe M, Oh SH, et al. 7T MR of intracranial pathology: preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T. *Neuroimage* 2018;168:459-76. Doi:10.1016/j.neuroimage.2016.11.030.

15. De Ciantis A, Barkovich AJ, Cosottini M, et al. Ultra-highfield MR imaging in polymicrogyria and epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:309–16. Doi:10.3174/ajnr.A4116
16. Wisse LEM, Biessels GJ, Heringa SM, et al. Hippocampal subfield volumes at 7T in early Alzheimer's disease and normal aging. *Neurobiol Aging* 2014;35:2039–45. Doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.021
17. Coras R, Milesi G, Zucca I, et al. 7T MRI features in control human hippocampus and hippocampal sclerosis: an ex vivo study with histologic correlations. *Epilepsia* 2014;55:2003–16. Doi:10.1111/epi.12828.
18. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185–1197. Doi:10.1111/epi.13057
19. Vattipally VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004;14(3):349–372. Doi:10.1016/j.nic.2004.04.002
20. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069–77. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
21. Hsieh DT, Chang T, Tsuchida TN, et al. New-onset afebrile seizures in infants: role of neuroimaging. *Neurology*. 2010;74(2):150–156. Doi:10.1212/WNL.0b013e3181c91847
22. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147–2153. Doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x
23. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014;55(4):507–518. Doi:10.1111/epi.12544
24. Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, et al. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain*. 2001;124(Pt 3):627–636. Doi:10.1093/brain/124.3.627.
25. Wilke C, van Drongelen W, Kohrman M, et al. Neocortical seizure foci localization by means of a directed transfer function method. *Epilepsia*. 2010;51(4):564–572. Doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02329.x
26. Winston GP, Yogarajah M, Symms MR, et al. Diffusion tensor imaging tractography to visualize the relationship of the optic radiation to epileptogenic lesions prior to neurosurgery. *Epilepsia*. 2011;52(8):1430–1438. Doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03088.x
27. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, et al. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:99–108. Doi:10.1038/nrneurol.2010.199
28. Martin P, Bender B, Focke NK. Post-processing of structural MRI for individualized diagnostics. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5:188–203. Doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.01.10.
29. Kini LG, Gee JC, Litt B. Computational analysis in epilepsy neuroimaging: a survey of features and methods. *Neuroimage Clin*. 2016;11:515–29. Doi:10.1016/j.nicl.2016.02.013
30. Bernasconi A, Bernasconi N. Unveiling epileptogenic lesions: the contribution of image processing. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 4):20–4. Doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03146.x
31. Jackson GD, Kuzniecky RI, Cascino GD. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy. *Neurology*. 1994;44:42–6. Doi:10.1212/wnl.44.1.42.
32. Kosior RK, Lauzon ML, Federico P, et al. Algebraic T2 estimation improves detection of right temporal lobe epilepsy by MR T2 relaxometry. *Neuroimage*. 2011;58:189–97. Doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.002
33. Bernasconi A, Antel SB, Collins DL, et al. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol*. 2001;49:770–5.
34. Gill RS, Hong SJ, Fadaie F, et al. (2017). Automated detection of epileptogenic cortical malformations using multimodal MRI. Cardoso MJ, Arbel T, Carneiro G, et al, (eds.). In *Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support* (pp 349–56). Switzerland: Springer.
35. Adler S, Wagstyl K, Gunny R, et al. Novel surface features for automated detection of focal cortical dysplasias in paediatric epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2017;14:18–27. Doi:10.1016/j.nicl.2016.12.030
36. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21. Doi:10.1111/epi.13709
37. Adler S, Hong SJ, Liu M, et al. Topographic principles of cortical fluid-attenuated inversion recovery signal in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59:627–35. Doi:10.1111/epi.14017
38. Colon AJ, van Osch MJP, Buijs M, et al. MEG-guided analysis of 7T-MRI in patients with epilepsy. *Seizure* 2018;60:29–38. Doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.019
39. Veersema TJ, van Eijsden P, Gosselaar PH, et al. 7 Tesla T2-weighted MRI as a tool to improve detection of focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2016;18:315–23. Doi: 10.1684/epd.2016.0838
40. De Ciantis A, Barba C, Tassi L, et al. 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging. *Epilepsia* 2016;57:445–54. Doi: 10.1111/epi.13313

41. Henry TR, Chupin M, Lehericy S, et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: findings at 7 T. *Radiology* 2011;261:199–209. Doi: 10.1148/radiol.11101651
42. Voets NL, Hodgetts CJ, Sen A, et al. Hippocampal MRS and subfield volumetry at 7T detects dysfunction not specific to seizure focus. *Sci Rep* 2017;7:16138. Doi: 10.1038/s41598-017-16046-5
43. Breyer T, Wanke I, Maderwald S, et al. Imaging of Patients with hippocampal sclerosis at 7 Tesla. *Acad Radiology* 2010;17:421–26. Doi: 10.1016/j.acra.2009.10.013
44. Kwan BYM, Salehi F, Ohorodnyk P, et al. Usage of SWI (susceptibility weighted imaging) acquired at 7T for qualitative evaluation of temporal lobe epilepsy patients with histopathological and clinical correlation: an initial pilot study. *J Neurol Sci* 2016;369:82–87. Doi: 10.1016/j.jns.2016.07.066.
45. Stefanits H, Springer E, Patarai E, et al. Seven-Tesla MRI of hippocampal sclerosis. *Invest Radiology* 2017;52:666–71. Doi: 10.1097/RLI.0000000000000388
46. Hoult DI, Chen CN, Sank VJ. The field dependence of NMR imaging. II. Arguments concerning an optimal field strength. *Magn Reson Med* 1986;3:730–46. Doi: 10.1002/mrm.1910030509
47. Pradhan S, Bonekamp S, Gillen JS, et al. Comparison of single voxel brain MRS at 3T and 7T using 32-channel head coils. *Magn Reson Imaging* 2015;33:1013–18. Doi: 10.1016/j.mri.2015.06.003
48. Henning A. Proton and multinuclear magnetic resonance spectroscopy in the human brain at ultra-high field strength: a review. *Neuroimage* 2018;168:181–98. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.017
49. Tkáč I, Oz G, Adriany G, et al. In vivo 1H NMR spectroscopy of the human brain at high magnetic fields: metabolite quantification at 4T vs. 7T. *Magn Reson Med*. 2009;62(4):868–879. doi:10.1002/mrm.22086
50. Mekle R, Mlynárik V, Gambarota G, et al. MR spectroscopy of the human brain with enhanced signal intensity at ultrashort echo times on a clinical platform at 3T and 7T. *Magn Reson Med*. 2009;61(6):1279–1285. Doi:10.1002/mrm.21961.
51. Eltze CM, Chong WK, Bhate S, et al. Taylor-type focal cortical dysplasia in infants: some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination. *Epilepsia*. 2005;46:1988–92. Doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00339.x
52. Winston GP, Micallef C, Kendell BE, et al. The value of repeat neuroimaging for epilepsy at a tertiary referral centre: 16 years of experience. *Epilepsy Res*. 2013;105:349–55. Doi:10.1016/j.epilepsyres.2013.02.022.
53. Kokkinos V, Kallifatidis A, Kapsalaki EZ, et al. Thin isotropic FLAIR MR images at 1.5T increase the yield of focal cortical dysplasia transmantle sign detection in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;132:1–7. Doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.02.018
54. Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, et al. 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2014;55:117–22. Doi:10.1111/epi.12464
55. Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*. 2005;65:1026–31. Doi:10.1212/01.wnl.0000179355.04481.3c
56. Hong SJ, Kim H, Schrader D, et al. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology*. 2014;83:48–55. Doi:10.1212/WNL.0000000000000543
57. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, et al. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:465–76. Doi:10.1038/nrneurol.2016.98
58. Labate A, Aguglia U, Tripepi G, et al. Long-term outcome of mild mesial temporal lobe epilepsy: a prospective longitudinal cohort study. *Neurology*. 2016;86:1904–10. Doi:10.1212/WNL.0000000000002674
59. Simasathien T, Vadera S, Najm I, et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2013;73(5):646–654. Doi:10.1002/ana.23862.
60. Shaikh Z, Torres A, Takeoka M. Neuroimaging in Pediatric Epilepsy. *Brain Sci*. 2019 Aug 7;9(8):190. Doi: 10.3390/brainsci9080190.
61. Loddenkemper T, Morris HH, Möddel G. Complications during the Wada test. *Epilepsy Behav* 2008;13:551–53. Doi:10.1016/j.yebeh.2008.05.014.
62. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996;46:978–84. Doi: 10.1212/WNL.46.4.978
63. Lehericy S, Cohen L, Bazin B, et al. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000;54:1625–33. Doi: 10.1212/WNL.54.8.1625
64. Ebner A, Guertler S, Okujava M, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003;61:699–701. Doi: 10.1212/01.wnl.0000078815.03224.57.
65. Roy T, Pandit A. Neuroimaging in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(2):78–80. Doi:10.4103/0972-2327.82787.
66. Stefan H, Baumgartner C. The Role of MEG in Epilepsy Diagnosis and Treatment. In *Proceedings of the International Workshop on MEG, Nuernberg, Germany, 2–3 May 2003; University of Erlangen-Nuernberg: Erlangen, Germany, 2004; Volume 4, p. 2.*
67. Up to Date. Neuroimaging in the Evaluation of Seizures and Epilepsy. (23.01.2022 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/neuroima>

- ging-in-the-evaluation-of-seizures-and-epilepsy#H12 adresinden ulaşılmıştır)
68. Schwartz ES, Dlugos DJ, Storm PB, et al. Magnetoencephalography for pediatric epilepsy: how we do it. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):832-837. Doi:10.3174/ajnr.A1029.
 69. Aydın Ü, Vorwerk J, Dümpelmann M, et al. Combined EEG/MEG can outperform single modality EEG or MEG source reconstruction in presurgical epilepsy diagnosis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118753. Published 2015 Mar 11. Doi:10.1371/journal.pone.0118753.
 70. Gulati S, Bal CS, Kalra V. Single-photon emission computed tomography (SPECT) in childhood epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2000;67(1 Suppl):S32-S39.
 71. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, et al. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(1):26-30. doi:10.1136/jnnp.59.1.26.
 72. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54(2):341-350. Doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03686.x.
 73. Shin HW, Jewells V, Sheikh A, et al. Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure.* 2015;31:1-4. Doi:10.1016/j.seizure.2015.06.010.
 74. Garibotto V, Heinzer S, Vuillmoz S, et al. Clinical applications of hybrid PET/MRI in neuroimaging. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):e13-e18. Doi:10.1097/RLU.0b013e3182638ea6.
 75. Lee SK, Lee SY, Yun CH, et al. Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. *Neuroradiology.* 2006;48(9):678-684. Doi:10.1007/s00234-006-0106-z
 76. Salamon, N. (2011). *Functional Neuroimaging of Epilepsy.* Faro, S, Mohamed F, Law M, Ulmer J (Eds.); Boston, MA, USA, Springer.
 77. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology.* 2010;75(24):2168-2175. Doi:10.1212/WNL.0b013e31820203a9
 78. Paldino MJ, Yang E, Jones JY, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of PET/MRI to PET/CT-acquired FDG brain exams for seizure focus detection: A prospective study. *Pediatr. Radiol.* 2017, 47, 1500-1507. Doi: 10.1007/s00247-017-3888-8.
 79. Rastogi S, Lee C, Salamon N. Neuroimaging in Pediatric Epilepsy: A Multimodality Approach. *RadioGraphics* 2008, 28, 1079-1095. Doi: 10.1148/rg.284075114.
 80. Zentner J, Wolf HK, Helmstaedter C, et al. Clinical relevance of amygdala sclerosis in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1999;91:59-67. Doi: 10.3171/jns.1999.91.1.0059
 81. Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017;377:1648-56. Doi: 10.1056/NEJMoa1703784.
 82. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315-29. Doi: 10.1111/epi.12220
 83. Oppenheim C, Dormont D, Biondi A, et al. Loss of digitations of the hippocampal head on high-resolution fast spin-echoMR: a sign of mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:457-63.
 84. Sone D, Sato N, Maikusa N, et al. Automated sub-field volumetric analysis of hippocampus in temporal lobe epilepsy using high-resolution T2-weighted MR imaging. *NeuroImage Clin* 2016;12:57-64. Doi:10.1016/j.nicl.2016.06.008
 85. Casciato S, Picardi A, D'Aniello A, et al. Temporal pole abnormalities detected by 3 T MRI in temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: no influence on seizure outcome after surgery. *Seizure* 2017;48:74-78. Doi: 10.1016/j.seizure.2017.04.006
 86. Raininko R, Bajic D. "Hippocampal malrotation": no real malrotation and not rare. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:E39. Doi: 10.3174/ajnr.A2013.
 87. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52:158-74. Doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
 88. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, et al. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 2009;11:194-205. Doi: 10.1684/epd.2009.0262
 89. Tassi L, Meroni A, Deleo F, et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord* 2009;11:281-92. Doi: 10.1684/epd.2009.0279
 90. Kimura Y, Shioya A, Saito Y, et al. Radiologic and pathologic features of the transmantle sign in focal cortical dysplasia: the T1 signal is useful for differentiating subtypes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40:1060-66. Doi: 10.3174/ajnr.A6067
 91. Harvey AS, Mandelstam SA, Maixner WJ, et al. The surgically remediable syndrome of epilepsy associated with bottom-of-sulcus dysplasia. *Neurology* 2015;84:2021-28. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001591
 92. Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, et al. Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Ann Neurol* 2015;77:1060-75. Doi: 10.1002/ana.24407
 93. Hong SJ, Bernhardt BC, Caldairou B, et al. Multimodal MRI profiling of focal cortical dysplasia type II. *Neurology* 2017;88:734-42. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003632

94. Wong-Kissel LC, Tovar Quiroga DF, Kenney-Jung DL, et al. Morphometric analysis on T1-weighted MRI complements visual MRI review in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 2018;140:184–91. Doi: 10.1016/j.epilepsyres.2018.01.018
95. Barkovich AJ. Current concepts of polymicrogyria. *Neuroradiology* 2010;52:479–87. Doi: 10.1007/s00234-009-0644-2
96. Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental classification of malformations of the brainstem. *Ann Neurol* 2007;62:625–39. Doi: 10.1002/ana.21239
97. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, et al. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2016;136:985–1014. Doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X
98. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012;135:1348–69. Doi: 10.1093/brain/awt019
99. Gonzalez G, Vedolin L, Barry B, et al. Location of periventricular nodular heterotopia is related to the malformation phenotype on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:877–83. Doi: 10.3174/ajnr.A3312
100. Nabavizadeh SA, Vossough A. High-resolution 3-T MR imaging of the temporal part of the caudate tail in children. *Childs Nerv Syst* 2014;30:485–89. Doi: 10.1007/s00381-013-2234-1
101. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, et al. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994;36:609–17. Doi: 10.1002/ana.410360409
102. Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. *Neurologist* 2008; 14, 181–191
103. Fitsiori A, Lazeyras F, Seeck M, et al. Malformations of cortical development of the human brain: A pictorial essay. *J. Neuroradiol.* 2012; 39, 205–217.
104. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008; 10, 47–62.
105. Osborn, A.G. *Diagnostic Imaging Brain*; Amirsys Inc.: Salt Lake City, UT, USA, 2004; Volume 1.
106. Boto J, Kober T, Vargas MI. Application of Automated Brain Segmentation and Fiber Tracking in Hemimegalencephaly. *Can J Neurol Sci.* 2019 Mar;46(2):258–260. doi: 10.1017/cjn.2018.381. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30665473.
107. Settecasse F, Harnsberger HR, Michel MA, et al. Spontaneous lateral sphenoid cephaloceles: anatomic factors contributing to pathogenesis and proposed classification. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:784–89. Doi: 10.3174/ajnr.A3744
108. Saavalainen T, Jutila L, Mervaala E, et al. Temporal anteroinferior encephalocele. *Neurology* 2015;85:1467–74. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002062
109. Campbell ZM, Hyer JM, Lauzon S, et al. Detection and characteristics of temporal encephaloceles in patients with refractory epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:1468–72. Doi: 10.3174/ajnr.A5704
110. Watane GV, Patel B, Brown D, et al. The significance of arachnoid granulation in patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42:282–85. Doi: 10.1097/RCT.0000000000000668
111. Bialer OY, Rueda MP, Bruce BB, et al. Meningoceles in idiopathic intracranial hypertension. *Am J Roentgenol* 2014;202:608–13. Doi: 10.2214/AJR.13.10874
112. Benson JC, Lane J, Geske JR, et al. Prevalence of asymptomatic middle cranial fossa floor pits and encephaloceles on MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40:2090–93. Doi: 10.3174/ajnr.A6311
113. Prayson RA. Brain tumors in adults with medically intractable epilepsy. *Am J Clin Pathol* 2011;136:557–63. Doi: 10.1309/AJCP0RBUQAQP-ZOUE
114. Evans JC, Curtis J. The radiological appearances of tuberous sclerosis. *Br J Radiol* 2000;73:91–98.
115. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: Contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71, 570–575.
116. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: A model of posttraumatic epilepsy. *Ann. Neurol.* 1978; 4, 329–336.
117. Meletti S, Monti G, Mirandola L, et al. Neuroimaging of status epilepticus. *Epilepsia* 2018;59:113–19. Doi: 10.1111/epi.14499
118. Sotoudeh H, Bag AK, Brooks MD. “Code-stroke” CT perfusion; challenges and pitfalls. *Acad Radiol* 2019;26:1565–79. Doi: 10.1016/j.acra.2018.12.013
119. Zamora CA, Kontzialis M. Susceptibility-weighted imaging in Todd paralysis. *Neurology* 2015;85:297.
120. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia.* 2021 Mar;62(3):615–628. Doi: 10.1111/epi.16815.
121. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr.* 1999;134(1):71–5.
122. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr.* 2016;174:98–103.e1

BÖLÜM 186

PEDİATRİK EPİLEPSİDE TEDAVİ

Ceren GÜNBEY¹
Dilek YALNIZOĞLU²

GİRİŞ

Epilepsi tüm dünyada yaklaşık 70 milyon insanı ilgilendiren ve en sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi prevalansı üst gelir grubundaki ülkelerde 1000'de 5-8, düşük gelir grubundaki ülkelerde 1000'de 10 olarak bildirilmiştir.¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm epilepsi hastalarının yaklaşık ¼'ü çocukluk çağındadır.² Ülkemizde 0-16 yaş arasındaki çocuklarda epilepsi prevalansı %0.8 bulunmuştur.³

Epilepsi tedavisinde ilk adım tanının doğru koyulmasıdır. Öncelikle epileptik nöbet ve nöbeti taklit eden paroksizmal olaylar ayrılmalıdır. Nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, komorbid durumlar, etiyoloji, epilepsi sendrom sınıflaması, elektroensefalogram (EEG) ve nörogörüntüleme bulguları göz önüne alınarak tedavi planlanır. Önce uygun farmakolojik tedavi başlanır. İlaça dirençli seyreden vakalar, en iyi zamanlama ile epilepsi cerrahisi için uygun aday olup olmadıkları yönünden değerlendirilmelidir. Altta yatan etiyolojiye göre ilaç tedavisi dışında medikal tedaviler, başta steroidler ve intravenöz immünglobulinler olmak üzere immunomodülatör tedaviler, diyet tedavileri

kullanılır. Epilepsi cerrahisi için uygun aday olmayan ya da epilepsi cerrahisi sonrasında nöbetleri devam eden hastalar nörostimülasyon tedavileri açısından değerlendirilir (Şekil 1).⁴

Bu bölümde epilepsi tedavisi gözden geçirilecek, farmakolojik, diyet, nörostimülasyon ve cerrahi tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Epilepside tedavi seçiminde hastanın nöbet tipi, nöbet sıklığı, epilepsi sınıflaması, yaşı, cinsiyeti, eşlik eden komorbid durumlar ve kullandığı diğer ilaçlar göz önünde bulundurularak rasyonel ve hastaya özel ilaç seçimleri yapılmalıdır. Öncelikle uygun monoterapi denenmeli, buna rağmen nöbetleri devam eden hastalarda diğer ilaçlar ve politerapi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Nöbet tipine, epilepsi sendromuna ve hastanın yaşına uygun olarak seçilen iki anti-nöbet ilacın (ANI) monoterapi veya ikili kombinasyon şeklinde kullanımına rağmen nöbeti devam eden hastalar ilaca dirençli epilepsi olarak sınıflandırılır.⁵ Erişkin ve çocuk hastaların yaklaşık %30'nda nöbetsizlik sağlanamamaktadır.⁵⁻⁸ Son yıllarda farklı mekanizmalar

¹ Öğr. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., cerengunbey06@gmail.com

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., dileky@hacettepe.edu.tr

yonunun etkisini nukleus traktus solitarius (NTS) üzerinden gösterdiği düşünülmektedir; NTS'nin limbik sistem, talamus, rafe çekirdekleri ve lokus serulosis gibi pek çok beyin bölgesiyle etkileşiminin, serotonerjik ve noradrenerjik yolların aktivasyonunun nöbetleri azalttığı düşünülmektedir.⁷⁴ Vagal sinir stimülasyonu, çocukluk çağında fokal ve jeneralize epilepsilerde ve farklı epilepsi sendromlarında kullanılmaktadır. Çocuk hastaların değerlendirildiği bir randomize çalışma ve çeşitli hasta serilerinde nöbet şiddetini ve sıklığını azalttığı, iyi tolere edildiği gösterilmiştir.^{75,76} Jain ve Arya 2021 yılında yayınladıkları meta analizlerinde, çocuklarda VNS'den önce kullanılan ANİ sayısının ve nöbet başlangıç yaşının VNS implantasyonu sonrası nöbet kontrolü üzerine etki ettiğini belirtmişlerdir.⁷⁷ Bu meta analizde de VNS'nin nöbet kontrolü üzerine etkisi olduğu fakat tam nöbet kontrolünün kısıtlı bir hastada sağlanabildiği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68:326-37.
- Cardarelli WJ, Smith BJ. The burden of epilepsy to patients and payers. *Am J Manag Care*. 2010;16:S331-6.
- Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of Epilepsy in Turkish Children Between the Ages of 0 and 16 Years. *Journal of Child Neurology*. 2004;19:271-274.
- Boon P, Ferrao Santos S, Jansen AC, Lagae L, Legros B, Weckhuysen S. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurol Belg*. 2021;121:241-257.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.
- Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548-1554.
- Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998;338:1715-22.
- Alsouk BA, Alsouk AA, Chen Z, Kwan P, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in teenagers with newly diagnosed epilepsy: A 30-year cohort study. *Epilepsia*. 2019;60:1083-1090.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018;75:279-286.
- Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9:353-412.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-63.
- Lattanzi S, Zaccara G, Giovannelli F, et al. Antiepileptic monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy. A network meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:33-41.
- Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol*. 2020;33:185-190.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17:530-538.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91:74-81.
- Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006;66:1817-29.
- Verrotti A, Tambucci R, Di Francesco L, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:167-173.
- Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20:369-75.
- Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:475-9.
- Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine co-medication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999;40:1141-6.
- Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. *Epilepsy Behav*. 2020;104:106939.
- Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 2017;39:464-

- 469.
23. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of Levetiracetam in Paediatrics: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11:e0149686.
24. Aldenkamp AP, Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia*. 2006;47:1153-9.
25. Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, Chorley GA, Robinson RO. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology*. 2006;66:1495-9.
26. Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:38-48.
27. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55:791-802.
28. Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol*. 2020;107:28-40.
29. Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*. 2019;19:913-925.
30. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-521.
31. Granata T, Fusco L, Gobbi G, et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2003;61:1807-10.
32. Pearl PL, Carrazana EJ, Holmes GL. The Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsy currents*. 2001;1:39-45.
33. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012;78:1974-80.
34. Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, Vadamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:Cd005222.
35. Geng J, Dong J, Li Y, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *Cochrane Database. Syst Rev* 2019;12:Cd008557.
36. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020;12.
37. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:500-6.
38. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*. 2000;105:E46.
39. Rudy L, Carmen R, Daniel R, Artemio R, Moisés RO. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet and caloric restriction. *Epilepsy Res*. 2020;168:106499.
40. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:187-192.
41. Hartman AL. Does the effectiveness of the ketogenic diet in different epilepsies yield insights into its mechanisms? *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:53-6.
42. Widjaja E, Jain P, Demoe L, Guttman A, Tomlinson G, Sander B. Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: Systematic review and meta-analyses. *Neurology*. 2020;94:311-321.
43. Englot DJ, Rolston JD, Wang DD, Sun PP, Chang EF, Augustine KI. Seizure outcomes after temporal lobectomy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12:134-41.
44. Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, et al. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15:34-44.
45. Petrik S, San Antonio-Arce V, Steinhoff BJ, et al. Epilepsy surgery: Late seizure recurrence after initial complete seizure freedom. *Epilepsia*. 2021;62:1092-1104.
46. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011;378:1388-95.
47. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*. 2013;81:1244-1251.
48. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014;13:1114-1126.
49. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1648-1656.
50. Fauser S, Essang C, Altenmuller DM, et al. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015;56:66-76.
51. Phi JH, Cho BK, Wang KC, et al. Longitudinal analyses of the surgical outcomes of pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6:49-56.
52. Jin B, Wang J, Zhou J, Wang S, Guan Y, Chen S. A longitudinal study of surgical outcome of pharmacoresistant epilepsy caused by focal cortical dysplasia. *J Neurol* 2016;263:2403-2410.
53. Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, et al. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2015;78:104-14.
54. Braun KPJ, Cross JH. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:261-263.
55. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy

- surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47:952-9.
56. Gonzalez-Martinez JA, Chauvel P. The Stereoelectroencephalography Methodology Applied to Epilepsies with a Visible Lesion. *Neurosurg Clin N Am*. 2020;31:387-394.
 57. Barba C, Cross JH, Braun K, et al. Trends in pediatric epilepsy surgery in Europe between 2008 and 2015: Country-, center-, and age-specific variation. *Epilepsia*. 2020;61:216-227.
 58. Abel TJ, Varela Osorio R, Amorim-Leite R, et al. Frameless robot-assisted stereoelectroencephalography in children: technical aspects and comparison with Talairach frame technique. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;22:37-46.
 59. McGovern RA, Knight EP, Gupta A, et al. Robot-assisted stereoelectroencephalography in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;23:288-296.
 60. Shah AK, Mittal S. Invasive electroencephalography monitoring: Indications and presurgical planning. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17:S89-94.
 61. Taussig D, Chipaux M, Fohlen M, et al. Invasive evaluation in children (SEEG vs subdural grids). *Seizure*. 2020;77:43-51.
 62. Jayakar A, Bolton J. Pediatric epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:31.
 63. Bandt SK, Leuthardt EC. Minimally Invasive Neurosurgery for Epilepsy Using Stereotactic MRI Guidance. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27:51-8.
 64. Quigg M, Harden C. Minimally invasive techniques for epilepsy surgery: stereotactic radiosurgery and other technologies. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:232-40.
 65. Brown MG, Drees C, Nagae LM, Thompson JA, Ojemann S, Abosch A. Curative and palliative MRI-guided laser ablation for drug-resistant epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:425-433.
 66. Hoppe C, Witt JA, Helmstaedter C, Gasser T, Vatter H, Elger CE. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure*. 2017;48:45-52.
 67. Hoppe C, Helmstaedter C. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery. *Seizure*. 2020;77:69-75.
 68. Fauser S, Zentner J. Critical review of palliative surgical techniques for intractable epilepsy. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2012;39:165-94.
 69. Smyth MD, Vellimana AK, Asano E, Sood S. Corpus callosotomy—Open and endoscopic surgical techniques. *Epilepsia*. 2017;58:73-79.
 70. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Snead OC, 3rd, Rutka JT. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes. *Childs Nerv Syst*. 2006;22:992-8.
 71. Rolston JD, Deng H, Wang DD, Englot DJ, Chang EE. Multiple Subpial Transections for Medically Refractory Epilepsy: A Disaggregated Review of Patient-Level Data. *Neurosurgery*. 2018;82:613-620.
 72. Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:198-210.
 73. Starnes K, Miller K, Wong-Kiesel L, Lundstrom BN. A Review of Neurostimulation for Epilepsy in Pediatrics. *Brain Sci*. 2019;9.
 74. Krah SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surgical neurology international*. 2012;3:S255-S259.
 75. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:855-61.
 76. Yalnizoglu D, Ardicli D, Bilginer B, et al. Long-term effects of vagus nerve stimulation in refractory pediatric epilepsy: A single-center experience. *Epilepsy Behav*. 2020;110:107147.
 77. Jain P, Arya R. Vagus Nerve Stimulation and Seizure Outcomes in Pediatric Refractory Epilepsy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology*. 2021.

BÖLÜM 187

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Tuğçe Damla DİLEK¹
Serhat GÜLER²

GİRİŞ

Epilepsi tedavisinin hedefi yan etkiler olmaksızın bireyin nöbetsizlik halini sağlamaktır. Tedavi edilecek hasta için nöbet kontrolünü sağlayacak ve tolere edilecek en iyi ilacı seçmek her zaman kolay değildir. Kullandığımız ilaçların yan etkileri bazen nöbetin kendisinden daha fazla hasar yaratmaktadır. Bu yüzden kullanılan ilaçların farmokokinetiğini, etkileşimlerini, endikasyonlarını ve kontrendikasyonlarını çok iyi bilmek gerekmektedir. İlaç seçimi için sadece nöbetin tipi değil hastanın bireysel değişkenlikleri de (yaş, cinsiyet, kullandığı diğer ilaçlar, kronik hastalıklar, mesleği, hayat tarzı) dikkate alınmalıdır. Bu değişkenlikler epilepsi tedavisinde kişiye özgü yaklaşımları ortaya çıkarmıştır.

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Bu kullanıma başlandığı tarihsel sıralamasına göre de birinci, ikinci ve üçüncü jenerasyon antiepileptikler olarak sınıflandırılabilir. Tablo 1 de tarihsel sıralamasına göre, Tablo 2 de ise etki mekanizmalarına göre, sınıflandırılmıştır.^{1,2} Bu bölümde etki mekanizmalarına göre AEİ'lar yapısal özellikleri, endikasyonları-kontrendikasyonla-

rı, etkileşimleri, dozları ve yan etkileri açısından incelenecektir.

SODYUM KANALI ÜZERİNE ETKİLİ AEİ

Fenitoin

Fenitoin (PHT); 5,5 difenilhidantoin yapısında olup en eski antiepileptiklerden biridir, 1939 da FDA onayını almıştır.³ Status epileptikusda, fokal nöbetlerde, sekonder jeneralize nöbetlerde, tonik nöbetlerde ve jeneralize tonik klonik nöbetlerde etkili olabilen geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Absans ve miyoklonik epilepsilerde etkili değildir, bu nöbetleri artırabilir. Kafa travmasını takiben uygulandığında, travma sonrası kısa dönemde nöbet riskini azaltır ancak uzun dönem epilepsi riskine etkisi yoktur. Yenidoğan nöbetlerinde tercih edilen ilaçlar arasındadır.⁴

Temel etki mekanizması; aksiyon potansiyelinden sorumlu olan voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe etmektir.⁵ Yavaş emilerek % 90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilir. Metabolizması sırasında birlikte kullanılan diğer ilaçların dozlarını değiştirebilir.⁶

¹ Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., drtugcedamla@gmail.com

² Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., serhatguler@hotmail.com

tedavisinin, steroide göre daha etkin olduğu bildirilmektedir. Ancak optimal doz ve süre ile ilgili net kanıtlar yoktur.^{125,126}

ACTH tedavisinde düşük doz ve yüksek doz olmak üzere farklı rejimler bulunmaktadır.^{125,126} Yüksek doz rejimi, ilk hafta 75 IU/m² intramusküler (i.m) olarak günde iki kez uygulanır (Tablo 4). İkinci hafta 75 IU/m² i.m günde tek doz, 3.hafta gün aşırı 75 IU/m² i.m günde tek doz, sonraki haftalarda ise gün aşırı i.m azaltarak 6 haftada kesilir. İlk iki hafta ACTH uygulamasından sonra hasta tekrar değerlendirilir. EEG bulgularında ya da klinik bulgular da düzelme varsa devam edilir eğer yanıt yoksa tedavi değiştirilir. Yüksek doz rejimine örnek doz şeması Tablo 4'de verilmiştir.¹³¹ Düşük doz rejiminde ise 2 hafta boyunca 20 IU/gün i.m uygulanır eğer yanıt gözlenirse doz azaltılarak kesilir, yanıt alınmaz ise i.m 30 IU/gün 'e çıkılır ve 4 hafta boyunca devam edilir sonrasında 2 hafta boyunca azaltılarak kesilir.¹²⁷ Düşük doz ACTH tedavisinde muhtemelen yüksek doz ACTH kadar etkili olduğu düşünülmektedir.^{125,126}

Oral steroid tedavisinin ise ACTH kadar etkin olup olmadığını gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır Oral prednizon tercih edilecek ise 2 hafta boyunca 4'e bölünmüş dozda 3mg/kg/gün olarak başlanıp ve 10 hafta boyunca azaltılarak kesilebilir.¹²⁸

Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, elektrolit paneli, serum glukoz düzeyi, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar testi yapılmalı ve hastanın elektokardiyografisi, tansiyon değerleri de değerlendirilmelidir. Hormonal tedavinin yan etkileri arasında ise hipertansiyon, cushingoid görünüm enfeksiyonlar, irritabilite, elektrolit anormallikleri, hipertrofik kardiomyopati, yer alır. Sepsis, pnömoni, glukozüri, hipokalemik alkoloz da görülebilmektedir.¹²⁹ Yan etkilerin oral steroide göre ACTH tedavisi ile daha sık görüldüğü bildirilmektedir.¹²⁴ Davranış problemleri, infantil otizm ise uzun dönem yan etkiler arasında yer alır.¹³⁰

KAYNAKLAR

1. Carcak N, Ozkara C. Seizures and antiepileptic drugs from pathophysiology to clinical practice. *Curr Pharm Des.* 2017;23(42):6376-6388.
2. White, H. Steve and Smith, Misty D. and Wilcox, Karen S. Proposed mechanisms of action of currently available antiseizure drugs. *Pellock's Pediatric Epilepsy: New york: Springer Publishing Company* ;2017 p. 585-602.
3. Gupta M, Tripp J. Phenytoin. [Updated 2020 Jul. 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Cloyd JC, Gumnit RJ, McLain W. Status epilepticus. The role of intravenous phenytoin. *JAMA.*1980; 244: 1479-1481.
5. Anderson RJ. The little compound that could: How phenytoin changed drug discovery and development. *Mol Interv* 2009; 9(5): 208-14.
6. Johannessen LC, Johannessen S, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery-pharmacokinetic variability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012; 64(10): 896-910.
7. Continuum MM. American Academy of Neurology 2019;25(2, epilepsy):508-536.
8. Polat I, Karaoglu P, Ayanoglu M, Yis U, Hiz S. Life-threatening and rare adverse effects of phenytoin. *Pediatr Emerg Care.* 2015; 31(7): e3.
9. Iorga A, Horowitz BZ. Phenytoin Toxicity. [Updated 2020 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482444/>.
10. Spengler RE, Arrowsmith JB, Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L, Graham DR. Severe soft-tissue injury following intravenous infusion of phenytoin. Patient and drug administration risk factors. *Arch. Intern Med.* 1988;148(6):1329-33.
11. Maria BL. Current pharmacotherapy for pediatric seizures and epilepsy. *Management in child neurology*, 3rd ed. London: Hamilton. 2005. p.174-81
12. Luer MS. Fosphenytoin. *Neurol Res.*1998;20:178-182.
13. Jamerson BD, Dukes GE, Brouwer KL, et al. Venous irritation related to intravenous administration of phenytoin versus fosphenytoin. *Pharmacotherapy.* 1994; 14:47-52.
14. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol.* 2009; 24(1):19-28.
15. Panayiotopoulos CP. *Pharmacopoeia. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*, 2nd Edition, London: Springer Publication. 2009;565-627.
16. Hmouda H, Ben Salem C, Grira M, Slim R, Bouraoui K. Carbamazepine-induced urinary retention. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007;64(6):833-4.

17. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2008; 9(10):1543-6.
18. Albani F, Grassi B, Ferrara R, et al. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure*. 2004;13:254-263.
19. Davanzo P, Nikore V, Yehya N, et al. Oxcarbazepine treatment of juvenile-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004; 14:344-345.
20. Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Preclinical profile of combinations of some second-generation antiepileptic drugs: an isobolographic analysis. *Epilepsia*. 2004;45: 895-907.
21. Theis JG, Sidhu J, Palmer J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between oxcarbazepine and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30: 2269-2274.
22. Uldall P, Hansen FJ, Tonnby B. Lamotrigine in Rett syndrome. *Neuropediatrics*. 1993; 24:339-340.
23. Binnie CD. Lamotrigine. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:1531-1540.
24. Garnett WR. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J Child Neurol*. 1997;12: S10-S15.
25. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res*. 1998; 29:147-154.
26. Snead OC, Hosey LC. Treatment of epileptic falling spells with ethosuximide. *Brain Dev*. 1987; 9:602-604.
27. Schmidt D, Bourgeois B. A risk-benefit assessment of therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Drug Saf*. 2000; 22:467-477.
28. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 8: S16-29.
29. Teoh PC, Chan HL. Lupus-scleroderma syndrome induced by ethosuximide. *Arch. Dis. Child*. 1975;50(8):658-61
30. Schulz DW, MacDonald RL. Barbiturate enhancement of GABA-mediated inhibition and activation of chloride ion conductance: correlation with anticonvulsant and anesthetic actions. *Brain Res*. 1981;209(1):177-188.
31. French-Mullen JM, Barker JL, Rogawski MA. Calcium current block by (-)-pentobarbital, phenobarbital, and CHEB but not (+)-pentobarbital in acutely isolated hippocampal CA1 neurons: comparison with effects on GABA-activated Cl⁻ current. *J Neurosci*. 1993;13(8):3211-3221.
32. Suddock JT, Cain MD. Barbiturate Toxicity StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL):2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499875/>
33. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol. Scand*. 2006;114(1):1-7.
34. Vining EP, Mellitis ED, Dorsen MM, et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics*. 1987;80(2):165-174.
35. Lennox WG. Brain injury, drugs and environment as causes of mental decay in epilepsy. *Am. J. Psychiatry*. 1942; 99:174-180.
36. Richens A, Rowe DJ. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br. Med.J*. 1970;4(5727):73-76.
37. Morkunas AR, Miller MB. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Crit Care Clin*. 1997;13(4):727-739.
38. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving i.v. benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. *Chest*. 2005; 128 (3):1674-1681.
39. Frey H-H. Experimental evidence for the development of tolerance to anticonvulsant drug effects. New York: Raven. Press.; 1986 :7-16.
40. Hernandez TD, Heninger C, Wilson MA. Relationship of agonist efficacy to changes in GABA sensitivity and anticonvulsant tolerance following chronic benzodiazepine ligand exposure. *Eur. J. Pharmacol*. 1989; 170 (3):145-155.
41. Ramsey-Williams VA, Wu Y, Rosenberg HC. Comparison of anticonvulsant tolerance, crosstolerance, and benzodiazepine receptor binding following chronic treatment with diazepam or midazolam. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1994; 48 (3): 765-772.
42. Biggio G, Dazzi L, Biggio F, et al. Molecular mechanisms of tolerance to and withdrawal of GABA(A) receptor modulators. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2003;13(6): 411 - 423
43. Specht U, Boenigk HE, Wolf P. Discontinuation of clonazepam after long-term treatment. *Epilepsia* 1989; 30: 458 - 463.
44. Gastaut H, Low MD. Antiepileptic properties of clobazam, a 1-5 benzodiazepine, in man. *Epilepsia*. 1979; 20: 437 - 446.
45. Feely M, Gibson J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: avoid tolerance. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1984; 47: 1279 - 1282.
46. Feely M, Calvert R, Gibson J. Clobazam in catamenial epilepsy. A model for evaluating anticonvulsants. *Lancet*. 1982; 2: 71 - 73.
47. Khosroshahi N, Faramarzi F, Salamati P, et al. Diazepam versus clobazam for intermittent prophylaxis of febrile seizures. *Indian J. Pediatr*. 2011; 78 (1): 38 - 40.
48. Jensen HS, Nichol K, Lee D, et al. Clobazam and its active metabolite N-desmethylclobazam display significantly greater affinities for α - versus α -GABA(A)-receptor complexes. *PLoS One*. 2014; 9: e88456.
49. Hammer H, Ebert B, Jensen HS, et al. Functional characterization of the 1,5-benzodiazepine cloba-

- zam and its major active metabolite N-desmethylobazam at human GABA(A) receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *PLoS One*. 2015; 10: e0120239.
50. Jullien V, Chhun S, Rey E, et al. Pharmacokinetics of clobazam and N-desmethylobazam in children with Dravet syndrome receiving concomitant stiripentol and valproic acid. *Clin. Pharmacokinet*. 2015; 54 (5): 327 – 336.
 51. Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*. 2008; 49 (2): 343 – 348.
 52. Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, et al. Clobazam in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2009; 50: 1158 – 1166.
 53. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30: 603 – 606.
 54. Mantoan L, Wlaker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr.Treat. Options Neurol*. 2011; 13 (4): 355 – 370.
 55. Mikkelsen B, Birket-Smith E, Brandt S, et al. Clonazepam in the treatment of epilepsy. *Arch. Neurol*. 1976; 33: 322 – 325.
 56. Sato S, Penry JK, Dreifuss FE, et al. Clonazepam in the treatment of absence seizures: a double-blind clinical trial. *Neurology*. 1977; 27: 371.
 57. Sato S, Malow BA. Benzodiazepines: clonazepam. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York, NY: Raven Press; 1995: 725 – 734.
 58. Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. Clonazepam pharmacokinetics, brain uptake, and receptor interactions. *J. Clin. Psychiatry*. 1987; 48 (suppl): 4 – 11.
 59. Seree EJ, Pisano PJ, Placidi M, et al. Identification of human and animal cytochromes P450 involved in clonazepam metabolism. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993; 7: 69 – 75.
 60. Baruzzi A, Michelucci R, Tassinari CA. Benzodiazepines: nitrazepam. New York, NY : Raven Press; 1995 : 735 – 749.
 61. Suzuki Y, Edge J, Mimaki T, et al. Intermittent clonazepam treatment prevents anticonvulsant tolerance in mice. *Epilepsy Res*. 1993; 15: 15 – 20.
 62. Pesaturo K.A., Spooner L.M., Belliveau, P. (2011). Vigabatrin for Infantile Spasms. *Pharmacotherapy*, 31(3), 298–311.
 63. Ochoa JG. Antiepileptic Drugs. In: Benbadis SR, ed. *Medscape*. 2017;1-36.
 64. Armijo JA, Arteaga R, Valdizán EM, et al. Coadministration of vigabatrin and valproate in children with refractory epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 1992; 15:459–469.
 65. Reidenberg P, Glue P, Banfield CR, et al. Pharmacokinetic interaction studies between felbamate and vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:157–160.
 66. Majkowski J. Interactions between new and old generations of antiepileptic drugs. *Epileptologia*. 1994;2(Suppl 1):33–42.
 67. Browne TR, Mattson TH, Penry JK, et al. Vigabatrin for refractory complex partial seizures: multicenter single-blind study with long-term follow-up. *Neurology*. 1987;37:184–189.
 68. Kopp P.: The complexity of human interactions. 2001 *Times*. 97(13):45-8.
 69. Messer R, Knupp KG. Infantile Spasms: opportunities to improve care. *Semin neurol*. 2020 Apr;40(2):236-245.
 70. Chiron C. Stiripentol and vigabatrin current roles in the treatment of epilepsy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2016 Jun;17(8):1091-101.
 71. Giardina WJ. Anticonvulsant action of tiagabine, a new GABA-uptake inhibitor. *J Epilepsy*. 1994;7(3):161–166.
 72. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr., et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8): 1274–1283.
 73. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):533–40.
 74. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol*. 2005;20(Suppl 1): S1–S56.
 75. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9(4):353–412.
 76. Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood: an overview. *CNS Drugs*. 2004;18(3):133–156.
 77. McDonald DG, Najam Y, Keegan MB, et al. The use of lamotrigine, vigabatrin and gabapentin as add-on therapy in intractable epilepsy of childhood. *Seizure*. 2005;14(2): 112–116.
 78. Tallian KB, Nahata MC, Lo W, Tsao CY. Pharmacokinetics of gabapentin in paediatric patients with uncontrolled seizures. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2004;29(6):511–515.
 79. Mills JK, Ruslan NE, Lewis TG, et al. Retention rate of gabapentin in children with intractable epilepsies at 1 year. *Seizure*. 2012;21(1):28–31.
 80. Holmes, Gregory L. and Pearl, Phillip L. Gabapentin and pregabalin pellock's pediatric epilepsy new york: springer publishing company;2017 p. 815—826.
 81. Glauser TA. Effects of antiepileptic medications on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5(Suppl 3): S25–S32.
 82. Daoud AS, Zaki M, Shakir R, et al. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham chorea. *Neurology*. 1990; 40:1140–1141.
 83. Kerwin RW, Olpe HR, Schmutz M. The effect of sodium-N-dipropylacetate on GABA dependent inhibition of rat cortex in vivo. *Br. J. Pharmacol*. 1980; 71:545–551
 84. Franceschetti S, Hamon B, Heinemann U. The action of valproate on spontaneous epileptiform activity in the absence of synaptic transmission and on evoked changes on $[Ca^{++}]$ and $[K^{+}]$ in the hippocampal slice. *Brain Res*. 1986;386:1–11.

85. Löscher W. Valproic acid: mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al, eds. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:767–779.
86. Bourgeois BFD. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. *Am. J. Med.* 1988;84(Suppl 1A):29–33.
87. Levy RH, Moreland TA, Morselli PL, et al. Carbamazepine/valproic acid interaction in man and rhesus monkey. *Epilepsia*. 1984; 25:338–345.
88. Theis JGW, Koren G, Daneman R, et al. Interactions of clobazam with conventional antiepileptics in children. *J Child Neurol*. 1997; 12:208–213.
89. Sukanuma T, Ishizaki T, Chiba K, et al. The effect of concurrent administration of valproate sodium on phenobarbital plasma concentration/dosage ratio in pediatric patients. *J Pediatr*. 1981; 99:314–317.
90. Lundberg B, Nergårdh A, Boreus LO. Plasma concentrations of valproate during maintenance therapy in epileptic children. *J Neurol*. 1982; 228:133–141.
91. Dinesen H, Gram L, Anderson T, et al. Weight gain during treatment with valproate. *Ada.Neurol Scand.* 1984; 70:65–69.
92. Breum L, Astrup A, Gram L, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implications for weight gain. *Metabolism*. 1992; 41:666–670.
93. König SA, Siemes H, Bläker F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia*. 1994; 35:1005–1015.
94. Camfield PR. Pancreatitis due to valproic acid. *Lancet*. 1979; 1:1198–1199.
95. Haidukewych D, John G, Zielinski JJ, et al. Chronic valproic acid therapy and incidence of increases in venous plasma ammonia. *Ther Drug Monit*. 1985;7: 290–294.
96. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001; 56:1405–1409.
97. Hauser E, Seidl R, Freilinger M, et al. Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev*. 1996;18(2):105–109.
98. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2000; 22:62–65.
99. Isojärvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med*. 2001; 111:290–296.
100. Brown SD, Wolf HH, Swinyard EA, et al. The novel anticonvulsant topiramate enhances GABA-mediated chloride flux. *Epilepsia*. 1993;34(Suppl 2):122–123.
101. Herrero AI, del Olmo N, Gonzalez-Escalada JR, Solis JM. Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABA(A)-mediated responses and activation of a potassium conductance. *Neuropharmacology*. 2002;42(2):210–220.
102. Zhang X, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 1): S52–S60.
103. Petroff OA, Hyder F, Mattson RH, Rothman DL. Topiramate increases brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in patients with epilepsy. *Neurology*. 1999;52(3):473–478.
104. White HS, Brown SD, Skeen GA, Twyman RA. The investigational anticonvulsant topiramate potentiates GABA-evoked currents in mouse cortical neurons. *Epilepsia*. 1995;36(Suppl 4):34.
105. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA. Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2004;46(8):1097–1104.
106. Gisclon LG, Curtin CR, Kramer LD. The steady-state (SS) pharmacokinetics (PK) of phenytoin (Dilantin) and topiramate in comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1994;35(Suppl 8):54.
107. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, et al. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia*. 1996;37(8):774–780.
108. Rosenfeld WE, Liao S, Kramer LD, et al. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia*. 1997;38(3): 324–333.
109. Trokendi XR prescribing information. www.trokindixr.com/assets/sites/3/2015/05/trokindi-prescribing-information.pdf.
110. Qudexy XR full prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205122s000lbl.pdf. Accessed February 15, 2016.
111. Guerrini R, Carpay J, Grosej J, et al. Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure*. 2005;14(6):371–380.
112. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia*. 1996;37(Suppl 2): S18–S22.
113. Majkowski J, Neto W, Wapenaar R, van Oene J. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. *Epilepsia*. 2005;46(5):648–653.
114. Labate A, Colosimo E, Gambardella A, et al. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure*. 2006; 15:214–218.
115. Kumar A, Maini K, Kadian R. Levetiracetam. [Updated 2020 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) statpearls publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499890>
116. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006; 66:1654–1660

117. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open label trial. *Epilepsia*. 2002; 43:518–524
118. Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav*. 2008; 13:557e559.
119. Mahmoud A, Tabassum S, Al Enazi S, Lubbad N et al. Amelioration of levetiracetam-induced behavioral side effects by pyridoxine. A randomized double blind controlled study. *Pediatr. Neurol.* 2021; 119:15–21.
120. Christidis D, Kalogerakis D, Chan TY, Mauri D, Alexiou G, Terzoudi A. Is primidone the drug of choice for epileptic patients with QT-prolongation? A comprehensive analysis of literature. *Seizure*. 2006 Jan;15(1):64–6.
121. Ochoa JG. Antiepileptic Drugs. In: Benbadis SR, ed. *Medscape*. 2017;1–36.
122. Lenkothula N, Cascella M. Primidone. [Updated 2021 Mar 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) statpearls publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562297>
123. Windorfer A, Sauer W. Drug interactions during anticonvulsant therapy in childhood: diphenylhydantoin, primidone, phenobarbitone, clonazepam, nitrazepam, carbamazepin and dipropylacetate. *Neuropädiatrie*. 1977;8(1):29–41.
124. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J. Pediatr.* 1994;124 (Pt 1):803–806.
125. Go CY, MacKay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012;78(24):1974–1980
126. MacKay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62(10):1668–1681.
127. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion T. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J. Pediatr.* 1983; 103 (4): 641 – 645.
128. Snead OC, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983; 33 (8): 966 – 970.
129. Lang D, Muhler E, Kupferschmid C, et al. Cardiac hypertrophy secondary to ACTH treatment in children. *Eur J Pediatr.* 1984;142(2):121–125.
130. Riikonen R, Amnell G: Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev. Med. Child Neurol.* 1981; 23:747–760.
131. Jones, Kevin C. and Snead, O. Carter and RamachandranNair, Rajesh: acth and steroids. *Pellock's pediatric epilepsy* New York, Springer Publishing Company 2017; p729—744.

BÖLÜM 188

YENİ KUŞAK ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Burak TATLI¹

BRİVARACETAM

Piyasada Briviact jenerik ismi altında bulunur. Briviact ilk defa 2016 da Belçikada üretilen ve Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde kullanılmasına başlanan Levetiracetamın 4-n-Propyl analogu bir ilaçtır. 2018 yılından itibaren FDA ve EU ilaç komitesi tarafından 4 yaş üstü, fokal epilepsilerde kullanım onayı verilmiştir. Piyasada 10-25-50-75-veya 100 mg tablet, 10mg/ml süspansiyon şeklinde ve 50mg /5ml vial olarak bulunur. Formülü: C₁₁H₂₀N₂O₂ olarak verilir. Tercihan kullanımı basit parsiyel veya sekonder generalize fokal nöbetler olup tek ilaç olarak değil diğer anti epileptiklerle kombine kullanılır. Levetiracetam ile benzer etkiler ile nöbet kontrolüne yardımcı olur. Brivaracetam 2. jenerasyon levetiracetam türevidir. Kimyasal yapısındaki farklılık sayesinde beyin geçirgenliği ve Sinaptik Vesicles (sv2a) afinitesi ve selektivitesi (15-30 kat) arttırılmıştır. Yetişkinlerde; tedavi günlük 20-50-100 ve 150 mg. olup tek doz olarak kullanılır. Çocuklarda ise;0.5-1mg/kg gün başlanır, 3-4mg/kg/gün maksimum doz olarak kabul edilir. Oral uygulamalarda emilim %100'e yakın olup serum proteine bağlanması %20 civarındadır. İnjektion formu direk veya dilüe edilerek intavenöz yoldan 2-15 dakika

da verilebilir. Dilüe edilen ilaç 4 saatten uzun üzere oda ısısında bozulmaya başlar. Beyine geçirgenliği ve hücre düzeyindeki etkisinin kısa zamanda sağlanmasından dolayı acil durumlarda kullanım kolaylığı ve avantajı görülmektedir, son dönemde status epileptikus tedavisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle fokal başlangıçlı bilinci etkilediği nöbetlerde, bazı epileptik sendromlarda (Jeavons, Dravet sendrom, Lennox Gastaut ve Juvenil myoklonik epilepsi) etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Etki süresi 9-12 saat olarak verilir. Üç adet inaktif metaboliti vardır. Vücuttan böbrek yolu ile atılımı %95 civarındadır. Yan etkileri, psiko-davranışsal yan etkiler; (huzursuzluk, hiperaktivite, sinirlilik, depresyon ve psikoz), uykusuzluk, bulantı, kusma gibi yan etkiler oldukça nadir görülür. Bu açıdan güvenilir bir ilaç olarak kabul edilir. Antiepileptik ilaçlar ile ekileşimi genelde oldukça azdır. Ancak, karbamazepin ve cannabinoidler ile beraber kullanıldığında etkileşim görülür. Beraber kullanımında Karbamazepinin epoksi metaboliti artar. Tedavi sırasında karbamazepinin dozunu azaltmak gerekebilir. Cannabinoidlerle beraber kullanıldığında Brivact düzeyi 2 kat yükselebilir. Piyasada sadece Briviact adı altında bulunur.¹⁻⁵

¹ Prof. Dr., Özel Burak TATLI Çocuk Nörolojisi Kliniği, buraktat@yahoo.com

rarla atılır. İdrarla atılan diğer antiepileptikler gibi Zonisamid de lithiasis yan etkisi yapabilir. Atılımın %15-30'u değişmeden idrarla gerisi de dışkı ile olur. İlacın genotoksik ve karsinojen yan etkileri görülmemiştir. 3-5mg/kg/gün 2 doz olarak başlanır 1-2 hafta ara ile 1-2mg/kg/gün artırılır, ortalama hedef doz 8.5mg/kg/gün dür. 16 yaş üstü günde 2 doz olarak 100 mg ile başlar. Bir hafta sonra 200 mg çıkılabilir. Erişilmesi gereken doz 3 hafta içinde 200-300 mg dır. Günlük maksimum doz 600mg olarak kabul edilmektedir. İlacın yan etkileri ön planda kognitif düzeydedir. Örneğin: Psikomotor yavaşlama, konsantrasyon bozukluğu, kelime bulma zorluğu gibi. Diğer yan etkiler: terleme azlığı, somnolens, yorgunluk, anoreksi, baş ağrısı, çarpıntı, kilo kaybı, bulantı ve alerjik reaksiyonlardır. Böbrek fonksiyon sorunları olan hastalarda ürolithiazis ve diğer benzer komplikasyonlar gelişebilir.²⁴⁻²⁶

SULTHIAME (OSPOLOT)

Formülü C₁₀H₁₄N₂O₄S₂ ve kimyasal adı. 4-(1, 1-dioxothiazinon-2-yl) benzen -sulfonamid, olan piyasada Ospolot adı altında 50 mg ve 200 mg lık film tabletler şeklinde sunulur. 1960 yıllarında anti epileptik ilaç olarak yeterli etki ve ilgi görülmemiştir. İlk çıktığı yıllarda Amerika Birleşik Devletlerinde yaygın o zaman yaygın olarak kullanılan Fenobarbital ve difenilhidantoin ile beraber kullanılmış, ciddi yan etki ve ilaç uyumsuzlukları nedeni ile kısa sürede kullanım dışı kalmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda selim fokal nöbetlerde, özellikle sentrotemporal diken dalga nöbetli Rolandik epilepside etkili olduğu bildirilmiştir. Ospolot hala daha ziyade orta Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. Selim fokal nöbetlerin yanı sıra ağır epilepsi türlerinde ek ilaç olarak kullanılmaktadır. Santral sinir sistemini diğer Sülfonamidler gibi etkiler, yani karbonhidraz frenleyici mekanizma gösterir. Emilim ağız yolu ile hızlıdır ve yarılama

süresi 4- 6 saat gibi kısadır. Bu durum tedavide iki ya da üç doz uygulanmasını gerektirir. Çocuklarda tedavi dozu 0.5 mg/kg ile başlanır 10 mg/kg çıkılabilir. Diğer ilaçlarda olduğu gibi Ospolot tedavisinde de ilaca tolerans %40 dolayında bulunmaktadır. EEG ile takipte bu tolerans %27 olarak bildirilir. Metabolizasyon sitokrom P450 ile olur tamamen karaciğerden atılır. Ospolot halen Selim Fokal nöbetlerde ve Landau-Kleffner, Rolandik epilepsi, ESES gibi bazı sendromik epilepsilerde başarı ile kullanılmaktadır. Ospolot yan etkilerinin başında hiperventilasyon bildirilir. Baş ağrısı, parestezi, ataksi, dispne tarif edilmiştir. Deri döküntüleri alt düzeyde verilir. Uzun süre tedavide okuma ve anlamada yavaşlama olduğu bildirilen olgular vardır.²⁷⁻²⁹

KAYNAKLAR

1. Kalss G, Rohrer A, Leiting M, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: a retrospective single-center study. *Epilepsia*. 2018;59(Suppl 2):228-233.
2. Brigo F, Lattanzi S, Nardone R, et al. Intravenous Brivaracetam in the treatment of status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*. 2019;33:771-781.
3. Liu E, Dilley D, McDonough B, et al. Safety and tolerability of adjunctive Brivaracetam in pediatric patients < 16 years with epilepsy: an open-label trial. *Paediatr Drugs*. 2019;21:291-301.
4. Brandt C, Klein P, Badalamenti V, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: in-depth pooled analysis. *Epilepsy Behav*. 2020;103:106864.
5. UCB Inc. VIMPAT (lacosamide): US prescribing information. 2017. <http://www.fda.gov/>. Accessed 20 Mar 2018.
6. Rosenow F, Kelemen A, Ben-Menachem E, et al. Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2015;133(2):136-44.
7. Toupin J-F, Lortie A, Major P, et al. Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy in paediatric patients: a retrospective single-centre study. *Epileptic Disord*. 2015;17(4):436-43.
8. Grosso S, Zamponi N, Bartocci A, Cesaroni E, Cappanera S, Di Bartolo R, et al. Lacosamide in children with refractory status epilepticus: a multicenter Italian experience. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:604-8.
9. Chang FM, Fan PC, Weng WC, Chang CH, Lee WT. The efficacy of perampnol in young children with

- drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2020 Feb;75:82-86. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.024. Epub 2019 Dec 23.
10. Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, et al. Perampnol in brain tumor-related epilepsy: Observational pilot study. *Brain Behav*. 2020;10:e01612. <https://doi.org/10.1002/brb3.1612>
 11. Potschka H, Trinka E. Perampnol: Does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*. 2018;00:1–15.
 12. Singh NA et al (1998) A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 18:25–29
 13. Shi, S., Li, J., Sun, F. et al. Molecular Mechanisms and Structural Basis of Retigabine Analogues in Regulating KCNQ2 Channel. *J Membrane Biol* 253, 167–181 (2020).
 14. Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R (2012) The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 53:412–424.
 15. Panebianco M I, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD011772.
 16. Striano P, McMurray R, Santamarina E, Falip M. Rufinamide for the treatment of lennox-gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. *Epileptic Disord*. 2018;20(1):13–29.
 17. Cusmai R, Verrotti A, Moavero R, et al. Rufinamide for the treatment of refractory epilepsy secondary to neuronal migration disorders. *Epilepsy Res*. 2014;108(3):542–546.
 18. Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Atthis P, et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40:1618–26.
 19. Inoue Y, Ohtsuka Y, Group S-S. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: a multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res*. 2015;113:90–7.
 20. Merdarius D, Delanoe C, Mahfoufi N, Bellavoine V, Auvin S. Malignant migrating partial seizures of infancy controlled by stiripentol and clonazepam. *Brain Dev*. 2013;35:177–80.
 21. Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S, Rosenow F. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neuro Scand*. 2015;132:435–9.
 22. Nickels KC, Wirrell EC. Stiripentol in the Management of Epilepsy. *CNS Drugs*. 2017 May;31(5):405–416.
 23. Seki T, Kumagai N, Maezawa M. Effects of zonisamide monotherapy in children with epilepsy. *Seizure* 2004;13(Suppl. 1): S26–32.
 24. Brodie MJ. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl. 2):S11–6.
 25. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne 3rd TR, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:610–7.
 26. Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, Deonna T. Treatment of sulthiame in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. *Neuropediatrics* 2003;34:105–9.
 27. Lerman P, Lerman-Sagie T. Sulthiame revisited. *J Child Neurol*. 1995; 10:241–2
 28. Bresnahan_R, Martin-McGill_KJ, Milburn-McNulty_P, Powell_G, Sills_GJ, Marson_AG. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 8. Art. No.: CD009472.
 29. Eleonora Tulli, Giuseppe Di Cara, Giulia Iapadre, Pasquale Striano & Alberto Verrotti (2021): An update on brivaracetam for the treatment of pediatric partial epilepsy, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: 10.1080/14656566.2021.1921151

PEDİATRİK EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE TIBBİ KANNABİNOİDLERİN KULLANIMI

Mehmet CANPOLAT¹

GİRİŞ

Esrar, kannabinoid adı verilen çeşitli kimyasallar içerir. Kannabinoidler, kenevir ve esrardaki aktif kimyasallardır. Tetrahidrokanabinol (THC) ve kannabidiol (CBD) içerir. Kannabidiol (CBD) son yıllarda, sadece epilepsi tedavisi için değil, çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisi için de araştırılmaktadır.¹⁻⁶

Esrar (marijuana/marihuana) genellikle eğlence ve tıbbi kullanım için tütsülen kenevir bitkisinin kurutulmuş yapraklarını, çiçeklerini, saplarını ve tohumlarını tanımlayan bir terimdir. Kenevir bitkilerinin tedavi edici özellikleri eski zamanlardan beri bilinmektedir. En az 4000 yıldır tıbbi amaçlar için kullanıldığı Orta Doğu ve Hindistan'daki eski Çin kitaplarında belirtilmektedir. Kenevir/esrar, 3 tür kenevir bitkisine atıfta bulunan genel bir terimdir (Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis rawralis). Cannabis sativa 100'den fazla farklı fitokannabinoid bileşik, içerir ve Cannabis indica ise 500 kadar kimyasal tür içerir. Kannabinoidler, kenevirde bulunan ve vücuttaki belirli kannabinoid (CB) reseptörleri ile etkileşime giren kimyasallardır. 1990'ların başında, kannabinoid tip 1 (CB1) ve kannabinoid tip 2 (CB2) olmak üzere 2 reseptör keşfedildi. Hem

CB1 hem de CB2, presinaptik olarak yerleşmiş G-protein-bağlı reseptörleridir ve hem inhibitör hem de uyarıcı sinapslarda nörotransmitterlerin salınımını kontrol eder. CB1 çoğunlukla presinaptik periferik ve merkezi sinir terminallerinde eksprese edilir ve zevk, hafıza, düşünce, konsantrasyon, duyu ve zaman algıları ve koordineli hareket üzerindeki psikolojik etkilerden sorumlu olduğuna inanılır. Periferik dokularda ve immün hücrelerde yoğunlaşan CB2 reseptörleri, anti-inflamatuar ve immüno-supresif bir rol oynar. Halihazırda tanımlanan 60'tan fazla kannabinoid türü, psikoaktif olma derecesine göre farklılık gösterir. Bir kötüye kullanım ilacı olarak Marihuana ile en yaygın olarak ilişkilendirilen kannabinoid olan delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) psikoaktiftir, ancak CBD dahil diğer tıbbi kannabinoidler psikoaktif değildir. Farklı marihuana suşları, farklı miktarlarda hem THC hem de CBD içerir ve bu nedenle, özellikle pediatrik kullanım için bir ürün içerisindeki bu farklı kannabinoidlerin konsantrasyonları ve oranları, yalnızca tıp uzmanları için değil, aynı zamanda yasa koyucular ve devlet için de ilgi konusudur.¹⁻⁶

Epilepsi olgularında literatür verileri, esrarın iki ana bileşeni olan Δ -9-tetrahidrokan-

¹ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drmehmetcanpolat@gmail.com

KAYNAKLAR

- Kachru R, Perry-Lunardo C, Thompson LA. CBD Use in Children-Miracle, Myth, or Mystery? *JAMA Pediatr.* 2021 Jun 1;175(6):652. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0367.
- Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, Vuong S, Acton B, Corley S, Laprairie R, Lyon AW, Meier S, Mousseau DD, Newmeyer D, Prosser-Loose E, Seifert B, Tellez-Zenteno J, Huh L, Leung E, Major P. Dosage Related Efficacy and Tolerability of Cannabidiol in Children With Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: Preliminary Results of the CARE-E Study. *Front Neurol.* 2019 Jul 3;10:716. doi: 10.3389/fneur.2019.00716.
- Reithmeier D, Tang-Wai R, Seifert B, Lyon AW, Alcorn J, Acton B, Corley S, Prosser-Loose E, Mousseau DD, Lim HJ, Tellez-Zenteno J, Huh L, Leung E, Carmant L, Huntsman RJ. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatr.* 2018 Jul 7;18(1):221. doi: 10.1186/s12887-018-1191-y.
- Rauci U, Pietrafusa N, Paolino MC, Di Nardo G, Villa MP, Pavone P, Terrin G, Specchio N, Striano P, Parisi P. Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 29;11:586110. doi: 10.3389/fphar.2020.586110.
- Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Cannabinoids in Pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017 May-Jun;22(3):176-185. doi: 10.5863/1551-6776-22.3.176.
- Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):783-6. doi: 10.1111/epi.12610. Epub 2014 May 22.
- WEED: a Dr. Sanjay Gupta investigation [transcript]. Sanjay Gupta MD. CNN television. August 11, 2013. <https://edition.cnn.com/2013/08/08/health/gupta-changed-mind-marijuana/index.html>
- Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs.* 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22.
- Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, Matok I. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Dec 6;11(1):23462. doi: 10.1038/s41598-021-02770-6.
- O'Shaughnessy, W. B. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah (Cannabis Indica), Their Effects on the Animal System in Health, and Their Utility in the Treatment of Tetanus and Other Convulsive Diseases. *Br Foreign Med Rev.* 1840 Jul;10(19):225-228. PMID: 30161735; PMCID: PMC5592602.
- Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Júnior RMP, Leite JP, Garcia-Cairasco N. The anti-convulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: From behavior and mechanisms to clinical insights. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Apr;111:166-182. doi: 10.1016/j.neubior.2020.01.014. Epub 2020 Jan 16.
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Miller I, Flamini R, Wilfong A, Filloux F, Wong M, Tilton N, Bruno P, Bluvstein J, Hedlund J, Kamens R, Maclean J, Nangia S, Singhal NS, Wilson CA, Patel A, Cilio MR. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):270-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8. Epub 2015 Dec 24. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):352.
- Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):699-700. doi: 10.1056/NEJMc1708349.
- Devinsky O, Patel AD, VanLandingham KE. Cannabidiol in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):795. doi: 10.1056/NEJMc1807878.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26.
- Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, Sahebkar F, Checketts D, Knappertz V; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 Mar 1;78(3):285-292. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607.
- Herlopian A, Hess EJ, Barnett J, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin L, Bruno P, Sourbron J, Thiele EA. Cannabidiol in treatment of refractory epileptic spasms: An open-label study. *Epilepsy Behav.* 2020 May;106:106988. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106988. Epub 2020 Mar 10.
- Demarest ST, Olson HE, Moss A, Pestana-Knight E, Zhang X, Parikh S, Swanson LC, Riley KD, Bazin GA, Angione K, Niestroj LM, Lal D, Juarez-Colunga E, Benke TA. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia.* 2019 Aug;60(8):1733-1742. doi: 10.1111/epi.16285. Epub 2019 Jul 16.
- Erdoğan M, Gümüş H, Öztöpe DB, Balta B, Bayram KK, Dündar M (2022), Investigation of CDKL5 Gene Mutations in Autistic Patients Accompanied with Intractable Seizures, Autistic Disorder and Seizure in Infancy and Early Childhood, *Cumhuriyet Medical Journal*, June 2022, 44 (2): 165-171.

20. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, Szaflarski JP, Wilfong A, Clark GD, Park YD, Seltzer LE, Bebin EM, Flamini R, Wechsler RT, Friedman D. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav.* 2018 Sep;86:131-137. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.013. Epub 2018 Jul 11.
21. Canpolat M, Per H, Yıkılmaz A, Gümüş H, Özcan A, Poyrazoğlu H, Coşkun A, Kumandaş S. Sturge-Weber sendromu; klinik ve radyolojik değerlendirme. *Gaziantep Tıp Dergisi.* 2013; 19(1): 30 - 34.
22. Per H, Canpolat M. Malignant epileptic syndromes in infancy. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2013; 35(4): 189 - 197.
23. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefind-mkaj/https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/1020/EPX-03633-1020_EPIDIOLEX_(cannabidiol)_USPI_v8.0.pdf, Reference ID: 4690296, Revised: 04/2020
24. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefind-mkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/epidyolex-epar-medicine-overview_en.pdf, Epidyolex (cannabidiol) EMA/191061/2021.

BÖLÜM 190

MEDİKAL KETOJENİK DİYET

Orkide GÜZEL¹

GİRİŞ

Ketojenik diyet tedavileri (KDT) yaklaşık 100 yıldır dirençli çocukluk çağı epilepsisinde kullanılmaktadır. Tanımlanmak istenirse ketojenik diyet tedavisi, yüksek yağ içerikli, günlük gerekli proteinin alındığı, düşük karbonhidrat içeren bir diyet, daha doğrusu bir tedavidir.

Klasik ketojenik diyet (KD), 1921 yılından bu yana sürekli kullanılmaktadır. Şu ana kadar KDT'ler 4 ana başlık altında gruplandırılmıştır: 1-Klasik KD 2-Modifiye Atkins diyeti (MAD) 3-Orta zincirli trigliserit diyeti (MCT) 4-Düşük glisemik indeks tedavisi (LGIT).

Tüm bu KDT seçenekleri dirençli nöbetleri kontrol altına alabilmek için kullanılmaktadır.

İki yaş altındaki çocuklarda daha çok klasik KD tedavisi, 12 yaş üstü, özellikle de uyum tedaviye uyum problemi olan çocuklarda MAD daha çok tercih edilmektedir. Bu bölümde ağırlıklı olarak klasik KDT'ye değinilecektir.

HASTA SEÇİMİ

Ketojenik diyet tedavileri epilepsiyi, bebeklik döneminden erişkin döneme kadar, etkili bir şekilde tedavi edebilir.

Büyüme döneminde gereksinimlerinden dolayı, iki yaşın altındaki bebeklerin, ketozisi uzun süre sürdüremeyecekleri düşünülmektedir. Ancak son vaka serileri 2 yaşından küçük çocukların ve hatta 6 haftadan küçük

Tablo 1: Ketojenik Diyet Türleri¹⁰

	Yağdan elde edilen toplam kalori yüzdesi (%)	Karbonhidrattan elde edilen toplam kalori yüzdesi (%)	Proteinden elde edilen toplam kalori yüzdesi (%)
Klasik Ketojenik Diyet (KD)	90	3	7
Modifiye Atkins Diyet (MAD)	70	5	25
Orta Zincirli Trigliserit Diyeti (MCT)	70	20	10
Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (LGIT)	45	27	28

¹ Uzm. Dr., Akdeniz Ketojenik Diyet Merkezi, orkideege@hotmail.com

kus tedavisinde de kısa dönem KD kullanımı önerilmektedir.^{84,85} Tedavi sonlandırıldıktan sonra, nöbetsiz olan çocukların %80'inde nöbet tekrarı gözlenmemektedir. EEG'sinde fazla miktarda deşarj gözlenen çocuklarda, beyin malformasyonu olanlarda ve tüberoskleroz kompleksi olan çocuklarda nöbet tekrarı riski yüksektir.⁸⁶ Acil durumlarda KDT aniden kesilebilir ama genel olarak aylar içinde oran azaltılarak kesilmesi tercih edilir. (4:1-3:1-2:1-1:1) Hastalar yavaş yavaş normal gıdalarla ve hesaplanmamış kalori ile tanıştırılır. Yine bu dönemde mutlaka, multivitamin ve mineral desteği önerilir. Eğer KDT oranı azaltılırken, nöbet artışı gözlenirse tekrar etkin olan ilk orana dönülür.

Bir çalışmada KDT'nin azaltılması sırasında %14 çocukta nöbet artışı gözlenmiştir.⁸⁷ Nöbet sıklığında %50-99 azalma olan çocuklar, tedaviyi kesme döneminde tamamen nöbetsiz çocuklara göre, 3 kat daha fazla nöbet tekrarlama riski taşır.⁸⁷ Bu nedenle KDT sonlandırma- dan önce, çocuğun nöbetsiz olması ve EEG'de epileptik deşarj olmamasını beklemek gerekir.

Ketojenik diyet tedavisinde hastanın etolojisine ve süreç içinde katettiği (klinik-elektrofizyolojik) aşamalara göre devamlı yeni düzenlemeler yapmak gerekir. Çoğu zaman epileptogenezin sınırlandırılması yıllar sürebilir. Bu konuda ailelere bilgi vermek ve sabırlı olmalarını söylemek gerekir.

KAYNAKLAR

1. Thompson L, Fecske E, Salim M, et al. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia* 2017;58:e36-e39.
2. Dressler A, Trimmel-Schwahof P, Reithofer E, et al. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res* 2015;116:53-58.
3. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:51-58.
4. Lambrechts DA, Wieters LH, Aldenkamp AP, et al. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2012;23:310-314.
5. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology* 2014;83:1978-1985.
6. Schoeler NE, Wood S, Aldridge V, et al. Ketogenic dietary therapies for adults with epilepsy: feasibility and classification of response. *Epilepsy Behav* 2014;37:77-81.
7. Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, et al. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav* 2016;58:61-68.
8. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:421-424.
9. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810-1812.
10. Kossoff EH, Turner Z, Cervenka MC, Barron BJ editors. *Ketogenic Diet Therapies for Epilepsy and Other Conditions*. 7.Baskı. New York: Demos Health; 2021.
11. Farasat S, Kossoff EH, Pillas DJ, et al. The importance of cognition in parental expectations prior to starting the ketogenic diet. *Epilepsy Behav* 2006;8:406-410.
12. Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:798-809.
13. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005;46:1810-1819.
14. Van der Louw EJ, Desadien R, Vehmeijer FO, et al. Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure* 2015;32:75-77.
15. Zarnowska I, Luszczyk JJ, Zarnowski T, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between common antiepileptic drugs and acetone, the chief anticonvulsant ketone body elevated in the ketogenic diet in mice. *Epilepsia* 2009;50:1132-1140.
16. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 2007;48:77-81.
17. Dahlin MG, Beck OM, Amark PE. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2006;35:6-10.
18. Coppola G, Verrotti A, D'Aniello A, et al. Valproic acid and phenobarbital blood levels during the first month of treatment with the ketogenic diet. *Acta Neurol Scand* 2010;122:303-307.
19. Heo G, Kim SH, Chang MJ. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:758-764.
20. Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia* 2005;46:1533-1538.

21. Spilioti M, Pavlou E, Gogou M, et al. Valproate effect on ketosis in children under ketogenic diet. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:555–559.
22. Spilioti M, Pavlou E, Gogou M, et al. Valproate effect on ketosis in children under ketogenic diet. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:555–559.
23. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, et al. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006;28:358–365.
24. Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, et al. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1072–1075.
25. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002;43:1168–1171.
26. Paul E, Conant KD, Dunne IE, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res* 2010;90:151–156.
27. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Empiric use of oral potassium citrate reduces symptomatic kidney stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2009;124:e300–e304.
28. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, et al. Impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Behav* 2004;5:499–502.
29. Huttenlocher P. Ketonemia and seizures: Metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976;10:536–540.
30. Lebel D, Morin C, Laberge M, et al. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2001;28:322–340.
31. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr Drugs* 2015;17:141–150.
32. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:66–71.
33. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:16–26.
34. Arslan N, Kose E, Guzel O. The effect of ketogenic diet on serum selenium levels in patients with intractable epilepsy. *Biol Trace Elem Res* 2017;178:1–6.
35. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, et al. Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44:618–620.
36. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2008;39:429–431.
37. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, et al. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol* 2012;33:834–838.
38. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007;22:375–378.
39. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Empiric use of oral potassium citrate reduces symptomatic kidney stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2009;124:e300–e304.
40. Kang HC, Chung DE, Kim DW, et al. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116–1123.
41. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, et al. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006;28:358–365.
42. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, et al. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001;42:1445–1451.
43. Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr* 2016;114:56–63.
44. AAP Committee on Nutrition. Ketogenic diet. In: Kleinman RE, Greer FR (Eds) *Pediatric nutrition*. 7th Ed. Itasca, IL: AAP Press; 2013:1147–1166.
45. Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:798–809.
46. Selter JH, Turner Z, Doerrer SC, et al. Dietary and medication adjustments to improve seizure control in patients treated with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2015;30:53–57.
47. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 2000;15:787–790.
48. Van Delft R, Lambrechts D, Verschuure P, et al. Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizures reduction due to ketogenic diet than urine ketosis. *Seizure* 2010;19:36–39.
49. Buchhalter JR, D'Alfonso S, Connolly M, et al. The relationship between D-beta-hydroxybutyrate blood concentrations and seizure control in children treated with the ketogenic diet for medically intractable epilepsy. *Epilepsia Open* 2017;2:317–321.
50. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003;290:912–920.
51. Benn A, Swan CHJ, Cooke WT, et al. Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *British Med* 1971;1:148–150.
52. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, et al. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001;42:1445–1451.
53. Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr* 2016;114:56–63.
54. Bergqvist AGC, Schall JI, Stallings VA, et al. Prog-

- ressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1678–1684.
55. Selter JH, Turner Z, Doerr SC, et al. Dietary and medication adjustments to improve seizure control in patients treated with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2015;30:53–57.
 56. Lin A, Turner Z, Doerr SC, et al. Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatr Neurol* 2017;68:35–39.
 57. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersosimo R, et al. Long-term followup of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure* 2011;20:640–645.
 58. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg* 2016;116:529–534.
 59. Liu YM, Lowe H, Zak MM, et al. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol* 2013;28:479–483.
 60. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, et al. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2008;23:758–761.
 61. Guzel O, Yilmaz U, Uysal U, et al. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. *Neurol Sci* 2016;37:465–470.
 62. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:978–981.
 63. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007;22:375–378.
 64. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrol* 2000;15:125–128.
 65. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, et al. Growth of children on classical and medium chain triglyceride diets. *Pediatrics* 2008;122:e334–e340.
 66. Spulber G, Spulber S, Hagenas L, et al. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:297–303.
 67. Kessler SK, Gallagher PR, Shellhaas RA, et al. Early EEG improvement after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Res* 2011;94:94–101.
 68. Hamdy RF, Turner Z, Pyzik PL, et al. Lack of influence of body mass index on the efficacy of the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2007;22:1167–1171.
 69. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:796–802.
 70. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, et al. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc* 2002;102:405–407.
 71. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, et al. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc* 2005;105:718–725.
 72. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, et al. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000;54:2328–2330.
 73. Sharma S, Gulati S. The ketogenic diet and the QT interval. *J Clin Neurosci* 2012;18:181–182.
 74. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2001;16:682.
 75. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic dysfunction as a complication of combined ketogenic diet and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2016;54:82–84.
 76. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, et al. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998;39:744–748.
 77. Wheless JW. The Ketogenic Diet: an effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol* 2001;16:633–635.
 78. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008;49:329–333.
 79. Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AG. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2014;55:579–583.
 80. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707–716.
 81. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol* 2014;261:589–599.
 82. Veggiotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:291.
 83. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51:1403–1407.
 84. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:e185–e189.
 85. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665–670.
 86. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007;48:187–190.
 87. Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, et al. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy Res* 2011;95:232–236.

BÖLÜM 191

ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİ CERRAHİSİ VE NÖROMODÜLASYON

Halil ULUTABANCA¹
Berat ERTURHAN²

GİRİŞ

Çocuklar da epilepsi sık görülen hastalıkların arasındadır. Mümkün olduğunca erken dönemde tespit edilip kontrol altına alınmalıdır çünkü çocukların beyni halen gelişme süreci içerisinde olduğundan dolayı oluşan her konvülsiyonun beyine fonksiyonel olarak zarar verme potansiyeli bulunmaktadır.¹ Bunun için epilepsi kısa sürede kontrol altına alınmalı veya tedavi edilmelidir. Tedavi edildiği takdirde bilişsel fonksiyonlarda olumlu anlamda ilerlemenin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{2,3}

Günümüze kadar epilepsiyi tedavi etmeye yönelik birçok ilaç geliştirilmiştir. Fakat birden fazla bile ilaç kullanılsa bile %30 a yakın hasta da fayda sağlamaz bunun sebebi de ilaçlara karşı olan dirençtir.⁴ Bu durumda ilaçla kontrol altına alınamayan durumlarda süreci daha fazla uzatmadan hastanın durumuna göre uygun cerrahi yöntem ve ya nörostümilasyon ile epilepsi ya tamamen tedavi edilmeli ya da mümkün olduğu kadarıyla kontrol altına alınmalıdır.

CERRAHİ ÖNCESİ HAZIRLIK

Cerrahi öncesi hangi hastanın cerrahiye uygun olup alınacağı belirlenmelidir.

Çocuklarda disembiyoplastik nöroektodermal tümör ganglioblastom gibi benign lezyonlar, vasküler malformasyonlar, kortikal displaziler, polimikrogri, tuberoskleroz, Ramussen sendromu, Sturge Weber sendromu, Landau – Klineffer sendromu vb gibi epilepsiye yol açan durumlar cerrahiye alınabilir.^{5,6}

Cerrahi müdahalede önemli olan epilepsiye neden olan “Epileptik Zon”un cerrahi öncesi mümkün olduğunca iyi bir şekilde belirlenip rezeksiyonudur.⁷

Tablo 1: Epileptik bölge kavramları⁸

Bölgeler	Fonksiyonu
Epileptik zon	Epilepsiye neden olan alan
Semptomatojenik zon	İktal semptomlara neden olan alan
İrritatif alan	İntraiktal elektrografik deşarj üreten alan
Başlangıç alanı	İktal deşarjların başladığı bölge
Fonksiyonel defisit alanı	Anormal işlev gören alan
Epileptik lezyon	Epilepsiye neden olan yapısal lezyon

¹ Dr. Öğr. Üyesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, ulutabanca@gmail.com

² Arş. Gör. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, mehmeterturhan@erciyes.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Franzon, Renata & Guerreiro, Marilisa. (2006). Temporal lobe epilepsy in childhood: Review article. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 12. 10.1590/S1676-26492006000200006.
2. R. Jonas, S. Nguyen, B. Hu, R. F. Asarnow, C. LoPresti, S. Curtiss, S. de Bode, S. Yudovin, W. D. Shields, H. V. Vinters, G. W. Mathern *Neurology* May 2004, 62 (10) 17121721; DOI: 10.1212/01.WNL.0000127109.14569.C3
3. Thompson PJ., Duncan J.S.: Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: pp. 1780-1787.
4. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):606-638. doi:10.1124/pr.120.019539
5. Gadgil N, LoPresti MA, Muir M, et al. An update on pediatric surgical epilepsy: Part I. *Surg Neurol Int.* 2019;10:257. Published 2019 Dec 27. doi:10.25259/SNI_417_2019
6. Chaturbhuj Rathore, Kurupath Radhakrishnan. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disorders.* 2015;17(1):19-31. doi:10.1684/epd.2014.0720
7. Felix Rosenow, Hans Lüders, Presurgical evaluation of epilepsy, *Brain*, Volume 124, Issue 9, September 2001, Pages 1683–1700
8. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S: Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1114–26. 10.1016/S1474-4422(14)70156-5
9. P Jayakar, WD Gaillard, M Tripathi, MH Libenson, GW Mathern, JH Cross Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children *Epilepsia*, 55 (2014), pp. 507-518
10. Duncan JS, Winston GP, Koepf MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):420-433. doi:10.1016/S1474-4422(15)00383-X
11. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H *Arch Neurol.* 2009 Dec; 66(12):1491-9.
12. Grünwald F, Hufnagel A, Elger CE, Biersack HJ. Single-Photon-Emissions-computertomographie (SPECT) in der Epilepsiediagnostik [Single-photon, emission-computed tomography (SPECT) in the diagnosis of epilepsy]. *Radiologe.* 1993 Apr;33(4):198-203. German. PMID: 8506408.
13. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1114-1126. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70156-5. PMID: 25316018
14. Jeyaraj M.K., Menon R.N., Justus S., Alexander A., Sarma P.S., Radhakrishnan K. A critical evaluation of the lateralizing significance of material-specific memory deficits in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2013;28:460-466.
15. Tomycz, Luke D MD; Hale, Andrew T MS; Haider, Ali S BS; Clarke, Dave F MD, MBBS; Lee, Mark R MD, PhD Invasive Insular Sampling in Pediatric Epilepsy: A Single-Institution Experience, *Operative Neurosurgery: September 2018 - Volume 15 - Issue 3 - p 310-317* doi: 10.1093/ons/oxp253
16. Luis E. Bello-Espinosa MD and Greg Olavarria MD- *Pediatric Clinics of North America*, 2021-08-01, Volume 68, Issue 4, Pages 845-856
17. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Weiss SK, Donner EJ, Shroff M, Chuang S, Hawkins C, Drake JM, Elliott I, Smith ML, Snead OC 3rd, Rutka JT. Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: an analysis of outcomes in 126 children. *Neurosurgery.* 2006 Dec;59(6):1203-13; discussion 1213-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000245615.32226.83. PMID: 17277683.
18. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol.* 2008 Jun;7(6):525-37. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70109-1. PMID: 18485316
19. Sean M. Lew, MD, Jennifer I. Koop, PhD, Wade M. Mueller, MD, Anne E. Matthews, PA-C, Julianne C. Mallonee, BSN, Fifty Consecutive Hemispherectomies: Outcomes, Evolution of Technique, Complications, and Lessons Learned, *Neurosurgery*, Volume 74, Issue 2, February 2014, Pages 182–195
20. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):311-8. doi: 10.1056/NEJM200108023450501. PMID: 11484687.
21. Akalan N, Bilginer B. Pediatric temporal lobe epilepsy surgery: resection based on etiology and anatomical location. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2012;39:87-116. doi: 10.1007/978-3-7091-1360-8_4. PMID: 23250838.
22. CE Marras, T Granata, A Franzini, et al. Hemispherotomy and functional hemispherectomy: Indications and outcome *Epilepsy Res*, 89 (2010), pp. 104-112)
23. Lew SM. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr.* 2014;3(3):208-217. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2014.04.01
24. Matern TS, DeCarlo R, Ciliberto MA, Singh RK. Palliative Epilepsy Surgery Procedures in Children. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Oct;39:100912. doi: 10.1016/j.spen.2021.100912. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34620461.
25. Smyth MD, Vellimana AK, Asano E, Sood S. Corpus callosotomy-Open and endoscopic surgical techniques. *Epilepsia.* 2017 Apr;58 Suppl 1:73-79. doi: 10.1111/epi.13681. PMID: 28386923
26. Lew SM, Koop JI, Mueller WM, Matthews AE, Mallonee JC. Fifty consecutive hemispherectomies: out-

- comes, evolution of technique, complications, and lessons learned. *Neurosurgery*. 2014;74(2):182-195. doi:10.1227/NEU.0000000000000241
27. Terra-Bustamante, V.C., Inuzuka, L.M., Fernandes, R.M.F. et al. Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* **23**, 321–326 (2007).
 28. Schramm, J., Kuczaty, S., Sassen, R. et al. Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochir* **154**, 2017–2028 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1481-3>
 29. D Graham, MM Tisdall, D. Gill Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review *Epilepsia*, **57** (2016), pp. 1053-1068
 30. Matern TS, DeCarlo R, Ciliberto MA, Singh RK. Palliative Epilepsy Surgery Procedures in Children. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Oct;39:100912. doi: 10.1016/j.spen.2021.100912. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34620461.
 31. Duncan JS. Epilepsy surgery. *Clin Med (Lond)*. 2007 Apr;7(2):137-42. doi:10.7861/clinmedicine.7-2-137. PMID: 17491501; PMCID: PMC4951827.
 32. Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav*. 2008 Aug;13(2):271-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.04.020. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539083.
 33. Wong, TT., Kwan, SY., Chang, KP. et al. Corpus callosotomy in children. *Childs Nerv Syst* **22**, 999–1011 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0133-4>
 34. North R.Y., Raskin J.S., Curry D.J.: MRI-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy. *Neurosurg Clin North Am* 2017; **28**: pp. 545-557.
 35. Shah R, Botre A, Udani V. Trends in pediatric epilepsy surgery. *Indian J Pediatr*. 2015 Mar;82(3):277-85. doi: 10.1007/s12098-014-1660-8. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25646596.
 36. Rolston JD, Deng H, Wang DD, Englot DJ, Chang EF. Multiple Subpial Transections for Medically Refractory Epilepsy: A Disaggregated Review of Patient-Level Data. *Neurosurgery*. 2018;82(5):613-620. doi:10.1093/neuros/nyx311
 37. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 May;7(5):491-500. doi: 10.3171/2011.2.PEDS10505. PMID: 21529189.
 38. Drane DL. MRI-Guided stereotactic laser ablation for epilepsy surgery: Promising preliminary results for cognitive outcome. *Epilepsy Res*. 2018 May;142:170-175. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.09.016. Epub 2017 Sep 23. PMID: 28964596; PMCID: PMC5866159
 39. Hoppe C, Helmstaedter C. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery. *Seizure*. 2020 Apr;77:69-75. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.010. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30591281.
 40. Beekwilder, J. P.*†‡; Beems, T.*‡ Overview of the Clinical Applications of Vagus Nerve Stimulation, *Journal of Clinical Neurophysiology*: April 2010 - Volume 27 - Issue 2 - p 130-138doi: 10.1097/WNP.0b013e3181d64d8a
 41. Thompson EM, Wozniak SE, Roberts CM, Kao A, Anderson VC, Selden NR. Vagus nerve stimulation for partial and generalized epilepsy from infancy to adolescence. *J Neurosurg Pediatr*. 2012 Sep;10(3):200-5. doi: 10.3171/2012.5.PEDS11489. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22768964.
 42. Ellrich, Jens * Transkütan Auriküler Vagus Sinir Stimülasyonu, *Klinik Nörofizyoloji Dergisi*: Kasım 2019 - Cilt 36 - Sayı 6 - s 437-442 doi: 10.1097 / WNP.0000000000000576
 43. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012;53:e115–e118
 44. Yan H, Toyota E, Anderson M, Abel TJ, Donner E, Kalia SK, Drake J, Rutka JT, Ibrahim GM. A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *J Neurosurg Pediatr*. 2018 Nov 30;23(3):274-284. doi: 10.3171/2018.9.PEDS18417. PMID: 30544364.
 45. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, Cornips EM, Rijkers K, Leenen L, Kessels FG, Aldenkamp AP, Majoie M. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Sep;54(9):855-61. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04305.x. Epub 2012 Apr 28. PMID: 22540141.
 46. Oliveira TVHF, Francisco AN, Demartini Z Junior, Stebel SL. The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Sep;75(9):657-666. doi: 10.1590/0004-282X20170113. PMID: 28977147.
 47. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;**51**:899–908.

BÖLÜM 192

STATUS EPILEPTİKUS

Fatma HANCI¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

GİRİŞ

Status epileptikus (SE) erişkinlerde olduğu gibi çocukluk çağında da sık görülen, en önemli nörolojik acillerinden birisidir. SE tanımı ile ilgili çocuk ve erişkinler arasında önemli bir farklılık yoktur.¹ Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği [International League Against Epilepsy (ILAE)]'nin yeni SE tanımı, nöbeti durdurması gereken mekanizmaların yetersizliği veya normalden uzun süren nöbete yol açan mekanizmaların tetiklenmesi sonucu oluşan bir durumdur.¹⁻⁴ Bu tanımlamaya t1 ve t2 noktası eklenmiştir (Tablo 1). t1 noktası olarak tanımlanan nöbet başlama zamanı eklenmiştir. t2 noktası nöbetin tipi ve süresine göre uzun dönem sonuçlarından nöronal ölüm, nöronal hasar, nöronal ağ değişikliğinin meydana gelmeye başladığı zamandır.² t1 ve t2 zamanları tonik-klonik SE, bilinç bozukluğu olan fokal SE ve absans statusu için tam olarak tanımlanmıştır. Neonatal SE dahil olmak üzere pediatrik SE'da bu zaman noktaları için sınırlı veri vardır.³ SE için risk faktörleri şunlardır: gün içinde 3 ve daha fazla küme şeklinde fokal nöbet, EEG'de fokal anormallik, sekonder jeneralizasyon gösteren fokal nöbet, beyin MRG'de

jeneralize anormallik, daha önce SE geçirmiş olmak, 1 yaş altı olmak, semptomatik etiyoloji, antiepileptik ilaç kesilmesi, sık ilaç değişimi, ilk nöbetin SE şeklinde olmasıdır.¹⁻⁴

Tablo 1: T1 ve T2 süresinin nöbet tiplerine göre operasyonel tanımlama ve zamanlaması²

Status Epileptikus tipi	t1 (SE başlangıç zamanı)	t2 (uzun dönem sonuçların çıkmaya başladığı süre)
Tonik-klonik	5 dakika	30 dakika
Bilinç bozukluğunun eşlik ettiği fokal nöbet	10 dakika	>60 dakika
Absans	15 dakika	Bilinmiyor

² Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515–1523

EPİDEMİYOLOJİ

Çalışmalar pediatrik SE prevalansı ve mortalitesi açısından farklılıklar göstermektedir. Kapsamlı bir literatür incelemesine göre SE'nin yılda 100.000 çocuktan yaklaşık 3 ila

¹ Doç. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nöroloji BD., drmehmetcanpolat@gmail.com

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli Öğretim Üyesi) skumandas@hotmail.com

nöbetleri hızlı bir şekilde sonlandırmak gerekmektedir. Bu konuda önceden belirlenmiş bir algoritmaya sahip olmak, SE yönetimini kolaylaştırarak tedavideki gecikmeleri önleyebilmek için son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

- Canpolat M, Kaya Özçora GD., Kumandaş S. Konvülsiyonlu Çocuğa Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2017;8(5):353-68
- Canpolat M, Kumandaş S. Çocuklarda Status Epileptikus Yönetimi (Managment of Status Epilepticus in Children). Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2018;14(1):58-81.
- Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017 Jan;44:65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.001. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27890484.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
- Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006;368:222-229.
- Kravljanc R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: a 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:584-590.
- Schubert-Bast S, Zeölnner JP, Ansorge S, et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: a population-based study on German health insurance data. *Epilepsia* 2019;60:911-920.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology* 2002;58:537-541.
- Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* 2007;48:1652-1663.
- Chin RFM. The outcomes of childhood convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019 Dec;101(Pt B):106286.
- Watemberg N, Segal G. A Suggested Approach to the Etiologic Evaluation of Status Epilepticus in Children: What to Seek After the Usual Causes Have Been Ruled Out. *J Child Neurol*. 2010 Feb;25(2):203-11.
- Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2006;67:1542-1550.
- Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012;53:1481-1488.
- Thompson KW, Suchomelova L, Wasterlain CG. Treatment of early life status epilepticus: what can we learn from animal models? *Epilepsia Open* 2018;3:169-179.
- Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, Huguenard JR. A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 2002;22:3005-3015.
- Rajasekaran K, Zanelli SA, Goodkin HP. Lessons from the laboratory: the pathophysiology, and consequences of status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:136-143.
- Naylor DE, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005;25:7724-7733.
- Terunuma M, Xu J, Vithlani M, et al. Deficits in phosphorylation of GABAA receptors by intimately associated protein kinase C activity underlie compromised synaptic inhibition during status epilepticus. *J Neurosci* 2008;28:376-384.
- Goodkin HP, Joshi S, Mtchedlishvili Z, Brar J, Kapur J. Subunit-specific trafficking of GABAA receptors during status epilepticus. *J Neurosci* 2008;28:2527-2538.
- Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:728-739
- Nakajima K, Hirai S, Morio T, Okado H. Benzodiazepines induce sequelae in immature mice with inflammation-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;52:180-186.
- Torolira D, Suchomelova L, Wasterlain CG, Niquet J. Phenobarbital and midazolam increase neonatal seizure-associated neuronal injury. *Ann Neurol* 2017;82:115-120.
- Mikati MA, Holmes GL, Chronopoulos A, et al. Phenobarbital modifies seizure-related brain injury in the developing brain. *Ann Neurol* 1994;36:425-433.
- Turski CA, Ikonomidou C. Neuropathological sequelae of developmental exposure to antiepileptic and anesthetic drugs. *Front Neurol* 2012;3:120.
- Terrone G, Frigerio F, Balosso S, Ravizza T, Vezzani A. Inflammation and reactive oxygen species in status epilepticus: biomarkers and implications for therapy. *Epilepsy Behav* 2019. [Epub ahead of print].
- Dhote F, Peinnequin A, Carpentier P, et al. Prolonged

- inflammatory gene response following soman-induced seizures in mice. *Toxicology* 2007;238:166–176.
27. Lugin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem* 2014;395:203–230.
 28. Fukuda M, Yamauchi H, Yamamoto H, et al. The evaluation of oxidative DNA damage in children with brain damage using 8-hydroxydeoxyguanosine levels. *Brain Dev* 2008;30:131–136.
 29. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(6):668–74.
 30. Abend NS, Bearden D, Helbig I, McGuire J, Narula S, Panzer JA, et al. Status epilepticus and refractory status epilepticus management. *Semin Pediatr Neurol* 2014;21(4):263–74. 20.
 31. Grover EH, Nazzari Y, Hirsch LJ. Treatment of Convulsive Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18(3):11.
 32. Verrotti A, Ambrosi M, Pavone P, Striano P. Pediatric status epilepticus: improved management with new drug therapies? *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(8): 789–98.
 33. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the american epilepsy society. *Epilepsy Curr* 2016;16(1):48–61.
 34. Betjemann JP. Current trends in treatment of status epilepticus and refractory status epilepticus. *Semin Neurol* 2015;35(6):621–8.
 35. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med* 2016;5(4): E47.
 36. Fatema K, Rahman MM, Akhter S, Akter N, Begum S. Non-convulsive Status Epilepticus in Children: Clinical Profile, EEG Characteristics and Treatment. *Mymensingh Med J*. 2018 Jan;27(1):185–192.
 37. Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia*. 2012 Aug;53 Suppl 3:1–51.
 38. McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health*. 2021 Jan 21;26(1):50–66.
 39. Seinfeld S, Leszczyszyn DJ, Pellock JM. Status Epilepticus and Acute Seizure. Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. (Eds) *Pediatric Epilepsy*. Fourth Edition, New York: Demos Medical Publishing; 2017. p. 567–83.
 40. Fernandez IS, Abend NS, Loddenkemper T. Status Epilepticus. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AI, Pearl PI, Shevell MI (Eds). *Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice*. (6th Ed). Elsevier Saunders, UK/USA 2017, p. 543–51.
 41. Raj D, Gulati S, Lodha R. Status epilepticus. *Indian J Pediatr* 2011;78:219–26.
 42. Khoujah D, Abraham MK. Status Epilepticus: What's New? *Emerg Med Clin North Am* 2016; 34(4):759–76.
 43. Fung EL, Fung BB; Subcommittee on the Consensus Statement of the Hong Kong Epilepsy Society. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. *Hong Kong Med J*. 2017 Feb;23(1):67–73.
 44. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005;90:66–69. [Class III]
 45. Lacroix J, Deal C, Gauthier M, Rousseau E, Farrell CA. Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus: a 10-year experience. *Crit Care Med* 1994;22:827–32.
 46. Tabarki B, Yacoub M, Selmi H, Oubich F, Barasaoui S, Essoussi AS. Infantile status epilepticus in Tunisia: clinical, etiological and prognostic aspects. *Seizure* 2001;10:365–369.
 47. Dunn DW. Status epilepticus in children: etiology, clinical features, and outcome. *J Child Neurol* 1988;3:167–173.
 48. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: Evaluating a first non-febrile seizure in children. *Neurology* 2000;55:616–623.
 49. Privitera MD, Strawsurg RH. Electroencephalographic monitoring in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 1994;12:1089–1101.
 50. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Practice parameter: neuroimaging on the emergency patient presenting with seizure-summary statement. *Neurology* 1996;47:26–32.
 51. Kramer RE, Luders H, Lesser RP, et al. Transient focal abnormalities of neuroimaging studies during focal status epilepticus. *Epilepsia* 1987; 28:528–532.
 52. Lansberg MG, O'Brien MW, Norbash AM, Moseley ME, Morrell M, Albers GW. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology* 1999;52:1021–1027.
 53. Kim J, Chung JI, Yoon PH, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonic clonic seizure or status epilepticus: perictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22: 1149–1160.
 54. Maytal J, Novak G, Ascher C, Bienkowski R. Status epilepticus in children with epilepsy: the role of antiepileptic drug levels in prevention. *Pediatrics* 1996;98:1119–1121.
 55. Acer H, Canpolat M, Kumandaş S. Status epileptikus tedavisinde güncel gelişmeler. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.179–84.
 56. Lawton B, Davis T, Goldstein H, Tagg A. An update in the initial management of paediatric status epilepticus. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Jun;30(3):359–363.
 57. Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:668–74.

58. Zhao ZY, Wen B, Yang ZB, Feng K, Fan JC. A comparison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. *J Child Neurol* 2016;31:1093–1107.
59. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2015;49:325–336.
60. Momen AA, Azizi Malamiri R, Nikkhah A, et al. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:149–154.
61. Cohen NT, Chamberlain JM, Gaillard WD. Timing and selection of first antiseizure medication in patients with pediatric status epilepticus. *Epilepsy Res* 2019;149:21–25.
62. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591–600.
63. Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepamphenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: A randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:162–8.
64. .Malu CK, Kahamba DM, Walker TD, Mukampunga C, Musalu EM, Kokolomani J, et al. Efficacy of sublingual lorazepam versus intrarectal diazepam for prolonged convulsions in Sub-Saharan Africa. *J Child Neurol*. 2013;29:895–902.
65. Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: A randomized controlled trial. *Brain Dev*. 2009;31:744–9.
66. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48–51.
67. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3–23.
68. Barth A, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol* 2007;37:85–90.
69. Hellström-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr Int J Paediatrics* 2015;104:123–129.
70. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485.
71. Dalziel SR, Borland ML, Furey J, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:2135–2145.
72. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48–61.
73. Lewena S, Pennington V, Acworth J, Thornton S, Ngo P, McIntyre S, et al. Emergency management of pediatric convulsive status epilepticus: A multicenter study of 542 patients. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:83–7.
74. Yasiry, Z.; Shorvon, S.D. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167–74.
75. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019;393:2125–2134.
76. Yasiry, Z.; Shorvon, S.D. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167–74.
77. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:553–64.
78. Arkilo D, Gustafson M, Ritter FJ. Clinical experience of intravenous lacosamide in infants and young children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:212–7.
79. Grosso S, Zamponi N, Bartocci A, et al. Lacosamide in children with refractory status epilepticus. A multicenter Italian experience. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:604–8.
80. Bauer S, Willems LM, Paule E, Petschow C, Zöllner JP, Rosenow F, Strzelczyk A. The efficacy of lacosamide as monotherapy and adjunctive therapy in focal epilepsy and its use in status epilepticus: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Feb;10(2):103–126.
81. Hoffer J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:393–404.
82. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Bauer S. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):933–950.
83. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. 2018 Mar;56:34–40.
84. Eriksson K, Metsaranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela AL, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65:1316–8.
85. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children: Aetiology, treatment, and outcome. *Dev*

- Med Child Neurol. 1997;39:652-8.
86. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia*. 1999;40(Suppl 1):S3-S8.
 87. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, et al. Refractory status epilepticus in children: intention to treat with continuous infusions of midazolam and Pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:968-975.
 88. Van Gestel JPJ, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, Ververs FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005;65:591-592.
 89. Bellante F, Legros B, Depondt C, Créteur J, Taccone FS, Gaspard N. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol* 2016;263:799-806.
 90. Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. NMDA antagonists for refractory seizures. *Neurocrit Care* 2014;20:502-513.
 91. Rosati A, L'Erario M, De Masi S, et al. Efficacy of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: a protocol for a sequential design, multicentre, randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASER01). *BMJ Open* 2016;6:e011565.
 92. Keros S, Alex B, Antonetty A, et al. Increasing ketamine use for refractory status epilepticus in US pediatric hospitals. *J Child Neurol* 2017;32:638-646.
 93. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 2015;42:106-115.
 94. Fugate JE, Burns JD, Wijidicks EF, Warner DO, Janowski CJ, Rabinstein AA. Prolonged high-dose isoflurane for refractory status epilepticus: is it safe? *Anesth Analg* 2010;111:1520-1524.
 95. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004;61:1254-1259.
 96. Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol* 2016;80:939-945.
 97. Gall CRE, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure* 2013;22:217-220.
 98. Almaabdi KH, Alshehri RO, Althubiti AA, et al. Intravenous methylprednisolone for intractable childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2014;50:334-336.
 99. Broomall E, Grimason M, Goldstein J, et al. Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone. *Ann Neurol* 2014;76:911-915.
 100. Vaitkevicius H, Husain AM, Rosenthal ES, et al. First-in-man allopregnanolone use in super-refractory status epilepticus. *Ann* 2017;4:411-414.
 101. Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, West M, Kazina CJ. Lidocaine for status epilepticus in pediatrics. *Can J Neurol Sci* 2015;42:414-426.
 102. Williams K, Rosen M, Buttram S, et al. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54:1586-1594.
 103. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringner MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2008;9:189-197.
 104. Legriel S, Schenck M, Chelly J, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 2016;375:2457-2467.
 105. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 2016;35:23-32.
 106. Ahmed J, Metrick M, Gilbert A, et al. Electroconvulsive therapy for super refractory status epilepticus. *J ECT* 2018;34:e5-e9.
 107. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. VNS for refractory status epilepticus. *Epilepsy Res* 2015;112:100-113.
 108. Winston KR, Levisohn P, Miller BR, Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:190-192.
 109. Visser NA, Braun KP, Leijten FS, et al. Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations. *J Neurol* 2011;258:218-222.
 110. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure* 2015;32:100-108.
 111. Lin JJ, Lin KL, Chan OW, Hsia SH, Wang HS. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of super-refractory status epilepticus in a pediatric patient. *Pediatr Neurol* 2015;52:442-445.
 112. Kossoff EH, Nabbout R. Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol* 2013;28:1049-1051.
 113. Cobo NH, Sankar R, Murata KK, Sewak SL, Kezele MA, Matsumoto JH. The ketogenic diet as broad-spectrum treatment for super-refractory pediatric status epilepticus. *J Child Neurol* 2015;30:259-266.
 114. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2016;41:62-65.
 115. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65-73.
 116. Akyildiz BN, Kumandaş S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate. *Childs Nerv Syst* 2011;27(9):1425-30.
 117. Zeiler FA. Early Use of the NMDA Receptor Antagonist Ketamine in Refractory and Superrefractory Status Epilepticus. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:831260.
 118. Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. NMDA antagonists for refractory seizures. *Neurocrit Care*. 2014 Jun;20(3):502-13.
 119. Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M, Kazina CJ. Lidocaine for status epilepticus in pediatrics. *Can J Neurol Sci*. 2015;42:414-26.

120. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010;51: 2033-7.
121. Kravljanc R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children: A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):584-90.
122. Au CC, Branco RG, Tasker RC. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov-Dec;93 Suppl 1:84-94.
123. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019 May;68:62-71.

BÖLÜM 193

YENİ-BAŞLANGIÇLI DİRENÇLİ STATUS EPILEPTİKUS (NEW-ONSET REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS-NORSE)

Semra SAYGI¹
Fusun ALEHAN²

GİRİŞ

Status epileptikus önemli morbidite ve mortalite potansiyeli taşıyan nörolojik ve tıbbi bir acil durumdur. Çocuklarda insidansının yılda 18-23/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.¹ Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 2015 yılında jeneralize konvülsif nöbetler için 5 dk, bilinç değişikliği ile birlikte olan fokal nöbetler için 10 dk ve absans nöbetler için 10-15 dakikadan uzun süren nöbetlerin status epileptikusa gidiş olarak değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir.²

Nöbet hali uygun seçilmiş antiepileptik ilaç ve benzodiazepinlere rağmen devam ediyorsa refrakter status epileptikus (RSE), diğer antiepileptik ve anestetik ajanlar ile tedaviye rağmen 24 saatten uzun sürüyor ise süper refrakter status epileptikus (SRSE) olarak isimlendirilir. RSE, status epileptikuslu çocukların yaklaşık % 10-40'ında görülür ve bunların yaklaşık %50'si SRSE'e ilerler. Çocuklarda tüm SE'nin % 7'sini SRSE oluşturur.^{3,4}

SE, bilinen epilepsili hastalarında veya epilepsinin ilk belirtisi olarak ya da tıbbi veya nörolojik hastalığın akut bir semptomu olarak

ortaya çıkabilir. En sık nedenler arasında epilepsisi olduğu bilinen hastalarda ilaç değişikliği veya ilaca uyumsuzluk, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, akut hipoksik-iskemik hasar, metabolik hastalık (örn. hipoglisemi, doğuştan metabolizma hastalıkları), elektrolit dengesizliği, travmatik beyin hasarı, entoksikasyon, serebrovasküler olay ve beyin tümörü yer alır.

Yakın zamanda Wilder-Smith ve arkadaşları, öncesinde aktif epilepsisi olmayan veya gösterilebilir yapısal, toksik veya metabolik bir neden olmaksızın gelişen ve tedaviye oldukça dirençli olan status epileptikus için farklı bir klinik antite olarak yeni başlangıçlı refrakter status epileptikus (NORSE) terimini tanımlamışlardır.⁵ NORSE, RSE ve SRSE'nin ayrı bir alt türü olarak kabul edilebilir.

EPİDEMİYOLOJİSİ

NORSE insidansı bilinmemekle birlikte dirençli status epileptikus olgularının % 20'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Yetişkin serilerde kadın üstünlüğü bildirilmişken çocuk yaş grubunda erkekler kızlardan daha sık etkilenmektedir. Etnik farklılık bildirilmemiştir.⁵⁻¹⁰

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD, semra_saygi@yahoo.com

² Prof. Dr., Çocuk Nöroloji Uzmanı, Özel Muayenehane, falehan@hotmail.com

nılan anestezi ilaçlarının sayısı ve tıbbi komplikasyonların varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Yetişkinlerde mortalite % 16-27 iken çocuklarda % 12'dir. Hastaların çoğunda nörolojik sekel, kognitif bozukluk, düşük IQ, hafıza sorunları, öğrenme güçlükleri, dil ile ilgili zorluklar, duyguları kontrol etme zorlukları ve davranış problemleri, vejetatif durum dahil fonksiyon kaybı, hayatta kalan hastaların çoğunda tedaviye dirençli kronik epilepsi izlenir. Tamamen iyileşen önceki yaşam tarzlarına devam edebilen NORSE hastalarının sayısı oldukça azdır.^{8,40,41}

KAYNAKLAR

- Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;15;368(9531):222-9.
- Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ilae task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56: 1515–1523
- Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med*. 2016;13;5(4):47
- Gofton TE, Gaspard N, Hocker SE, Loddenkemper T, Hirsch LJ. New onset refractory status epilepticus research: What is on the horizon? *Neurology*. 2019;23;92(17):802-810.
- Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, Ong BK. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap*. 2005;34(7):417-20
- Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? *J Neurol Sci* 2009;277: 26–31.
- Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)—The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav* 2015;47: 17–23.
- Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85: 1604–13.
- Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;25;4(6):e396.
- Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019 May;68: 72-78.
- Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018 ;59(4):745-752.
- Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020 ;62(8):897-905.
- Specchio N, Fusco L, Claps D, Vigeveno F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev* 2010;32: 51–6.
- Illingworth MA, Hanrahan D, Anderson CE, et al. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES). *Dev Med Child Neurol* 2011;53: 1053–7.
- Milh M, Villeneuve N, Chapon F, et al. New onset refractory convulsive status epilepticus associated with serum neuropil auto-antibodies in a school aged child. *Brain Dev* 2011;33: 687–91.
- Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol* 2012;27: 1460–9.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7: 1091–8.
- Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology* 2011;76: 1252–5.
- Gaspard N, Hirsch LJ. New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) and Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). National Organization for Rare Disorders (NORD). 2020; <https://rarediseases.org/rare-diseases/new-onset-refractory-status-epilepticus-norse/>.
- Körtvelyessy P, Lerche H, Weber Y. FIRES and NORSE are distinct entities. *Epilepsia*. 2012;53: 1276
- Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2012; 53: 101–10.
- Specchio N, Fusco L, Claps D, et al. Childhood refractory focal epilepsy following acute febrile encephalopathy. *Eur J Neurol* 2011; 18: 952–61
- Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, et al. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci* 2016;368:272–6.
- Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure* 2013; 22: 217–20.
- Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011;52: 1956–65.
- Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69: 67–79.

27. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FIRES: the sparks before the blaze. *Epilepsia* 2017;58: 1340–8.
28. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MFL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure* 2013;22: 553–9.
29. Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T, Goldberg-Stern H, Lahat E. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 2005;20: 184–7.
30. Meletti S, Slonkova J, Mareckova I, et al. Claustrium damage and refractory status epilepticus following febrile illness. *Neurology* 2015;85: 1224–32.
31. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802–18.
32. Gaspard N. Unusual causes of status epilepticus. Status epilepticus. Springer, Cham; 2018: 87–110
33. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;25;82(8):665–70
34. Sa M, Singh R, Pujar S, et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation and Anakinra treatment for FIRES – two different outcomes. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23: 749–54.
35. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*. 2018;84(6): 940-945.
36. Cantarin-Extremiera V, Jimenez-Legido M, Duat-Rodriguez A, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: experience in two patients. *J Neuroimmunol*. 2020;340:577142.
37. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol* 2017;32: 35–40.
38. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a potential treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*. 2017;32: 35–40.
39. Chan EL, Lee WC, Koo CK, King HS, Woo CT, Ng SH. Electroconvulsive therapy for new-onset super-refractory status epilepticus. *Hong Kong Med J*. 2018 Jun;24(3):307-310.
40. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51: 2033–7.
41. Patil SB, Roy AG, Vinayan KP. Clinical profile and treatment outcome of febrile infection-related epilepsy syndrome in South Indian children. *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19: 188–94.

BÖLÜM 194

ATEŞLİ ENFEKSİYONLA İLİŞKİLİ EPİLEPSİ SENDROMU (FEBRİLE INFECTION-RELATED EPİLEPSY SYNDROME – FIRES)

Semra SAYGI¹
Fusun ALEHAN²

GİRİŞ

Ateşli Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu (FİRES), özgül olmayan ateşli bir hastalık sonrasında tekrarlayan dirençli multifokal ve bilateral tonik-klonik nöbetler ile karakterize nadir, mortalitesi yüksek epileptik ensefalopati-dir. Sendrom, daha önce epilepsisi olmayan bir hastada belirgin bir akut yapısal, toksik veya metabolik neden olmaksızın gelişir.¹⁻³

İlk kez 2010 yılında Van Baalen ve ark. tarafından çocuklarda ateşin başlamasından sonra ortalama 5 gün içinde ortaya çıkan uzun süreli veya tekrarlayan nöbetleri tanımlamak için Ateşli Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu (FİRES) terimi kullanılmıştır.⁴ FIRES tanısı için zorunlu bir özellik olarak dirençli status epileptikus (RSE)'un başlangıcından 24 saat öncesi ile 2 hafta arasında başlayan ateşli enfeksiyon olması gerekmektedir.³

Ensefalite Bağlı Olduğu Düşünülen Şiddetli Refrakter Status Epileptikus, Akut Başlangıçlı Dirençli Status Epileptikus İle Kendini Gösteren İdiyopatik Katastrofik Epileptik Ensefalopati, Okul Çağındaki Çocuklarda Yıkıcı Epileptik Ensefalopati (DESC), Dirençli Tekrarlayan Parsiyel Nöbetlerle Birlikte Akut En-

sefalit (AERRPS)ve Ateşli Enfeksiyonla İlişkili Epilepsi Sendromu (FIRES), Okul Çağındaki Çocukların Ateşin Tetiklediği Dirençli Epileptik Ensefalopatisi,Fulminan Enflamatuvar Yanıtlı Epilepsi Sendromu dahil olmak üzere çocuklarda çeşitli isimler altında benzer durumlar da tanımlanmıştır.

Farklı antiteler olarak kabul edilse de, klinik tablonun benzer olması nedeni ile FIRES'in NORSE'nin bir alt kategorisi olduğu kabul edilir.

Nöbetlerin başlamasından sonraki 24 saat içinde olan ya da nöbetin başlamasına kadar ateşin olduğu uzamış febril konvülsiyonlar FİRES tanımı dışındadır.⁴⁻¹⁵

EPİDEMİYOLOJİ

FİRES sağlıklı genç yetişkin ve okul çağı çocuklarında görülür. Almanya'da çocuklar ve ergenler arasında FİRES insidansının 1: 1000.000 ve prevalansının 1: 100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde kızlardan daha sık görülür.¹⁶

KLİNİK

FİRES'da nöbet başlangıcından 1-14 gün önce tipik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu ya da gastroenterit gibi ateşli bir hastalığa ait

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Pediatrik Nöroloji BD, semra_saygi@yahoo.com

² Prof. Dr., Çocuk Nöroloji Uzmanı, EEG Merkezi, falehan@hotmail.com

bazında yan etki olmaksızın nöbetlerde azalma bildirilmiştir. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlara karşı dikkat edilmelidir.^{36,37}

Kannabidiol (CBD): Günde 15–25 mg/kg kullanımı ile FIRES’ da akut fazda nöbet sıklığı ve süresini iyileştirdiği gösterilen diğer potansiyel terapötik seçenektir.³⁸

Çocuklarda FIRES sonrası tedaviye dirençli epilepside Ketamin, derin beyin stümlasyonu ve vagal sinir stimülasyonunun olumlu etkileri gösterilmiştir.³⁵

Prognoz

FIRES tanısı alan hastalarda prognoz genellikle kötüdür. Hastaların çoğunda vejetatif durum dahil, nörolojik sekel, bilişsel bozukluk ve hayatta kalan hastaların çoğunda tedaviye dirençli kronik epilepsi izlenir.³⁹

KAYNAKLAR

1. Gaspard N, Hirsch LJ. New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) and Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). National Organization for Rare Disorders (NORD). 2020; <https://rarediseases.org/rare-diseases/new-onset-refractory-status-epilepticus-norse/>.
2. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018; 59(4):745-752.
3. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-744.
4. van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;51: 1323–8.
5. Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not? *J Neurol Sci* 2009;277: 26–31.
6. Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, Szaflarski JP. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)–The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav* 2015;47: 17–23.
7. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85: 1604–13.
8. Baxter P, Clarke A, Cross H, et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure* 2003;12: 379–87.
9. Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69: 67–79.
10. Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121:251–6.
11. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42: 1461–7.
12. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10: 99–108.
13. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics* 2017;48: 5–18.
14. Körtvelyessy P, Lerche H, Weber Y. FIRES and NORSE are distinct entities. *Epilepsia*. 2012;53: 1276.
15. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:e185–9.
16. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020 ;62(8):897-905.
17. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011;52: 1956–65.
18. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34: 417–20.
19. Nabbout R. FIRES and IHHE: delineation of the syndromes. *Epilepsia* 2013;54(6): 54–6.
20. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):820-2.
21. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MFL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure* 2013;22: 553–9.
22. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci* 2016; 368: 272–6.
23. Gotkine M, Kennedy PGE, Steiner I. Post infectious CNS disorders: towards a unified approach. *J Neurol* 2010; 257: 1963–9.
24. Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure* 2013; 22: 217–20.

25. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FIRES: the sparks before the blaze. *Epilepsia* 2017;58: 1340–8.
26. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2012; 53: 101–10.
27. Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, et al. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci.* 2016;368:272–6.
28. Gaspard N. Unusual causes of status epilepticus. *Status epilepticus.* Springer, Cham; 2018: 87–110.
29. Meletti S, Slonkova J, Mareckova I, et al. Claustrum damage and refractory status epilepticus following febrile illness. *Neurology* 2015;85: 1224–32.
30. Sakuma, Hiroshi; Horino, Asako; Kuki, Ichiro. Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Biomedical Journal*, 2020, 43(3): 205-210.
31. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;25;4(6):e396.
32. Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wang HS; CHEESE Study Group. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol.* 2012 Dec;47(6):448–50.
33. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;25;82(8):665–70.
34. Milh M, Villeneuve N, Chapon F, et al. New onset refractory convulsive status epilepticus associated with serum neuropil auto-antibodies in a school aged child. *Brain Dev* 2011;33: 687–91.
35. Sa M, Singh R, Pujar S, et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation and Anakinra treatment for FIRES – two different outcomes. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23: 749–54.
36. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol.* 2018;84(6): 940-945.
37. Cantarin-Extremera V, Jimenez-Legido M, Duat-Rodriguez A, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: experience in two patients. *J Neuroimmunol.* 2020;340:577142
38. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol* 2017;32: 35–40.
39. Serino D, Santarone ME, Caputo D, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Jul 9;15:1897-1903.

NONKONVULZİF STATUS EPİLEPTİKUS

Deniz MENDERES¹
Ebru ARHAN²

GİRİŞ

Konvulzif status epileptikus (KSE) klasik olarak şu şekilde tanımlanır: ¹

- I. Devamlı nöbet aktivitesinin en az 30 dakika sürmesi
- II. İki veya daha fazla nöbetin arasında tam olarak iyileşme görülmeden nöbetlerin tekrarlaması

2015 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından status epileptikus (SE) yeniden tanımlanmıştır.² Bu tanıma göre status epileptikus nöbeti sonlandırması gereken mekanizmaların başarısızlığa uğraması durumudur. Bu süreçte iki zaman sabiti bulunmaktadır;

- t₁ noktası: Nöbetin 5 dakikadan fazla sürmesi uzamış nöbet olarak tanımlanır
- t₂ noktası: Nöbetin 30 dakikadan fazla sürmesi durumunda nöronal hasarın ve nöronal ölümün başladığı nokta olarak kabul edilir

Zaman sabitlerinin farklı status tipleri için ortalama zamanları belirlenmiştir. (Tablo 1) ²

Aynı zamanda ILAE'nin 2015 çalışmasında SE için dört akslı (semiyoloji, etiyoloji, EEG

korelasyonu ve yaş) yeni bir sınıflama da yapılmıştır. (Tablo 2) ^{2,3}

Nonkonvulzif status epileptikusun (NKSE) tanımı ise daha tartışmalıdır. En sık kullanılan tanım; görünen konvulzif hareketler olmadan bilinçte bozulmayla beraber elektrografik nöbet görülmesidir.^{4,5} Elektrografik nöbetin süresi konusunda netlik olmamakla beraber ILA-E'ya göre NKSE için tedaviye başlama zamanı 10-15 dakika aralığındadır. ²

NKSE erişkinlerde tüm SE vakalarının yaklaşık %25'ini oluştururken çocuklarda bir oran verebilmek zordur. Çocuklarda bilinç ve davranış değişikliklerinin erişkinlerdeki kadar hızlı fark edilememesi nedeniyle NKSE tanısı daha geç konulmaktadır. NKSE tanısı ciddi derecede klinik şüphe gerektirir. Tanımının ve tanı kriterlerinin hala tartışmalı olması bu konudaki araştırmaları da zorlaştırmaktadır. ^{5,6}

NKSE semptomları özellikle bir alt tipe spesifik değildir. Konfüzyon/mental durum değişikliği, konuşma bozukluğu, davranış bozukluğu, myoklonus, psikiyatrik semptomlar (ajitasyon, anksiyete, agresyon, halüsinasyonlar) görülebilir. Bazı durumlar da NKSE'ü taklit edebilir. Örneğin; auralı migren, geçici global amnezi, inme, psikoz vb. ⁷

¹ Arş. Gör. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., denizkrn@gmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., petekarhan@yahoo.com.tr

Tablo 3: NKSE alt tiplerine göre tedavi seçenekleri ^{5,12}

NKSE Tipi	Tedavi Seçenekleri
Tipik absans status	Oral veya iv benzodiazepin; başarısız olursa iv fenobarbital veya valproik asit
Atipik absans status	Oral valproik asit ve oral/iv benzodiazepin; ikinci basamak levetirasetam veya topiramat
Fokal NKSE (bilinç bozukluğu yok)	Akut semptomatik sebebin tedavisiyle beraber oral veya iv benzodiazepin; başarısız olursa iv fenitoin, fenobarbital, valproik asit veya levetirasetam
Fokal NKSE (bilinç bozukluğu var)	Bilinç bozukluğu olmayan fokal NKSE ile aynı, nadiren iv propofol veya midazolama ihtiyaç duyulabilir
Komayla beraber NKSE	Klasik SE tedavisi → İlk basamak tedavi iv benzodiazepin, ikinci basamak; iv fenitoin, fenobarbital, valproik asit veya levetirasetam, üçüncü basamak; thiopental, pentobarbital, midazolam, propofol

faktördür. NKSE tanısı konulmasında genellikle geç kalındığı için ilk basamak tedavilere cevapsızlık özellikle KSE sonrası NKSE alt tipte sıklıkla görülmektedir. ^{5,11}

NKSE'da antiepileptik tedavi seçimleri KSE'a benzemektedir. İlk basamak tedavi olarak benzodiazepinler özellikle de diazepam kullanılmaktadır. Tedaviye cevap alınamaması durumunda ikinci basamak olarak fenitoin, valproik asit ve görece daha yeni ilaçlardan levetirasetam ve lakozamid kullanılabilir. Üçüncü basamak tedaviler dirençli SE'larda kullanılmaktadır. Pentobarbital, midazolam, propofol kullanılarak iyatrojenik koma yaratılır. ^{3,12}

Alt tiplerine göre tedavi seçenekleri Tablo 3'de gösterilmiştir. ^{5,12}

KAYNAKLAR

1. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993 Aug 18;270(7):854–9.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015 Oct;56(10):1515–23.
3. Lee SK. Diagnosis and Treatment of Status Epilepticus. J Epilepsy Res. 2020 Dec 31;10(2):45–54.
4. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlen H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 2013 Sep;54 Suppl 6:28–9.
5. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Hidden in plain sight: Non-convulsive status epilepticus-Recognition and management. Acta Neurol Scand. 2017 Oct;136(4):280–92.
6. Tay SKH, Hirsch LJ, Leary L, Jette N, Wittman J, Akman CI. Nonconvulsive Status Epilepticus in Children: Clinical and EEG Characteristics. Epilepsia. 2006 Sep;47(9):1504–9.
7. Pichler M, Hocker S. Management of status epilepticus. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2021 Jun 8]. p. 131–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044463600300009X>
8. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 2007 Nov;48(s8):39–41.
9. Leitingner M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. Lancet Neurol. 2016 Sep;15(10):1054–62.
10. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Non-convulsive status epilepticus: mimics and chameleons. Pract Neurol. 2018 Aug;18(4):291–305.
11. Drislane FW. Presentation, Evaluation, and Treatment of Nonconvulsive Status Epilepticus. Epilepsy Behav. 2000 Oct;1(5):301–14.
12. Sutter R, Ruegg S, Kaplan PW. Epidemiology, diagnosis, and management of nonconvulsive status epilepticus: Opening Pandora's box. Neurol Clin Pract. 2012 Dec 1;2(4):275–86.

BÖLÜM 196

NEONATAL STATUS EPILEPTİKUS

Seda KANMAZ¹
Hasan TEKGÜL²

GİRİŞ

Nöbet, neonatal dönemde akut serebral etkilmenin önemli bir göstergesi olup yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) en sık görülen nörolojik semptomdur, acil tanı ve tedavi gerektirir. Neonatal status epileptikus (NSE); tanım, etiyopatogenez, elektroensefalografi bulguları, yönetimi ve sonuçları açısından diğer yaş gruplarında olan status epileptikustan farklıdır. Bu bölümde NSE'nin tanımı, tanısı ve tedavisi anlatılacaktır.

TANIMLAMALAR

Neonatal dönem; doğumdan postmenstrüel yaş (gestasyonel yaş + kronolojik yaş) 44. haftaya kadar olan dönemi tanımlamaktadır. Neonatal status epileptikus tanımı tartışmalıdır ve henüz net bir fikir birliği oluşturulamamıştır.¹ 2015 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği [International League Against Epilepsy (ILAE)] status epileptikusun tanım ve sınıflamasını revize etmiştir.² Bu yeni tanımlamada iki zaman noktası belirtilmiştir; t1 zaman noktası status epileptikusun başlama zamanıdır ve nöbeti durduran mekanizmaların yetersizliği nedeniyle ya da anormal uzamış

nöbete yol açan mekanizmaların tetiklenmesiyle sürekli konvülsif aktivitenin uzaması sonucu oluşur. Devam eden nöbet aktivitesinin nöronal hasar oluşturduğu ve nöronal ağlarda değişiklik yaptığı zaman ise t2 zaman noktasıdır. Ancak bu raporda NSE için özel bir zaman tanımlaması yapılmamıştır.²

Daha önceki zamanlarda kullanılan en az 30 dakika boyunca devam eden nöbet veya hastanın bilincinin düzelmediği 30 dakika boyunca devam eden aralıklı nöbetler olarak kullanılan SE tanımının da yenidoğanlarda geçerli olması mümkün değildir. Bunun nedeni yenidoğan nöbetlerinin sıklıkla kısa süreli ve tekrarlayıcı olmasıdır. YDYBÜ ihtiyacı olan bebeklerde hem klinik durumları hem de kullanılan ilaçlar nedeni ile ensefalopatik olabilirler ve klinik nöbet değerlendirmesi yanıltıcıdır.^{1,3}

YDYBÜ'lerinde elektroensefalografi (EEG) kullanımının yaygınlaşması ile elektrografik nöbet aktivitelerini kapsayacak şekilde yeni bir NSE tanımı yapılmaya çalışılmaktadır. Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği (2013), EEG kaydının rastgele seçilen bir saatlik bölümünde, toplam nöbet süresinin %50 veya üzerinde olmasının, o bölüm için SE olarak kabul edilmesi gerektiğini önermektedir.⁴

¹ Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., drsedakanmaz@gmail.com

² Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., hasan.tekgul@ege.edu.tr

epilepsi gelişme %60-86 gibi önemli ölçüde yüksektir, sadece preterm olguların dahil edildiği çalışmalarda %100'e kadar çıkmaktadır.^{1,25,26} NSE için hangi zaman noktasının t2 olarak kabul edilmesi konusunda fikir birliği yoktur. Neonatal nöbetlerin kısa ve uzun dönem olumsuz etkileri ile nöbet yükü arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Term HİE'li olgular da saatte 13 dakikadan fazla olan nöbet yükü, HİE şiddetinden veya hipotermi tedavisinden bağımsız olarak, olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir.²⁷ Neonatal SE'da agresif ANİ tedavisi nöbet yükünü, ikincil beyin hasarını azaltabilir ve nörogelişimsel sonuçlarını iyileştirebilir olarak düşünülmektedir. Nöbet yükünün azaltılmasının bu şekilde sonuçlarının olup olmadığını test etmek için tasarlanan NSE'un dışlandığı çalışmalarda, nöbet yükü ile daha kötü nörogelişimsel ve radyolojik sonuçlar arasında ilişki bulunsa da EEG monitorizasyonu ile saptanan hem subklinik hem de klinik nöbetlerin daha agresif tedavisinin daha iyi kısa veya uzun dönem sonuçlar gösterdiği kanıtlanamamıştır. Altta yatan etiyolojinin ciddiyetinden bağımsız olarak sadece nöbet yükü, NSE varlığı ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek oldukça güçtür.²⁸⁻³⁰

KAYNAKLAR

- Pisani F, Pavlidis E. What is new: Talk about status epilepticus in the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Sep 22;5:757-762.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct 56;10:1515-1523.
- Gökben S. Yenidoğanda Status Epileptikus. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2016 9;3:75-80.
- Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al.; American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol*. 2013 Apr 30;2:161-173.
- Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 2012 Oct 29;5:441-448.
- Gokce-Samar Z, Ostrowsky-Coste K, Gauthier-Morel D, et al. Predictive factors and prognostic value for status epilepticus in newborns. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Mar 23;2:270-279.
- McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 2000 Aug 22;55:506-513.
- Canpolat M, Alçı S, Kumandaş S. Yenidoğan Konvülsiyonları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2020;1:43-55.
- Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006 Apr 117;4:1270-1280.
- Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Jun 23;3:191-196.
- Pavlidis E, Spagnoli C, Pelosi A, Mazzotta S, Pisani F. Neonatal status epilepticus: differences between preterm and term newborns. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 May 19;3:314-319.
- Kanmaz S, Tekgül H. Yenidoğan ve Süt Çocukluğu Dönemi Başlangıçlı Elektroklinik Sendromlar. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2020;1:56-63.
- Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*. 2009 Sep 50;9:2097-2101.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021 Mar 62;3:615-628.
- Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Mar 16;2:118-125.
- Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics*. 1989 Sep 84;3:422-428.
- Rakshasbhuwankar A, Paul S, Nagarajan L, Ghosh S, Rao S. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. *Seizure*. 2015 Dec 33:90-98.
- Rakshasbhuwankar A, Rao S, Palumbo L, Ghosh S, Nagarajan L. Amplitude Integrated Electroencephalography Compared With Conventional Video EEG for Neonatal Seizure Detection: A Diagnostic Accuracy Study. *J Child Neurol*. 2017 Aug 32;9:815-822.
- Mastrangelo M, Fiocchi I, Fontana P, Gorgone G, Lista G, Belcastro V. Acute neonatal encephalopathy and seizures recurrence: a combined aEEG/EEG study. *Seizure*. 2013 Nov 22;9:703-707.
- Pisani F, Pavlidis E. The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection. *Expert Rev Neurother*. 2018 Feb 18;2:95-100.

21. Harris ML, Malloy KM, Lawson SN, Rose RS, Buss WF, Mietzsch U. Standardized Treatment of Neonatal Status Epilepticus Improves Outcome. *J Child Neurol.* 2016 Dec 31;14:1546-1554.
22. Ahrens S, Ream MA, Slaughter LA. Status Epilepticus in the Neonate: Updates in Treatment Strategies. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Feb 21;2:8.
23. Kanmaz S, Altun Köroğlu Ö, Terek D, et al. Efficacy of levetiracetam as first-line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurologica Belgica.* Epub ahead of print 2020.
24. Dlugos DJ. The nature of neonatal status epilepticus--a clinician's perspective. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug 49:88-9.
25. van Rooij LG, de Vries LS, Handryastuti S, et al. Neurodevelopmental outcome in term infants with status epilepticus detected with amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 2007 Aug 120;2:e354-63.
26. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology.* 2007 Dec 69;23:2177-2185.
27. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2016 Dec 58;12:1242-1248.
28. Pinchevsky EF, Hahn CD. Outcomes following electrographic seizures and electrographic status epilepticus in the pediatric and neonatal ICUs. *Curr Opin Neurol.* 2017 Apr 30;2:156-164.
29. van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2010 Feb 125;2:e358-66.
30. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2015 Nov 136;5:e1302-1309.

EPİLEPSİDE KOMORBİDİTE VE MORTALİTE

Şiar DURSUN¹
Cihan MERAL²

GİRİŞ

Epilepsinin çocuklar üzerindeki etkisi, tekrarlayan nöbetler ve altta yatan beyin hastalıkları dışında birçok faktör tarafından belirlenir. Yapılan kontrollü çalışmalarda çocuklarla ilgili elde edilen veriler sınırlıdır. P. Jennum ve arkadaşları 1980'den 2012'ye kadar epilepsi tanılı hastaları 0-5 yaşta tanı alanlar ve 6-20 yaşında tanı alanlar şeklinde sınıflandırıp öncelik sırasına göre ölüm, göç veya 31 aralık 2012 tarihini baz alarak incelemiştir. Çalışma sonucunda epilepsi tanılı hastalarda bilinen komorbid durumlar dışında, epilepsinin enfeksiyon, kardiyovasküler, gastrointestinal ve pulmoner hastalıklarla artmış komorbidite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu durumların nedenleri konusunda yeterli açıklama sunamamışlardır.¹ Nisbeten sık görülen komorbid durumlar;

PSİKİYATRİK VE DAVRANIŞSAL PROBLEMLER

Epilepsili çocuklar; psikolojik, davranışsal, bilişsel, akademik ve sosyal sorunlar için artmış risk altındadır. Bu durumlar nöbetlerden bağımsız olarak yaşam kalitesi üzerinde önemli

bir etkiye sahip olabilir.² Ayrıca subklinik veya hafif nöbetler de doğrudan bir etkiye sahip olabilir.

Depresyon ve intihar eğilimi: Epilepsili çocuklarda yüksek oranda duygudurum bozuklukları vardır. Yapılan nüfusa dayalı çalışmalarda epilepsili çocuklarda depresyon prevalansı yüzde 12 ile 14 civarında olduğu ortaya konmuştur.³

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Epilepsili çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) tanınması önemlidir. Çünkü etkili tedaviler vardır ve DEHB, epilepsili çocuklarda sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. DEHB, epilepsili çocuklarda en sık görülen psikiyatrik komorbiditelerden biridir ve rapor edilen prevalans, genel popülasyon temelli bir ankette yüzde 12'den üçüncü basamak epilepsi kliniklerinde tedavi edilen şiddetli epilepsi hastalarında yüzde 60'a kadar yükselmektedir.^{4,5} ILAE, altı yaşından itibaren tüm epilepsili çocukların yıllık olarak DEHB açısından değerlendirilmesini önermektedir.⁶

DEHB epilepsi birlikteliğinde kullanılan psikostimülan ilaçların nöbetler üzerine olan

¹ Uzm. Dr., Özel İstanbul Medipol Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, siardursun@hotmail.com.

² Prof. Dr., Özel Ataşehir Memorial Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, drcihanm@gmail.com

dı; cerrahi hem tüm nedenlere bağlı mortalitede hem de SUDEP'de daha düşük bir oranla ilişkilendirilmiştir⁵¹. Temporal lob rezeksiyonu sonrası hastaların longitüdinale bir takip çalışmasında, standart popülasyondan biraz daha yüksek kalmasına rağmen, erken ölüm riski zamanla azalmıştır⁵².

Farmakolojik tedavi: Uygun antiepileptik ilaç seçimi ile nöbetlerin kontrol altına alınması dışında kanıtlanmış SUDEP önleyici bir ilaç yoktur

Rutin elektrokardiyogramın gözden geçirilmesi: Rutin bir elektrokardiyogramın (EKG) gözden geçirilmesi, epilepsili tüm hastaların ilk değerlendirmesinde önemlidir. Nöbetin tanınması değerlendirilmesindeki rolüne ek olarak, uzamış QT aralığı gibi EKG bulguları, kardiyak aritmiler için edinilmiş veya genetik bir yatkınlığı gösterebilir ve böylelikle ileriye yönelik yönetim ve önleme fırsatı sağlayabilir.

Gece izlemi: Çoğu SUDEP ölümü tanıklıdır ve geceleri meydana gelir. Postiktal solunum depresyonu, patofizyolojinin bir bileşeni gibi görünmektedir. Bu gözlemler, bir yatak odası gözlemcisinin veya monitörünün nöbetleri tespit etme, hastayı kontrol etme ve solunum durmasını önlemek için yeterli stimülasyon sağlama olasılığını artırmaktadır. Gece süpervizyonu ileriye dönük olarak veya randomize çalışmalarda çalışılmamış olsa da, bir retrospektif vaka kontrol çalışması, gece izleminin (aynı yatak odasını paylaşan denetleyici kişi, gece boyunca düzenli kontroller veya bir izleme cihazının kullanılması) SUDEP riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir⁵³.

Bu verilere dayanarak, sık jeneralize tonik klonik nöbetleri olan ve özellikle SUDEP riskinden endişe duyulan hastalarda gece gözetimi veya diğer gece önlemlerini (uzaktan dinleme cihazı gibi) bir seçenek olarak tartışmak makul görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jennum P, Pickering L, Christensen J, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality of childhood- and adolescent-onset epilepsy: a controlled national study. *Epilepsy Behav.* 2017; 66: 80-85.
2. Neurodevelopmental and mental health comorbidities in children and adolescents with epilepsy and migraine: a response to identified research gaps. Wagner JL, Wilson DA, Smith G, Malek A, Selassie AW. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Jan;57(1):45-52.
3. Depression and anxiety in childhood epilepsy: a review. Reilly C, Agnew R, Neville BG. *Seizure.* 2011;20(8):589.
4. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. *Epilepsia.* 2007 Jun;48(6):1083-91.
5. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. Davies S, Heyman I, Goodman R. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(5):292.
6. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. Auvin S, Wirrell E, Donald KA, Berl M, Hartmann H, Valente KD, Van Bogaert P, Cross JH, Osawa M, Kanemura H, Aihara M, Guerreiro MM, Samia P, Vinayan KP, Smith ML, Carmant L, Kerr M, Hermann B, Dunn D, Wilmshurst JM. *Epilepsia.* 2018;59(10):1867.
7. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, Dodds A, Rao S, Mrakotsky C, Macmillan C, Demaso DR, de Moor C, Torres A, Bourgeois B, Biederman J. *Epilepsy Behav.* 2010 Jul;18(3):229-37.
8. Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: evidence of clinical benefit. Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, Neville BG, Aylett SE. *Epilepsia.* 2013;54(12):2071.
9. Subjective sleep disturbances in children with partial epilepsy and their effects on quality of life. Gutter T, Brouwer OF, de Weerd AW. *Epilepsy Behav.* 2013;28(3):481.
10. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. Gibson FM, McCormack E, Gringras P. *Arch Dis Child.* 2019;104(2):189.
11. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. Vestergaard P. *Paediatr Drugs.* 2015 Apr;17(2):141-50.
12. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. Capovilla G, Kaufman KR, Puccia E, Moshe SL, Arida RM. *Epilepsia.* 2016 Jan;57(1):6-12.
13. Quality of life of adolescents suffering from epilepsy living in the community. Benavente-Aguilar I, Morales-Blázquez C, Rubio EA, Rey JM. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(3):110.

14. Perceived health in children presenting with a "first seizure". Hamiwka L, Singh N, Niosi J, Wirrell E *Epilepsy Behav.* 2008;13(3):485.
15. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, Peckham C, Ross EM, Scott RC *Epilepsia.* 2011;52(8):1513.
16. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. Berg AT, Testa FM, Levy SR *Ann Neurol.* 2011;70(4):566.
17. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, Ebrahimi N *Epilepsia.* 2001;42(12):1553.
18. Injury among children and young adults with epilepsy. Prasad V, Kendrick D, Sayal K, Thomas SL, West J *Pediatrics.* 2014;133(5):827.
19. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. Sillanpää M, Shinnar S *N Engl J Med.* 2010;363(26):2522.
20. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, Scorza FA, Sander JW, Tomson T, Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy *Epilepsia.* 2017;58(1):17.
21. Epilepsy-related mortality is low in children: a 30-year population-based study in Olmsted County, MN. Nickels KC, Grossardt BR, Wirrell EC *Epilepsia.* 2012;53(12):2164.
22. Risk and causes of death in children with a seizure disorder. Nesbitt V, Kirkpatrick M, Pearson G, Colver A, Forsyth R *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(7):612.
23. Premature deaths among children with epilepsy-South Carolina, 2000-2011. Selassie AW, Wilson DA, Malek AM, Wagner JL, Smith G, Martz G, Edwards J, Wannamaker B, Zack MM, Kobau R *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Nov;63(44):989-94.
24. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics.* 2013;132:124-131.
25. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T *Epilepsia.* 2012;53(2):227.
26. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, et al. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. *Neurology* 2017;89:70-7
27. Nashef L, Fish DR, Garner S, et al. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 1995;36:1187-9425
28. Vlooswijk MC, Majoie HJ, De Krom MC, et al. SUDEP in the Netherlands: a retrospective study in a tertiary referral center. *Seizure* 2007;16:153-9
29. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA *Neurology.* 2001;56(4):519.
30. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T *Neurology.* 2020;94(4):e419
31. Pediatric experience with sudden unexplained death in epilepsy at a tertiary epilepsy center. McGregor A, Wheless J *J Child Neurol.* 2006;21(9):782.
32. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ *Lancet Neurol.* 2006;5(6):481.
33. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, Lam L, Cutmore C, Garry SI, Sadleir LG, Dibbens LM, Cairns A, Kivity S, Afawi Z, Regan BM, Duflou J, Berkovic SF, Scheffer IE, Semsarian C *Ann Neurol.* 2016 Apr;79(4):522-34
34. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. Delogu AB, Spinelli A, Battaglia D, Dravet C, De Nisco A, Saracino A, Romagnoli C, Lanza GA, Crea F *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:55-8.
35. Sudden, unexpected death in epilepsy. Devinsky O *N Engl J Med.* 2011 Nov;365(19):1801-11
36. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. Nashef L, Garner S, Sander JW, Fish DR, Shorvon SD *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;64(3):349.
37. Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. Lhatoo SD, Nei M, Raghavan M, Sperling M, Zonjy B, Lacuey N, Devinsky O *Epilepsia.* 2016 Jul;57(7):1161-8.
38. Relationship between seizure episode and sudden cardiac arrest in patients with epilepsy: a community-based study. Stecker EC, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Gunson K, Jui J, Chugh SS *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(5):912.
39. Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: Evidence, mechanisms, and clinical significance. Li MCH, O'Brien TJ, Todaro M, Powell KL *Epilepsia.* 2019;60(9):1753.
40. The pathophysiology of cardiac dysfunction in epilepsy. Ravindran K, Powell KL, Todaro M, O'Brien TJ *Epilepsy Res.* 2016;127:19.
41. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD *Epilepsia.* 2006;47(4):737.
42. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary-Schaefer N *Neurology.* 2007;69(5):434.
43. How common is ictal hypoxemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsive seizures? Moseley BD, Nickels K, Britton J, Wirrell E *Epilepsia.* 2010;51(7):1219.

44. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J *Epilepsia*. 2011;52(11)
45. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. Sevcencu C, Struijk JJ *Epilepsia*. 2010;51(5):725
46. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E *Epilepsia*. 2012;53(2):258
47. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, Rani MRS, Zaremba A, Sainju RK, Gehlbach BK, Schuele S, Friedman D, Devinsky O, Nei M, Harper RM, Allen L, Diehl B, Millichap JJ, Bateman L, Granner MA, Dragon DN, Richerson GB, Lhatoo SD *Epilepsia*. 2018;59(3):573.
48. Sudden death in epilepsy recorded in ambulatory EEG. McLean BN, Wimalaratna S *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1395
49. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP).
50. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nolan SJ *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD011792
51. Premature mortality in refractory partial epilepsy: does surgical treatment make a difference? Bell GS, Sinha S, Tisi Jd, Stephani C, Scott CA, Harkness WF, McEvoy AW, Peacock JL, Walker MC, Smith SJ, Duncan JS, Sander JW *SOJ Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):716.
52. All-cause mortality and SUDEP in a surgical epilepsy population. Casadei CH, Carson KW, Mendiratta A, Bazil CW, Pack AM, Choi H, Srinivasan S, McKhann GM 2nd, Schevon CA, Bateman LM *Epilepsy Behav*. 2020;108:107093.
53. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. Seymour N, Granbichler CA, Polkey CE, Nashef L *Epilepsia*. 2012;53(2):267.
54. Case-control study of SUDEP. Langan Y, Nashef L, Sander JW *Neurology*. 2005;64(7):1131.

BÖLÜM 198

ANİ BEBEK ÖLÜM SENDROMU

Ayfer ARDUÇ AKÇAY¹
Serap UYSAL²

TANIM

Ani bebek ölüm sendromu (ABÖS) ilk olarak 1969'da Dr Bruce Beckwith tarafından tanımlanmıştır.¹ Beckwith, ABÖS'ü "herhangi bir bebek veya küçük çocuğun, beklenmeyen, ölüm sonrası yapılan kapsamlı muayene ile yeterli bir ölüm nedeninin gösterilemediği ani ölümü" olarak tanımlamıştır. Tanım ilk kez kullanıldığında, bu bebek ölüm grubuna dikkat çekerek ortak bir terim oluşturmuştur. ABÖS daha sonra uluslararası bir terim olarak kabul edilmiştir.²⁻⁴

ABÖS; tamamen sağlıklı olduğu düşünülen <1 yaş bir bebeğin, ani ve beklenmedik şekilde ölmesi ve ölüm sebebinin anamnez, olay yeri incelemesi, muayene ve otopsi, toksikolojik ve mikrobiyolojik araştırmalarla açıklanamaması durumudur.⁵ Ani beklenmeyen bebek ölümü (ABBÖ) ise boğulma, asfiksi, enfeksiyon, metabolik hastalık, kardiyak kanalopati ile ilişkili aritmiler, travma ve çocuk istismarına bağlı gelişebilir. ABÖS, ABBÖ'nün bir alt kategorisidir ve kapsamlı bir vaka incelemesi sonrasında tanı konulur.⁵⁻⁷

Olayın meydana geldiği yere ait deliller ve tanıkların gözlemleri; ölümlerin neden ve nasıl meydana geldiğine dair bazı ipuçları için

yardımcı olsa da, bu ölümler genellikle tanığın olmadığı olaylardır. Kasıtlı veya kasıtsız boğulmayı kesin olarak teşhis edecek hiçbir biyolojik belirteç bulunmadığından, olay yeri incelemesinden elde edilen bilgiler, ölüme yol açan olayların tanık ifadeleriyle birlikte, nedenin belirlenmesi için kritik öneme sahiptir. Kapsamlı bir vaka araştırması yapılmadan çocuk istismarı, çocuk açısından güvenli olmayan madde ve ortamlar ve halk sağlığına yönelik diğer tehditler tespit edilemez, ve etkili müdahale stratejileri uygulanamaz. Genetik testler gibi ileri tetkikler yapılsa bile, ABBÖ'ye nörolojik veya kardiyak bozukluğun katkısı saptanamayabilir. Belirli bir durumun veya kusurun, ölüme neden olup olmadığı ya da ilişkisi olmadığını belirlemek çoğu zaman mümkün değildir.⁴

EPİDEMİYOLOJİ

Türkiye'de ABÖS insidansı ile ilişkili kesin veri bulunmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ABÖS, 0,53/1000 insidansı ile yenidoğan sonrası bebek ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir.^{8,9}

ABÖS araştırmalarındaki en büyük ilerleme, yüzüstü uyku pozisyonunun riski iki kat

¹ Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Kliniği drayfer@gmail.com

² Prof. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Kliniği, serap_uyisal@yahoo.com

yin omurilik sıvısı numunesi önemlidir, çünkü ölümden sonra toplanan numuneler post-mortem bozulmaya karşı oldukça duyarlıdır. Mitokondrilerde iki saat içinde değişiklikler görülür ve solunum zinciri enzim aktivitesi hızla bozulur. Sonuç olarak, birçok biyokimyasal analizin yapılabilmesi ve kesin sonuç alınabilmesi için karaciğer, kalp ve iskelet kası biyopsilerinin bir an önce alınması gerekmektedir. Doğumsal metabolizma hastalıklarında eksikliği bilinen enzimlerin birçoğu fibroblastlarda ifade edildiğinden, fibroblast kültürü için biyopsi almak çok önemlidir.⁷² Nadir olmasına rağmen, ABÖS'te metabolik bir bozukluğun tanısı uygun genetik ve fertilite danışmanlığıyla birlikte, etkilenen kardeşlerin tespiti ve bazı hastalıklar için uygun tedaviyi sağlayabilir.⁷⁴

KAYNAKLAR

1. Beckwith JB. The sudden infant death syndrome. *Curr Probl Pediatr*. 1973;3(8):1-36
2. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ninth Revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979
3. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992
4. Shapiro-Mendoza CK, Palusci VJ, Hoffman B, et al; AAP Task Force On Sudden Infant Death Syndrome, Council On Child Abuse And Neglect, Council On Injury, Violence, And Poison Prevention, Section On Child Death Review And Prevention, National Association Of Medical Examiners. Half Century Since SIDS: A Reappraisal of Terminology. *Pediatrics*. 2021 Oct;148(4):e2021053746.
5. TASK FORCE ON SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2016 Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5):e20162938.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sudden infant death syndrome--United States, 1983-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996 Oct 11;45(40):859-63.
7. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol*. 1991 Sep-Oct;11(5):677-84.
8. Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2007 Nov 3;370(9598):1578-87.
9. Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, Stanley C, Krous HF. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):630-8.
10. Willinger M, Hoffman HJ, Hartford RB. Infant sleep position and risk for sudden infant death syndrome: report of meeting held January 13 and 14, 1994, National Institutes of Health, Bethesda, MD. *Pediatrics*. 1994 May;93(5):814-9.
11. American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics*. 2005 Nov;116(5):1245-55
12. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2001 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2003 Sep 15;52(2):1-28.
13. Spinelli J, Collins-Praino L, Van Den Heuvel C, Byard RW. Evolution and significance of the triple risk model in sudden infant death syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2017 Feb;53(2):112-115.
14. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate*. 1994;65(3-4):194-7.
15. Leach CE, Blair PS, Fleming PJ et al. Epidemiology of SIDS and explained sudden infant deaths. CESDI SUDI Research Group. *Pediatrics* 1999; 104: e43.
16. Mitchell EA, Krous HF. Sudden unexpected death in infancy: a historical perspective. *J Paediatr Child Health*. 2015 Jan;51(1):108-12. doi: 10.1111/jpc.12818.
17. Hakeem GF, Oddy L, Holcroft CA, Abenhaim HA. Incidence and determinants of sudden infant death syndrome: a population-based study on 37 million births. *World J Pediatr*. 2015 Feb;11(1):41-7.
18. Kelly DH, Golub H, Carley D, Shannon DC. Pneumograms in infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 249-54.
19. Schechtman VL, Harper RM, Kluge KA, Wilson AJ, Hoffman HJ, Southall DP. Heart rate variation in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome. *Early Hum Dev* 1989; 19: 167-81.
20. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-14.
21. Kluge KA, Harper RM, Schechtman VL, Wilson AJ, Hoffman HJ, Southall DP. Spectral analysis assessment of respiratory sinus arrhythmia in normal infants and infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1988; 24: 677-82.
22. Byard RW. Possible mechanisms responsible for the sudden infant death syndrome. *J. Paediatr. Child Health* 1991; 27: 147-57.

23. Franco P, Verheulpen D, Valente F, et al. Autonomic responses to sighs in healthy infants and in victims of sudden infant death. *Sleep Med* 2003; 4: 569–77
24. Phillipson EA, Sullivan CC. Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 807–09.
25. Horner RL. Autonomic consequences of arousal from sleep: mechanisms and implications. *Sleep* 1996; 19 (10 suppl): S193–95.
26. Bhat RY, Hannam S, Pressler R, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 118: 101–07.
27. Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, Rebuffat E, Franco P, Dramaix M. Prone or supine body position and sleep characteristics in infants. *Pediatr* 1993; 91: 1112–15.
28. Myers MM, Fifer WP, Schaeffer L, et al. Effects of sleeping position and time after feeding on the organization of sleep/wake states in prematurely born infants. *Sleep* 1998; 21: 343–49.
29. Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Broadfield E, Kahn A. Decreased cardiac responses to auditory stimulation during prone sleep. *Pediatrics* 1996; 97: 174–78.
30. Horne RS, Ferens D, Watts AM, et al. The prone sleeping position impairs arousability in term infants. *J Pediatr* 2001; 138: 811–16.
31. Franco P, Groswasser J, Hassid S, Lanquart JP, Scaillet S, Kahn A. Prenatal exposure to cigarette smoking is associated with a decrease in arousal in infants. *J Pediatr* 1999; 135: 34–38.
32. Tirosch E, Libon D, Bader D. The effect of maternal smoking during pregnancy on sleep respiratory and arousal patterns in neonates. *J Perinatol* 1996; 16: 435–38.
33. Horne RS, Ferens D, Watts AM, et al. Effects of maternal tobacco smoking, sleeping position, and sleep state on arousal in healthy term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F100–05.
34. Sawnani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R, Simakajornboon N. The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 733–38.
35. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2264–69.
36. Plant LD, Bowers PN, Liu Q, et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. *J Clin Invest* 2006; 116: 430–35.
37. Hunt CE. Gene-environment interactions: implications for sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child* 2005; 90: 48–53.
38. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005; 67: 388–96.
39. Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. *Pediatrics* 2001; 107: 690–92
40. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatr Res* 2004; 56: 391–95.
41. Korachi M, Pravica V, Barson AJ, Hutchinson IV, Drucker DB. Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome: determination of IL-10 genotype from wax-embedded postmortem samples. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 42: 125–29
42. Ostfeld BM, Esposito L, Perl H, Hegyi T. Concurrent risks in sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2010 Mar;125(3):447-53. doi: 10.1542/peds.2009-0038. Epub 2010 Feb 15.
43. Hauck FR, Herman SM, Donovan M, et al. Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: the Chicago Infant Mortality Study. *Pediatrics*. 2003; 111(5 pt 2):1207–1214
44. Li DK, Petitti DB, Willinger M, et al. Infant sleeping position and the risk of sudden infant death syndrome in California, 1997-2000. *Am J Epidemiol*. 2003;157(5):446-455
45. Blair PS, Fleming PJ, Smith IJ, et al; CESDI SUDI Research Group. Babies sleeping with parents: case-control study of factors influencing the risk of the sudden infant death syndrome. *BMJ*. 1999;319(7223):1457-1461
46. Fleming PJ, Blair PS, Bacon C, et al; Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths Regional Coordinators and Researchers. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *BMJ*. 1996;313(7051):191-195
47. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet*. 2004;363(9404):185-191
48. Malloy MH. Trends in postneonatal aspiration deaths and reclassification of sudden infant death syndrome: impact of the "Back to Sleep" program. *Pediatrics*. 2002;109(4):661-665
49. Tablizo MA, Jacinto P, Parsley D, Chen ML, Ramathan R, Keens TG. Supine sleeping position does not cause clinical aspiration in neonates in hospital newborn nurseries. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(5):507-510
50. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG, North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroente-

- rology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Oct;49(4):498-547
51. Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, roomsharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: a case-control study. *J Pediatr.* 2005 Jul;147(1):32-7.
 52. Morse AM, Kothare SV. Pediatric Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2016 Apr;57:7-16.
 53. Sillanpaa M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2522-2529
 54. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics.* 2013;132(1):124-131.
 55. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(8):795-805.
 56. McGarvey CM, O'Regan M, Cryan J, et al. Sudden unexplained death in childhood (1-4 years) in Ireland: an epidemiological profile and comparison with SIDS. *Arch Dis Child.* 2012;97(8):692-697.
 57. Richerson GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(6):449-461.
 58. Kinney HC, Cryan JB, Haynes RL, et al. Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability. *Acta neuropathologica.* 2015;129(1):65-80.
 59. Buchanan GF, Murray NM, Hajek MA, Richerson GB. Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. *J Physiol.* 2014;592(Pt 19):4395-4410
 60. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2004 Nov;89(11):1043-8.
 61. McGovern MC, Smith MBH. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2004;89:1043-1048.
 62. Gray C, Davies F, Molyneux E. Apparent life-threatening events presenting to a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 1999;15:195-199.
 63. Kinney HC, Poduri AH, Cryan JB, et al. Hippocampal formation maldevelopment and sudden unexpected death across the pediatric age spectrum. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75:981-97.
 64. Kinney HC, Cryan JB, Haynes RL, et al. Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability. *Acta Neuropathol.* 2015;129:65-80.
 65. Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1990;535:195-204.
 66. Brownstein CA, Goldstein RD, Thompson CH, Haynes RL, Giles E, Sheidley B, Bainbridge M, Haas EA, Mena OJ, Lucas J, Schaber B, Holm IA, George AL, Kinney HC, Poduri AH. SCN1A variants associated with sudden infant death syndrome. *Epilepsia.* 2018 Apr;59(4):e56-e62.
 67. Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol.* 2016;79:522-34.
 68. Halvorsen M, Petrovski S, Shellhaas R, et al. Mosaic mutations in early-onset genetic diseases. *Genet Med.* 2016;18:746-9.
 69. Breland, H., Hoffart, A., McDonald, A., Owens, L., Zeigler, J (2015). Who do we live with a chronic condition without expectations? A family's story of thriving with Dravet syndrome. *American Journal of Occupational Therapy*, 69
 70. Saini AG, Pandey S. Hyperekplexia and other startle syndromes. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:117051.
 71. Gupta J, Badal S, Anand V, Jauhari P, Chakrabarty B, Gulati S. Hyperekplexia: A Frequent Near Miss in Infants and Young Children. *Neurol India.* 2022 Jan-Feb;70(1):312-314.
 72. Olpin SE. The metabolic investigation of sudden infant death. *Ann Clin Biochem.* 2004 Jul;41(Pt 4):282-93.
 73. Rasmussen J, Dunø M, Lund AM, Steuerwald U, Hansen SH, Joensen HD, Køber L, Nielsen OW. Increased risk of sudden death in untreated primary carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Mar;43(2):290-296
 74. Jequier Gygax M, Roulet-Perez E, Meagher-Ville-mure K, Jakobs C, Salomons GS, Boulat O, Super-ti-Furga A, Ballhausen D, Bonafé L. Sudden unexpected death in an infant with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Pediatr.* 2009 Aug;168(8):957-62
 75. Dott M, Chace D, Fierro M et al (2006) Metabolic disorders detectable by tandem mass spectrometry and unexpected early childhood mortality: a population-based study. *Am J Med Genet A* 140:837-842.
 76. Loughrey CM, Preece MA, Green A (2005) Sudden unexpected death in infancy (SUDI). *J Clin Pathol* 58:20-21

NONEPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAYLAR

Ünal AKÇA¹
Haydar Ali TAŞDEMİR²

GİRİŞ

Nonepileptik paroksizmal olay, klinik ve semiyolojik olarak epileptik ataklara benzeyen fakat karakteristik klinik ve elektrografik özellikleri içermeyen tekrarlayan epizotlardır.¹⁻¹² Pediatri pratiğinde sık olarak görülür, paroksizmal olayların %35-40'ını, epilepsi tanısı alan hastaların ise %21-30'unu oluştururlar.^{5,6} Tanımlanan iktal semiyolojisinin kliniğinden bir takım farklılıklar göstermesi, sıklıkla eşlik eden, tetikleyen veya sebep olan durumların bulunması, interiktal elektroensefalografilerilerin (EEG) normal olması, antiepileptik ilaçların etkisiz kalması ve videoEEG telemetride eş zamanlı EEG kayıtlarının epileptik olmaması temel özellikleridir.^{1,4,6}

Epilepsi tedaviden tanıya gidilebilecek bir hastalık değildir. Bu nedenle nöbet veya paroksizmal bozukluklarla başvuran hastalarda detaylı bir anamnez alınmalıdır.¹³ Alınan öyküde yaş, demografik bilgiler, tetikleyici faktörler, otonomik değişiklikler, atakların bastırılabilirliği, uyku, beslenme ve uyaran birlikteliği, prodromal belirtiler, iktal olayın semiyolojik özellikleri, postiktal dönemi bulguları göz önüne alınmalıdır.¹⁴ Çocuğun duygu durum ve davranışları, mizacı, aile içi, okul veya sosyal

yaşamdaki tutumları sorgulanmalıdır.¹⁵ Dikkatli alınan bir öykü, olay anını gösteren video kayıtları ve gerektiğinde video EEG monitörizasyonu ile olguların çoğunda ayrııcı tanıya gidilebilir.^{4,10} Çocukluk çağı yaş gruplarına göre sık görülen nonepileptik paroksizmal olaylar Tablo 1' de verilmiştir.

Nonepileptik olaylar jeneralize paroksizm ve düşme atakları, jerk ve anormal postürle seyreden ataklar, okülomotor anormallikler ve uyku bozuklukları olarak klinik semiyolojik olarak sınıflandırılırlar.¹² Tablo 2'de yaş dönemlerine göre semiyolojik sınıflandırma verilmiştir. Tablo 3'te çocukluk çağında sık izlenen gelişimsel ve benign hareket bozukluklarının genel karakteristikleri verilmiştir.

En önemli tanı aracı olan video EEG monitörizasyonunun daha sık kullanılmaya başlanması ve klinik tecrübenin artmasıyla epileptik olmayan nöbetlerin tanı sıklığı artmaktadır.^{4,19} Epilepsi kliniklerinde takip edilen hastaların %20-30'ının epilepsi dışı olaylar olduğu belirtilmektedir. Uldall ve ark. bu oranın %39' a, Bye ve ark. %43' e yükseldiğini göstermişlerdir.^{5,20} Altı yaşın altında fizyolojik bozuklukların, üzerinde ise psikojenik non epileptik olayların sık görüldüğü bildirilmiştir.⁸ Yılmaz

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, drunalakca@gmail.com

² Emekli Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., htasdemir@omu.edu.tr

Tablo 6: Devamı

Gözlem	Psikojen nöbetler	Epileptik nöbetler
Ritmik pelvik hareketler	Bazen	Nadir
Opistotonus	Bazen	Çok nadir
Kafa sallama (iki yana)	Sık	Nadir
Dil ısırma (uçtan)	Bazen	Nadir
Dil ısırma (yandan)	Nadiren	Sık
Uzamış iktal atoni	Bazen	Çok nadir
İktal ağlama	Bazen	Çok nadir
Tonik fazda ağız kapama	Bazen	Çok nadir
Tonik-klonik fazda vokalizasyon	Bazen	Çok nadir
Gözlerin kapalı olması	Çok sık	Nadir
Konvülsiyonun 2 dakikadan uzun sürmesi	Sık	Çok Nadir
göz kapaklarını açmada zorluk	Sık	Çok Nadir
Pupiller ışık refleksi	Genellikle alınır	Sıklıkla yok
Bilinç kaybının olduğu dönemde reaktivite	Bazen	Çok Nadir
Siyanoz	Genelde olmaz	Sıklıkla olur
Hızlı postiktal reoryantasyon	Sık	Sık Değil

KAYNAKLAR

- DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. Semin Pediatr Neurol. 2006;13 (4):208-21.
- Stephenson J, Whitehouse WP, Zuberi S. Paroxysmal nonepileptic disorders: Differential diagnosis of epilepsy. En: Wallace S, Farrell K, eds. Epilepsy in children. 2nd Edition. Arnold, London. 2004.p.4-20.
- Fejerman N. Nonepileptic disorders imitating generalized idiopathic epilepsies. Epilepsia. 2005;46(9):80-3.
- Ito Y, Kidokoro H, Negoro T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, et al. Paroxysmal nonepileptic events in children with epilepsy. Epilepsy Res. 2017; 132:59-63.
- Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. Arch Dis Child. 2006 Mar;91(3):219-21.
- Tatlı B, Güler S. Non epileptic paroxysmal events in childhood. Turk Pediatri Ars. 2017; 52(2):59-65.
- Perez DL, LaFrance WC Jr. Nonepileptic seizures: an updated review. CNS Spectr. 2016 Jun;21(3):239-46.
- Park EG, Lee J, Lee BL, Lee M, Lee J. Paroxysmal nonepileptic events in pediatric patients. Epilepsy Behav. 2015; 48:83-7.
- Chen L, Knight EM, Tuxhorn I, Shahid A, Lüders HO. Paroxysmal non-epileptic events in infants and toddlers: A phenomenologic analysis. Psychiatry Clin Neurosci. 2015;69 (6):351-9.
- Yılmaz Ü, Serdaroğlu A, Gürkaş E, Hirfanoğlu T, Can-su A. Childhood paroxysmal nonepileptic events. Epilepsy Behav. 2013;27(1): 124-9.
- Mellers JD. The approach to patients with "non-epileptic seizures". Postgrad Med J. 2005. PMID: 16085740
- Obeid M, Mikati MA. Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy. Pediatr Neurol. 2007 Nov;37(5):309-16.
- Bonnet C, Roubertie A, Doummar D, Bahi-Buisson N, Cochen de Cock V, Roze E. Developmental and benign movement disorders in childhood. Mov Disord. 2010 Jul 30;25(10):1317-34
- Canpolat M, Acer H, Kumandaş S. Nonepileptic paroxysmal olaylar. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.210- 31.
- Say GN, Taşdemir HA, İnce H. Semiological and psychiatric characteristics of children with psychogenic nonepileptic seizures: Gender-related differences. Seizure. 2015 Sep;31: 144-8
- Öztoprak Ü, Turanlı G. Epileptik Olmayan Paroksizmal Bozukluklar. Yalaz K, ed. Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. Genişletilmiş 2.Baskı. Hipokrat Kitabevi, Ankara. 2018.p. 211-20.
- Carreño M. Recognition of nonepileptic events. Semin Neurol. 2008;28(3):297-304.
- Dirik E. Nonepileptik paroksizmal olaylar. Gökçay E, Sönmez FM, Topaloğlu H, Tekgül H, Güler YKY (Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği Yönetim ve Yayın Kurulu). Çocuk Nörolojisi. Ankara: Anıl Gurup Matbaacılık. 2010.p.345- 51.
- Montenegro MA, Sproule D, Mandel A, Cappell J, Chiriboga CA, Jacob S, Eck K, Patterson MC, Akman CI. The frequency of non-epileptic spells in children: results of video-EEG monitoring in a tertiary care center. Seizure. 2008 Oct;17(7):583-7.
- Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vles JS. Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. J Paediatr Child Health. 2000;36(3): 244-8.
- Çarman KB. Transient and Developmental Movement Disorders in Childhood. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2017;13(2):81-6
- Ekici B. Nonepileptik Paroksizmal Bozukluklar. Tatlı B, Özmen M, eds. Yenidoğan Nörolojisi. Nobel Tıp Katabevleri, İstanbul. 2016. p.87-93.
- Luat AF, Kamat D, Sivaswamy L. Paroxysmal nonepileptic events in infancy, childhood, and adolescence. Pediatr Ann. 2015;44(2):18- 23.

24. Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. *Brain Dev.* 2015;37(9):833-9.
25. Paro-Panjan D, Neubauer Benign neonatal sleep myoclonus: experience from the study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008 Jan;12(1):14-8.
26. Fusco L, Specchio N. Non-epileptic paroxysmal manifestations during sleep in infancy and childhood. *Neurol Sci.* 2005 Dec;26 Suppl 3:s205-9. doi: 10.1007/s10072-005-0488-4.
27. Dreissen YE, Bakker MJ, Koelman JH, Tijssen MA. Exaggerated startle reactions. *Clin Neurophysiol.* 2012 Jan;123(1):34-44.
28. Fernandez-Alvarez E. Disorders with tremor. In: Fernandez-Alvarez E, Aicardi J, editors. *Movement disorders in children.* London: Mac Keith Press. 2001.p.43-62.
29. Hahn JS, Sanger T. Neonatal movement disorders. *Neoreviews.* 2004;5:321-6.
30. Carman KB, Ekici A, Yimenicioglu S, Arslantas D, Yakut A. Breath holding spells: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Pediatr Int.* 2013 Jun;55(3):328-31.
31. Bayram, AK, Per, H. Çocuklarda Nefes Tutma Atakları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 10 (1), 70-76
32. Iyer A, Appleton R. Management of reflex anoxic seizures in children. *Arch Dis Child.* 2013 Sep;98(9):714-7.
33. Braham j, Hertzzeanu H, Yahini jH, et al. Reflex cardiac arrest presenting as epilepsy. *Ann Neurol.* 1981;10:277.
34. Kırık S, Canpolat M, Kumandaş S. Katılma nöbeti ve refleks anoksik nöbetler. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.232-8.
35. Chang MY, Yuen T, Vyas A, Borchert MS. Paroxysmal tonic upgaze (PTU) associated with CACNA1A mutation and gross motor delay. *AAPOS.* 2021 Dec;25(6):353-353.
36. Friedman NR, Ghosh D, Moodley M. Syncope and Paroxysmal Disorders Other than Epilepsy. In: Swaiman KE, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology*. 5th ed. Printed in China: Elsevier Inc. 2012.p.905-25.
37. Sankhyan N. Non-epileptic paroxysmal events mimicking seizures. *Indian J Pediatr.* 2014; 81(9):898-902.
38. Goraya JS, Kaur S. Infantile tremor syndrome: A review and critical appraisal of its etiology. *J Pediatr Neurosci.* 2016 Oct-Dec;11(4):298-304.
39. Akcan L, Yıldız Y. Epileptik Olmayan Paroksizmal Olaylar. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2013;35 (4):401-14.
40. Onodera O. Spinocerebellar ataxia with ocular motor apraxia and DNA repair. *Neuropathology.* 2006 Aug;26(4):361-7.
41. Bayram AK, Canpolat M, Karacabey N, Gumus H, Kumandaş S, Doğanay S, et al. Misdiagnosis of gastroesophageal reflux disease as epileptic seizures in children. *Brain Dev.* 2016;38(3):274-9.
42. Babineau SE, Green MW. Headaches in children. *Continuum (Minneapolis).* 2012;18 (4):853-68.
43. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629-808.
44. Canpolat M, Kumandaş S. Baş ağrısı ile başvuran çocuğa yaklaşım ve akut baş ağrılarının yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2018;14(1):82-98.
45. Cuellar NG, Whisenant D, Stanton MP. Hypnic Jerks: A Scoping Literature Review. *Sleep Med Clin.* 2015 Sep;10(3):393-401.
46. Sönmez FM. Çocukluk Çağında Uyku Bozuklukları. *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. Genişletilmiş 2.Baskı. Hipokrat Kitabevi, Ankara.* 2018.p.221-31.
47. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. *Epilepsia.* 2006 Nov;47(11):1775-91.
48. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Jun;18(8):809-817.
49. Kırık S, Canpolat M, Kumandaş S. Senkop. *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.239-47.
50. Lewis KS. Pediatric headache. *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17(4):224-9.
51. Kabbouche MA, Kacperski J, O'Brien HL, Powers SW, Hershey AD. Headache in Children and Adolescents. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AI, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice.* (6th Ed). Elsevier Saunders, UK/USA. 2017.p.647-55
52. Plioplys S, La France Jr. WC. Pediatric Psychogenic Nonepileptic Seizures and Psychiatric Disorders. Swaiman KE, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AI, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice.* (6th Ed). Elsevier Saunders, UK/USA. 2017.p.631-5.
53. Plioplys S, Doss J, Siddarth P, Bursch B, Falcone T, Forgey M, et al. A multisite controlled study of risk factors in pediatric psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia.* 2014;55(11): 1739-47.
54. Reilly C, Menlove L, Fenton V, Das KB. Psychogenic nonepileptic seizures in children: a review. *Epilepsia.* 2013;54(10):1715-24.
55. Morgan LA, Buchhalter Psychogenic Paroxysmal Nonepileptic Events in Children: A Review. *J. Pediatr Neurol.* 2015 Jul;53(1):13-22.
56. Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures: diagnosis, aetiology, treatment and prognosis. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2005; 156:47-57.
57. Asher R. Munchausen's syndrome. *Lancet.* 1951;1(6650):339-41
58. Meadow R. Munchausen syndrome by proxy. The hinterland of child abuse. *Lancet.* 1977;2(8033):343-5.
59. Galvin HK, Newton AW, Vandeven AM. Update on Munchausen syndrome by proxy. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17:252-7.
60. Sharif I. Munchausen syndrome by proxy. *Pediatric Rev.* 2004; 25:215-6.

BÖLÜM 200

KATILMA NÖBETİ (BREATH HOLDING)

Gülşen KÖSE¹

GİRİŞ

Hipokrat, Katılma nöbetlerini yüzyıllar önce “korku ya da şiddetle başlar, çocuk nefesini çabucak toplayamaz, vücudu ürperir, konuşamaz hale gelir ve nefessiz kalır, durakalır” olarak tanımlamıştır.¹

Katılma nöbeti (KT); çocukluk çağında birçok nörolojik hastalıktan daha sık karşılaşılan paroksizmal olan, epileptik olmayan bir hastalıktır. Sinirlenme, zıtlasma, ceza alma veya can yanması ile uyarılır. Genellikle tonik nöbetlerle karıştırılabilir. İyi huylu bir hastalık olmasına rağmen aileler çok fazla etkilenebilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada insidansı 6 ay-5 yaş arasında % 4,6 ile 4,7 olarak bildirilmiştir². Ülkemizde %5 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. Yaşamın ilk yılında daha sık karşılaşılr. Başlangıç genellikle iki yaşdan önce olur. Nadiren daha küçük, hatta yenidoğan döneminde de gözlenebilir. Erken bebeklikde kızlarda daha fazla gözlenir. Olguların %10’u iki yaştan sonra bulgu vermeye başlayabilir. Ailede benzer öykünün olması %30 olguda mevcuttur. Siyanotik tipde kardeş öyküsü ön planda olabilir. Çok şiddetli olguların bir kısmında azalan

penetransla otozomal dominan geçiş olduğu söylenebilir. Birçok genetik sendromda örneğin 16 p 11,2 mikrodelesyon ya da Riley-Day sendromlarında erken dönemde şiddetli KT tanımlanmıştır.

ETİOPATOGENEZ

Halen esas etiopatogenezi bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğuna dair destekleyici kanıt vardır. Patogenezin anlaşılmasında en önemli mekanizma otonomik sinir sistemindeki düzenleme bozukluğu olduğu düşünülmektedir.² Siyanotik (morarma) katılma nöbetlerinde sinirlenme ya da üzülme ile solunum kasları üzerinde oluşan stresin yoğun kortikal aktiviteye neden olduğu bilinmektedir. Bazı çocukların nefeslerini tutarak kortikal hipoksi sınırını aşabildiği, hipoksik refleks nöbetine dönüşebildiği bilinmektedir (bkz: Anoksik refleks nöbet). Siyanotik katılma nöbetli 50 çocuğun istirahat dönemlerinde daha yüksek nabız ve diyastolik kan basıncı saptanmıştır³. Aynı çalışmada siyanotik katılma nöbetli ve kontrol grubu çocukların gözlerine pilokarpin damlatıldığında, katılma nöbeti olanlarda pupil reaksiyonun önemli ölçüde hızlı olduğu görülmüştür. KN’li bebeklerde birçok çalışmada, benzer

¹ Prof. Dr., İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gulsenkose81@yahoo.com

siyanotik KN olup uzamış asistolu olan bir olguda da başarılı olarak denenmiştir.¹⁸

Sınırlı çalışmada pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine) 40-50 mg/kg/g dozunda atak sıklığını azalttığına dair yayınlar vardır. Pirasetamın beyin dokusu oksijenlenmesini ve GABA gibi inhibitör nörotransmitterlerin artışı sağladığı bilinmektedir. Prospektif çift-kör plasebo kontrollü çalışmada plasebo grubuna göre pirasetam alan grupta istatistiksel önemli atak sayısında azalma görülmüştür. Bu çalışmada yan etki bildirilmemiştir.¹⁹ Ülkemizden bildirilen bir yayında bir erkek çocuk melatonin (0,08 mg/kg) ile başarılı tedavisi yapılmıştır.²⁰ Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Şiddetli ve sık tekrarlayan nöbetlerde teofilinde kullanılabilir

Bilinçsiz dönemde sekresyon aspirasyonunu engellemek için çocuğun yan tarafa çevrilerek yatırılması önerilmelidir. Tedavide antikonvülsanlar ilaç tedavisi kullanımı önerilmemektedir.

Prognoz

Prognoz gayet iyidir. Çocuk büyüdükçe sıklık azalır ve ataklar kaybolur. Okul çağında hiç görülmez.

KAYNAKLAR

1. Leung AK. Breath- holding spells.IN: Leung AK.ed. Common problems in ambulatory pediatrics:Anticipatory guidance and behavioral pediatrics.New york: Nova Science Publishers.Inc., 2011, 97-102
2. Lombroso CT, Lerman P.Breath-holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). Pediatrics.1967; 39:563-81
3. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC and Hon KL. Breath- Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. Current Pediatric Reviews, 2019;15:22-29
4. Anıl BG, Nedunchezian K, Jayanthini V, Pathmanabhan M. Breath Holding Spells: Evaluation of Autonomic Nervous System Function. Indian Pediatr 2005; 42(9):923-7
5. Arslan H, Torun E, Akkan JC, Güler S, Bayraktar S. The Evaluation of Physiological and Biochemical Parameters and the Autonomic Nervous System of Children with Breath-holding Spells. Neuropediatrics 2014;45(4):212-6
6. Azap SF, Siam AG, Saleh SH et all. Novel Findings İn Breath- holding spells:A cross-sectional study.Medicine(Baltimore) 2015;94(28):e1150
7. Gonzales Corcia MC, Bottossa A, Loeckx I, Mascart F, Dembour G, François G. Efficacy of treatment with belladone in children with severe pallid breath-holding spells. J Paediatr Child Health 2017; 53(8): 749-53
8. Vurucu S, Karaoglu A, Paksu SM, et all. Breath-holding spells may be associated with maturational delay in myelination of brain stem. J Clin Neurophysiol. 2014 Feb;31(1):99-101
9. Saad K, Farghaly HS, Badry R, Othman HA. Selenium and antioxidant levels decreased in blood of children with breath- holding spells. J Child Neurol 2014;29(10):1339-43
10. Tomoum H, Habeeb N, Elagouza I, Mobarez H. Pediatric breath-holding spells are associated with autonomic dysfunction and iron deficiency may play a role. Acta Paediatr 2018; 107(4):653-7
11. Khurana DS, Valencia I, Kruthiventi S et all.Usefulness of ocular compression during electroencephalography in distinguishing breath-holding spells and syncope from epileptic seizures. J Child Neurol 2006;21(10):907-10
12. Calik M, Sen Dokumaci D, Sarikaya S, et all. Brain metabolite values in children with breath-holding spells.Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:1655-60
13. Orii KE, Kato Z, Osamu F, et all. Changes of Autonomic nervous system function in patients with breath- holding spells treated with iron.J child Neurol 2002; 17(5):337-40
14. Zehenter AA, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler DM. Iron supplementation for breath-holding attacks in children.Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD008132.
15. Jain R, Omanakuttan D, Singh A, Jajoo M. Effect of iron supplementation in children with breath holding spells. J Paediatr Child Health 2017;53(8):749-53
16. Gonzalez Corcia MC, Bottossa A, Loeckx I, Mascart F, Dembour G, François G. Efficacy of treatment with belladonna in children with severe pallid breath-holding spells. Cardiol Young 2018;28(7):922-7
17. Williams J, Cain N. Case report of successful treatment of pallid breath-holding spells with glycopyrrolate. Pediatrics 2015;135(5): e1308-e1311
18. Walsh M, Knillans TK, Anderson JB, Czošek RJ,Successful treatment of pallid breath-holding spells with fluoxetine. Pediatrics 2012;108(3):765-6
19. Ergul Y, Otur G, Nisli K, Dindar A. Permanent cardiac pacing in a 2.5 month-old infant with severe cyanotic breath-holding spells and prolonged asystole. Cardiol J 2011;18(6):704-6
20. Sawires H, Botrous O. Double-blind, placebo- controlled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells. Eur J Pediatr 2012; 17(7):1063-67
21. Calik M, Oguz E, Sarikaya S, Kandemir H, Yoldaş TK. Melatonin can be used to treat childhood breath-holding spells. J Child Neurol. 2015; 30(8):1089

REFLEKS ANOKSİK NÖBETLER

Gülşen KÖSE¹

GİRİŞ

Refleks anoksik nöbetler, ağrı ya da korkunun uyardığı vagal stimülasyonla bradikardi, kardiyak arrest ve serebral iskemiye neden olabilen paroksizmal bir durumdur. Tanım olarak nöbet ya da atak olarak değerlendirilebilir.¹ Bu durum eskiden konvülsif senkop olarak adlandırılırken ilk kez 1983’ de anoksik epileptik nöbet olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Ataklar, uyarının şiddeti ve vagal hipereksitabilitenin etkisi ile gün içinde birçok kez tekrarlayabilir. Adölesan ve yetişkinlerde sık olarak gözlenir. Kızlarda daha sıktır. Bebek ve küçük çocuklarda (6 ay-2 yaş) oldukça nadir olarak gözlenir. Başlangıç yaşı nedeni ile pallid katılma nöbetlerinden kolayca ayırd edilebilir. İnsidansını tahmin etmek zordur.

Patofizyoloji

Bilindiği gibi hipoksi ya da anoksi durumunda beynin enerji metabolizması çalışamaz hale gelir. Bu durum kalp hızının 40/dk’nın altına inmesi ya da 150/dk’nın üzerine çıkması halinde 4 saniyelik sürede ya da sistolik kan basıncı 50 mmHg. ya da venöz O₂ saturasyonu 20 mmHg. dan az olduğu metabolik durumlarda gözlenebilir. Kortikal hipoksi bilinç ve postural tonus

kaybına neden olur. Şiddetli anoksi olduğunda Kortiko-retiküler inhibisyon beyin sapındaki tonus merkezlerini uyaramadığı için dekortike rijidite ve/veya opustotonus oluşur. Kortikal hipoksinin derecesine göre dominant kortikal ritim yavaşlar. EEG ‘de amplitüd azalması gözlenir. Bu durum tonus azalmasına karşılık gelir. Hipoksi düzelirken yavaş dalgalar normal ritme döner ve bu sırada birkaç ekstremitte atımı gözlenir.²

Tipik atak hemen her zaman belirlenemese de, mutlaka bir uyarı ile başlar. En yaygın uyaran ani ağrı ya da korkudur. Oksipital bölgeye ani darbe almak, enseye ani tokat atılması uyarıcı olabilir. Bazı febril hastalıklar, venöz kanül ve intramusküler uygulamalar sırasında veya çok sıcak ya da çok soğuk banyo uyarıcı olarak bildirilmiştir.³ Ağrılı uyarılarda kısa bir çığlık veya nefes kesilmesinin ardından çocuk olduğu yere düşer, gevşektir, soluklaşır. Bu aşama 15 sn. den kısa bir süre olup kardiyak asistol döneminin karşılığıdır. Hasta kardiyak arrest gibi beyaz renktedir çok kısa süre sonra ağlayarak ya da ağlamadan kendine gelir. Gözlerde yukarı deviasyon, gövdede sertleşme, opustotus, miyoklonik hareketler, idrar kaçırma ilk devreyi izler. Gaita kaçırma çok nadir-

¹ Prof. Dr., İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., gulsenkose81@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Stephenson JBP. Reflex anoxic seizures(“ White breath-holding”) non-epileptic vagal attacks.Arch Dis Child 1978; 53:193-200
2. Arzimanoglou A and Duchowny MS. Anoxic Seizures. Ed In Arzimanoglou A with O’Hare A, Johnston M and Ouvrier R, Aicardi’s Disease of the Nervous System in Childhood. London: MacKeith Press, 2018: 929-30
3. Stephenson JBP.Two Types of Febril seizures:Anoxic(syncopal) and epileptic mechanisms differentiated by oculocardiac reflex. BMJ 1978; ii: 726-8
4. Stehenson JBP. Reflex anoxic seizures and ocular compression.Dev. Med Child Neurol. 1980;22: 380-6
5. Horrocks I, Nechay A, Stephenson J, and Zuberi S. Anoxic-epileptic seizures: observational study of epileptic seizures induced by syncope.Arch Dis Child. 2005 Dec; 90(12): 1283–1287.
6. Lombroso CT, Lerman P. Breath-holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). Pediatrics 1967; 39: 563-81
7. Gordon JM. Breath- holding spells. Dev. Med. Child. Neurol.1987; 29: 811-4
8. McWilliam RC, Stephenson JBP.Atropine treatment of reflex anoxic seizures. Arch Dis Child 1984; 59: 473-85
9. Gibbs JM, Appleton RE. False diagnosis of epilepsy in children. Seizure 1992; 1: 15-8
10. Stephenson JBP. Syncope and other paroxysmal events. In Handbook of Clinical Neurology: 112(3rd series)Pediatric Neurology Part II O.Dulac, M. Lassonde, and HB Sarnat Elsevier B.V 2013:861-6

BÖLÜM 202

SENKOP

Ayfer ARDUÇ AKÇAY¹
Serap UYSAL²

Senkop, geçici global serebral hipoperfüzyonun neden olduğu, tam iyileşme ile karakterize ani, kısa süreli kendi kendini sınırlayan bilinç ve postüral tonus kaybıdır. Senkop kelimesi Yunanca synkoptein kelimesinden türemiştir. Senkop bir hastalık değil, çeşitli hastalık süreçlerinin bir semptomudur.¹

Beyine yetersiz kan ve oksijen taşınması sonucu beyine giden enerji substratlarının azalması senkopa yol açar.² Senkopda klinik bulgular kendiliğinden ve hızlıca tamamen normale döner. Senkop çocuklukta yaygın bir durumdur ve sıklığı hayatın ikinci on yılında pik yapar.^{1,3} Çocukların %30-50'sinin 18 yaşına kadar en az bir senkop atağı geçirdiği tahmin edilmektedir. Çocuk acil servis başvurularının %3'ünü senkop oluşturmaktadır.⁴⁻⁶ Kız çocuklarda görülme sıklığı daha yüksektir ve 15-19 yaşları arasında pik yapar.^{4,5}

Çocuklarda senkopun en yaygın nedeni, vazomotor tonus kaybına bağlı vazovagal senkopdur ve genellikle iyi huyludur.³

Senkop esas olarak emosyonel uyarı veya stres ile, özellikle kapalı bir ortamda ayakta durma veya minor ağrıyı içeren durumlarda ortaya çıkar. Bayılmalar bazı bireylerde, banyo

yapmak, saçını taramak gibi aynı uyaranla düzenli olarak tetiklenir. Bazı tetikleyici faktörler (damar içi uygulama, kulak delme, saç tarama gibi) senkop tanısı için spesifiktir ve ileri araştırma yapmaya gerek kalmaz. Ancak bir infan-
tın banyo yaptırıldığı sırada şikayeti olduğunda senkop ilk olarak akla gelmemelidir.^{2,7}

Presenkopta, kişi bilinç kaybı olmadan duysal ve postüral değişiklik olacağını hisseder. Bu tanı senkop olmaksızın senkop aurasını ifade eder.^{1,3} Semptomlar baş dönmesi, mide bulantısı, sıcaklık veya soğukluk hissi ve nadiren bazı görsel değişiklikler olabilir.^{7,8} Hastalar genellikle “bayılacakları” hissini yaşadıklarını belirtirler.¹

Normal bireylerde ayakta dururken, kalp debisi ve serebral arteriyel kan basıncı; venöz dönüşte iskelet kaslarının mekanik pompalama aktivitesi, sağ atriya venöz dönüşü kolaylaştıran damarlarda tek yönlü valflerin varlığı, baroreseptör refleksler ile sağlanan arteriyel vazokonstriksiyon ve serebral kan akışının otoregülasyonu ile korunur.³ Serebral hipoperfüzyona, en yaygın olarak, bradikardi ile birlikte periferik vasküler tonusun geçici bir refleks yetmezliği neden olur Ancak aynı zamanda ka-

¹ Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., aakcay@kuh.ku.edu.tr

² Prof. Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., serap_uyosal@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Kanjwal K, Calkins H. Syncope in Children and Adolescents. *Cardiol Clin*. 2015 Aug;33(3):397-409.
2. Arzimanoglou A, Duchowny M. S, Epilepsy and Other Seizure Disorders. Arzimanoglou A, O'Hare A, Jhonston M, Ouvrier R. Edits. Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood 4th edition. London: Mac Keith Press; 2018. p 851-999
3. Welch-Horan T.B, Rohit P, Shenoi R.P, Syncope. Shaw K.N, Bachur R.G. Pediatric Emergency Medicine. 7th Edition. Philadelphia:Wolters Kluwer; 2015.p 1016-27
4. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:e39-e110.
5. Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, et al. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1039-45.
6. Lewis DA, Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:205-19.
7. Stephenson JBP (1990) Fits and Faints. Clinics in Developmental Medicine no. 109. London: Mac Keith Press.
8. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al, Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004; 6:467-537
9. Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):896-901. e1-3.
10. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948.
11. Singhi P, Saini AG. Syncope in Pediatric Practice. *Indian J Pediatr*. 2018 Aug;85(8):636-640.
12. MacNeill EC, Vashist S. Approach to syncope and altered mental status. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Oct;60(5):1083-106.
13. Kanjwal K, Kanjwal Y, Karabin B, et al. Psychogenic syncope? A cautionary note. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(7):862-5.
14. Li HX, Gao L, Yuan Y. Advance in the understanding of vasovagal syncope in children and adolescents. *World J Pediatr*. 2021 Feb;17(1):58-62.
15. Cannon B, Wackel P. Syncope. *Pediatr Rev*. 2016 Apr;37(4):159-67; quiz 168
16. von Alvensleben JC. Syncope and Palpitations: A Review. *Pediatr Clin North Am*. 2020 Oct;67(5):801-810.
17. Sutton R. Should we treat severe vasovagal syncope with a pacemaker? *J Intern Med*. 2017;281:554-61.
18. Kruit MC, Thijs RD, Ferrari MD, Launer LJ, van Buchem MA, van Dijk JG. Syncope and orthostatic intolerance increase risk of brain lesions in migraineurs and controls. *Neurology*. 2013;80:1958-65.
19. Pathophysiology and Individualized Management of Vasovagal Syncope and Postural Tachycardia Syndrome in Children and Adolescents: An Update Ying Liao1• Junbao Du1
20. Kong Q, Yang X, Cai Z, et al. Twentyfour-hour urine NE level as a predictor of the therapeutic response to metoprolol in children with recurrent vasovagal syncope. *Ir J Med Sci*. 2019;188:1279-87.
21. Chan WL, Lu TM, Wang JJ, Jiau SS, Kong CW. Haemodynamic significance of heart rate in neurally mediated syncope. *Clin Cardiol*. 2004;27:635-40.
22. Bondanelli M, Alboni P, Margutti A, et al. Plasma galanin response to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. *Metabolism*. 2003;52:315-21
23. Alboni P, Dinelli M, Gruppillo P, et al. Haemodynamic changes early in prodromal symptoms of vasovagal syncope. *Europace*. 2002;4:333-8.
24. Benditt DG, Ermis C, Padanilam B, Samniah N, Sakaguchi S. Catecholamine response during haemodynamically stable upright posture in individuals with and without tilt-table induced vasovagal syncope. *Europace*. 2003;5:65-70.
25. Bai W, Chen S, Tang CS, et al. Gut microbiota analysis and its significance in vasovagal syncope in children. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132:411-9.
26. Zhang Q, Zhu L, Wang C, et al. Value of history taking in children and adolescents with cardiac syncope. *Cardiol Young*. 2013;23:54-60.
27. Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C, et al. Channelopathies: Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome, and CPVT. *Herz*. 2009;34:281-8.
28. Zhang Q, Xu B, Du J. Update of Individualized Treatment Strategies for Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Children. *Front Neurol*. 2020 Jun 11;11:525.
29. Postural Tachycardia Syndrome in Children and Adolescents: Pathophysiology and Clinical Management Guozhen Chen1,2,3, Junbao Du1,4, Hongfang Jin 2020
30. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, et al. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int*. (2009) 51:169-79.
31. Zhang Q, Du J, Wang C, Du Z, Wang L, Tang C. The diagnostic protocol in children and adolescents with syncope-a multi-center prospective study. *Acta Pediatr*. (2009) 98:879-84.
32. Medow MS. Postural tachycardia syndrome from a pediatrics perspective. *J Pediatr*. (2011) 158:4-6.
33. Zi J, Zhang Q, Hao H, Jin H, Du J. Clinical features and management of postural tachycardia syndrome in children: a single-center experience. *Chin Med J (Engl)*. (2014) 127:3684-9.
34. Lin J, Han Z, Li X, et al. Risk factors for postural tachycardia syndrome in children and adolescents. *PLoS ONE*. (2014) 9:e113625.
35. Bruce BK, Harrison TE, Bee SM, et al. Improvement in functioning and psychological distress in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome following interdisciplinary treatment. *Clin Pediatr (Phila)*. (2016) 55:1300-4.

36. Gonzalez Corcia MC, de Asmundis C, Chierchia GB, Brugada P. Brugada syndrome in the paediatric population: a comprehensive approach to clinical manifestations, diagnosis, and management. *Cardiol Young*. 2016 Aug;26(6):1044-55.
37. El-Battrawy I, Roterberg G, Schlentrich K, et al. Clinical Profile and Long-Term Follow-Up of Children with Brugada Syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2020 Feb;41(2):290-296.
38. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, et al. Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 9;68(6):614-623.
39. Skinner JR, Chung SK, Nel CA, et al. Brugada syndrome masquerading as febrile seizures. *Pediatrics* 2007; 119: e1206-e1211
40. Joensen P. Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand* 1986;74:150-5.
41. Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-4.
42. Courtheix M et al (2016) Syncope unit in the paediatric population: a single-centre experience. *Arch Cardiovasc Dis* 109(3):199-206
43. Tannemaat MR, Thijs RD, van Dijk JG (2014) Managing psychogenic pseudosyncope: facts and experiences. *Cardiol J* 21(6):658-664
44. Villafane J, Miller JR, Glickstein J, et al. Loss of Consciousness in the Young Child. *Pediatr Cardiol*. 2021 Feb;42(2):234-254.
45. Chung SS, Gerber P, Kirilin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2006; 66: 1730-1.
46. Syed TU, Arozullah AM, Suciu GP, et al. Do observer and self-reports of ictal eye closure predict psychogenic nonepileptic seizures? *Epilepsia* 2008; 49: 898-904
47. van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, et al. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain*. 2014 Feb;137(Pt 2):576-85.
48. Colman N, Nahm K, van Dijk JG, Reitsma JB, Wieling W, Kaufmann H. Diagnostic value of history taking in reflex syncope [Review]. *Clin Auton Res* 2004; 14 (Suppl 1): 37-44.
49. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;132:2630-2642.
50. Jarjour IT, Jarjour LK. Low iron storage in children and adolescents with neurally mediated syncope. *J Pediatr*. 2008 Jul;153(1):40-4.
51. Jin L, Huang XM, Wang C, Wu L, Lin P. Changes of serum iron and serum ferritin in children with vasovagal syncope. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2013;28:987-8
52. Guven B, Oner T, Tavli V, Yilmazer MM, Demirpençe S, Mese T. Low iron storage in children with tilt positive neurally mediated syncope. *World J Pediatr*. 2013;9:146-51.
53. Numan M, Alnajjar R, Lankford J, et al. Cardiac asystole during head up tilt (HUTT) in children and adolescents: is this benign physiology? *Pediatr Cardiol*. 2015;36:140-5.
54. Rossano J, Bloemers B, Sreeram N, et al. Efficacy of implantable loop recorders in establishing symptom-rhythm correlation in young patients with syncope and palpitations. *Pediatrics*. 2003;112:e228-33.
55. Al Dhahri KN, Potts JE, Chiu CC, et al. Are implantable loop recorders useful in detecting arrhythmias in children with unexplained syncope? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1422-7.
56. Frangini PA, Cecchin F, Jordao L, et al. How revealing are insertable loop recorders in pediatrics? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:338-43.
57. Babikar A, Hynes B, Ward N, et al. A retrospective study of the clinical experience of the implantable loop recorder in a paediatric setting. *Int J Clin Pract*. 2008; 62:1520-5.
58. Ergul Y, Tanidir IC, Ozyilmaz I, et al. Evaluation rhythm problems in unexplained syncope etiology with implantable loop recorder. *Pediatr Int*. 2015;57:359-66.
59. Miyake CY, Motonaga KS, Fischer-Colbrie ME, et al. Risk of cardiac disease and observations on lack of potential predictors by clinical history among children presenting for cardiac evaluation of midexertional syncope. *Cardiol Young*. 2015:1-7.
60. Grubb BP, Friedman R. Syncope in child and adolescent. In: Grubb BP, Olshansky B, editors. *Syncope: mechanisms and management*. 2nd edition. Mulden (MA): Blackwell Press; 2005. p. 273-86.
61. Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, et al. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1039-45.
62. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015; 12: e41-e63.
63. Chu W, Wang C, Wu L, et al. Oral rehydration salts: an effective choice for the treatment of children with vasovagal syncope. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:867-72.
64. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:52-9.
65. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr*. 2006;149:777-80.
66. Côté JM. Syncope in children and adolescents: Evaluation and treatment. *Paediatr Child Health*. 2001 Oct;6(8):549-51.
67. Chen L, Wang L, Sun J, Qin J, Tang C, Jin H, et al. Midodrine hydrochloride is effective in the treatment of children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Circ J*. (2011) 75:927-31.

BÖLÜM 203

POSTRURAL ORTOSTATİK TAŞİKARDİ SENDROMU

Kazım ÜZÜM¹
Süleyman SUNKAK²

GİRİŞ

Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS), kronik ortostatik intoleransın bir formudur.¹ İlk kez Schondorf ve Low tarafından 1993 yılında tanımlanmıştır.² Altta yatan patofizyolojinin daha dik pozisyona geçildiğinde vasküler tonusun devam ettirilememesi ve buna karşılık kompensatuvar taşikardi gelişmesi olduğu düşünülmektedir.³ POTS, çocuk ve adölesanlarda erişkinlerden daha sık görülür ve semptomlar genellikle çocukluk çağında başlar.⁴ Hastalıkta tam kür sağlayabilecek bir tedavi yoktur, ancak tedavi edilmez ise uyku kalitesinde azalma ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açarak morbiditeye neden olmaktadır.^{5,6}

TANI

POTS, en az 6 ay süren ve aşağıdakilerle karakterize bir klinik sendrom olarak tanımlanır:

1. 10 dakika ayakta veya dik eğimde durma ile birlikte ortaya çıkan kalp atış hızında ≥ 30 atım/dakika artış (12 ila 19 yaşındaki bireylerde ≥ 40 atım/dakika) veya ayakta durmanın ilk 10 dakikasında kalp hızının 120 atım/dakikanın üzerine çıkması
2. Ortostatik hipotansiyonun eşlik etmemesi

(sistolik kan basıncında en fazla 20 mmHg, diyastolik kan basıncında 10 mmHg düşüş)

3. Ayakta durma ile ortaya çıkan sersemlik, çarpıntı, titreme, halsizlik, bulanık görme, egzersiz intoleransı ve yorgunluk gibi semptomlar

Bazı otörler head-up tilt testini standart tanı aracı olarak önerse de yapılan çalışmalarda hastaların şikayetlerinin head-up tilt (eğik masa) testi ile ortaya çıkmayabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle tanı amaçlı rutin uygulamada eğik masa testine şüphe ile yaklaşılmaktadır.⁷⁻¹²

Hastalığın hekimler tarafından gün geçtikçe tanınırlığı artsa da hastalar yanlışlıkla anksiyete bozukluğu, konversiyon bozukluğu gibi yanlış psikiyatrik tanıları almakta, hatta yanlış tedavi edilmektedir. Shaw ve arkadaşları erişkin ve adölesan POTS hastalarının tanıdan önce ortalama 7 doktor tarafından değerlendirildiğini ve 21 % sinin ise 10' dan daha fazla doktora başvurduğunu bildirmişlerdir.¹³

KLİNİK ÖZELLİKLER

POTS' un en önemli klinik özelliği dik pozisyona geçiş ile başlayan çarpıntıdır. Diğer eşlik

¹ Prof. Dr., Özel Acıbadem Kayseri Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, kazimuzum@erciyes.edu.tr

² Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, suleymansunkak@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Stewart JM. Orthostatic intolerance in pediatrics. *J Pediatr*. 2002;140(4):404–11.
2. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome. *Neurology* [Internet]. 1993 Jan 1;43(1 Part 1):132 LP – 132.
3. Stewart JM, Boris JR, Chelimsky G, et al. Pediatric disorders of orthostatic intolerance. *Pediatrics*. 2018;141(1).
4. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, et al. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int*. 2009;51(1):169–79.
5. Benrud-Larson LM, Dewar MS, Sandroni P, Rummans TA, Haythornthwaite JA, Low PA. Quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(6):531–7.
6. Bagai K, Song Y, Ling JF, et al. Sleep disturbances and diminished quality of life in postural tachycardia syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(2):204–10.
7. Huh TE, Yeom JS, Kim YS, et al. Orthostatic symptoms does not always manifest during tilt-table test in pediatric postural orthostatic tachycardia syndrome patients. *Korean J Pediatr*. 2013;56(1):32–6.
8. Chouksey D, Rath P, Sodani A, Jain R, Ishar HS. Postural orthostatic tachycardia syndrome in patients of orthostatic intolerance symptoms: an ambispective study. *AIMS Neurosci*. 2020;8(1):74–85.
9. Lee H, Low PA, Kim HA. Patients with Orthostatic Intolerance: Relationship to Autonomic Function Tests results and Reproducibility of Symptoms on Tilt. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–6.
10. Ives CT, Kimpinski K. Higher postural heart rate increments on head-up tilt correlate with younger age but not orthostatic symptoms. *J Appl Physiol*. 2013;115(4):525–8.
11. Hasan B, Almasri J, Marwa B, Klaas KM, Fischer PR. Treatment of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome With Medication: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2020;35(14):1004–16.
12. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS): Clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(3):352–8.
13. Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, et al. The face of postural tachycardia syndrome – insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J Intern Med*. 2019;286(4):438–48.
14. Li JW, Zhang QY, Hao HJ, Jin HF, Du JB. Clinical features and management of postural tachycardia syndrome in children: A single-center experience. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(21):3684–9.
15. Boris JR, Bernadzikowski T. Demographics of a large paediatric Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Program. *Cardiol Young*. 2018;28(5):668–74.
16. Staples A, Thompson NR, Moodley M. Pediatric-Onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in a Single Tertiary Care Center. *J Child Neurol*. 2020;35(8):526–35.
17. Chelimsky G, Kovacic K, Nugent M, Mueller A, Simpson P, Chelimsky TC. Comorbid conditions do not differ in children and young adults with functional disorders with or without postural tachycardia syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2015;167(1):120–4.
18. Bhatia R, Kizilbash SJ, Ahrens SP, et al. Outcomes of adolescent-onset postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2016;173:149–53.
19. Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci*. 1999 Feb;317(2):75–7.
20. Zadourian A, Doherty TA, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Prevalence, Pathophysiology, and Management. *Drugs* [Internet]. 2018;78(10):983–94.
21. Ojha A, Chelimsky TC, Chelimsky G. Comorbidities in pediatric patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2011;158(1):20–3.
22. Bhatia R, Kizilbash SJ, Ahrens SP, et al. Outcomes of adolescent-onset postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2016;173:149–53.
23. Raj V, Haman KL, Raj SR, et al. Psychiatric profile and attention deficits in postural tachycardia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(3):339–44.
24. Owens AP, Low DA, Critchley HD, Mathias CJ. Emotional orienting during interoceptive threat in orthostatic intolerance: Dysautonomic contributions to psychological symptomatology in the postural tachycardia syndrome and vasovagal syncope. *Auton Neurosci Basic Clin* [Internet]. 2018;212(January):42–7.
25. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):148–57.
26. Henderson FC, Austin C, Benzel E, et al. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):195–211.
27. Wells R, Spurrier AJ, Linz D, et al. Postural tachycardia syndrome: Current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:1–11.
28. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Hear Rhythm* [Internet]. 2015;12(6):e41–63.
29. Singer W, Spies JM, McArthur J, et al. Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies. *Neurology*. 2004;62(4):612–8.
30. Peltier AC, Garland E, Raj SR, et al. Distal sudomotor findings in postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2010;20(2):93–9.
31. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart*. 1996;75(2):134–40.

32. Li J, Liao Y, Du J, Zhang Q. [Relationship between 24-hour urinary sodium and renin-angiotensin-aldosterone system in children with postural tachycardia syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015 Sep;95(36):2928–32.
33. Zhang Q, Xu B, Du J. Update of Individualized Treatment Strategies for Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Children. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. 2020.
34. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Clinical presentation and management of patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. A single center experience. *Cardiol J*. 2011;18(5):527–31.
35. Zhang Q, Chen X, Li J, Du J. Clinical features of hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in children. *Pediatr Int*. 2014;56(6):813–6.
36. Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural Tachycardia Syndrome: Beyond Orthostatic Intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(9).
37. Lambert E, Eikelis N, Esler M, et al. Altered sympathetic nervous reactivity and norepinephrine transporter expression in patients with postural tachycardia syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(2):103–9.
38. Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, Stiles L, Pocinki A, Rowe P. Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers–Danlos syndrome—Hypermobility type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):168–74.
39. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Ehlers-Danlos Syndrome and Postural Tachycardia Syndrome: A relationship study. *J Neurol Sci [Internet]*. 2014;340(1–2):99–102.
40. Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension*. 2005;45(3):385–90.
41. Fedorowski A, Li H, Yu X, et al. Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace*. 2017;19(7):1211–9.
42. Miller AJ, Raj SR. Pharmacotherapy for postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci Basic Clin [Internet]*. 2018;215(March):28–36.
43. Fu Q, Levine BD. Exercise and non-pharmacological treatment of POTS. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2018;215(March):20–7.
44. Miglis MG, Muppidi S, Feakins C, Fong L, Prieto T, Jaradeh S. Sleep disorders in patients with postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2016;26(1):67–73.
45. Fortunato JE, Shaltout HA, Larkin MM, Rowe PC, Diz DI, Koch KL. Fludrocortisone improves nausea in children with orthostatic intolerance (OI). *Clin Auton Res*. 2011;21(6):419–23.
46. Coffin ST, Black BK, Biaggioni I, et al. Desmopressin acutely decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome. *Hear Rhythm [Internet]*. 2012;9(9):1484–90.
47. Grubb B. Desmopressin In The Treatment of Postural Orthostatic Tachycardia. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2015;6(12):2222–6.
48. Robson WL, Leung AK. Side effects and complications of treatment with desmopressin for enuresis. *J Natl Med Assoc*. 1994;86(10):775–8.
49. Arnold AC, Okamoto LE, Diedrich A, et al. Low-dose propranolol and exercise capacity in postural tachycardia syndrome a randomized study. *Neurology*. 2013;80(21):1927–33.
50. Fu Q, Vangundy TB, Shibata S, Auchus RJ, Williams GH, Levine BD. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2011;58(2):167–75.
51. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome less is more. *Circulation*. 2009;120(9):725–34.
52. Yozgat Y, Temur HO, Coban S, et al. Short-term efficacy of ORS formulation and propranolol regimen in children with POTS. *Arch Pediatr [Internet]*. 2020;27(6):328–32.
53. Delle Donne G, Rosés Noguer F, Till J, Salukhe T, Prasad SK, Daubeney PEF. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Preliminary Experience in Children. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):59–63.
54. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace*. 2011;13(3):427–30.
55. Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(11):1242–5.
56. Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, et al. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: A single-center experience. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(6):750–5.
57. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Harris PA, Robertson D. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005;111(21):2734–40.
58. Filler G, Gow RM, Nadarajaha R, et al. Pharmacokinetics of pyridostigmine in a child with postural tachycardia syndrome. *Pediatrics*. 2006;118(5).
59. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McEligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA*. 1997 Apr;277(13):1046–51.
60. Lai CC, Fischer PR, Brands CK, et al. Outcomes in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome treated with midodrine and β -blockers. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(2):234–8.
61. Yang J, Zhao J, Du S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome with increased erythrocytic hydrogen sulfide and response to midodrine hydrochloride. *J Pediatr [Internet]*. 2013;163(4):1169–1173.e2.

62. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Use of octreotide in the treatment of refractory orthostatic intolerance. *Am J Ther.* 2012;19(1):7–10.
63. Hoeldtke RD, Bryner KD, Hoeldtke ME, Hobbs G. Treatment of postural tachycardia syndrome: A comparison of octreotide and midodrine. *Clin Auton Res.* 2006;16(6):390–5.
64. Kpaeyeh J, Mar PL, Raj V, et al. Hemodynamic profiles and tolerability of modafinil in the treatment of postural tachycardia syndrome a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(6):738–41.
65. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Use of methylphenidate in the treatment of patients suffering from refractory postural tachycardia syndrome. *Am J Ther.* 2012;19(1):2–6.
66. Gaffney FA, Lane LB, Pettinger W, Blomqvist CG. Effects of long-term clonidine administration on the hemodynamic and neuroendocrine postural responses of patients with dysautonomia. *Chest.* 1983;83(Suppl. 2):436–8.

BÖLÜM 204

UZUN QT SENDROMU VE EPİLEPSİ

Ali BAYKAN¹
Çağdaş VURAL²

GİRİŞ

Uzun QT sendromu (Long QT syndrome-LQTS) EKG’de QT uzaması ile ilişkili olan ve yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere yol açabilecek bir kalp hastalığıdır.¹ LQTS 1/2000-25000 olarak tahmin edilen bir yaygınlığa sahiptir ve yapısal olarak normal kalbe sahip olan genç bireylerde ani kardiyak ölümün önde gelen nedenleri arasındadır.² Tedavisiz semptomatik hastalar yüksek ölüm oranına sahiptir, bu oran ilk senkop atağından sonra ilk yıl içinde %21’e kadar olabilmektedir.³ Bununla birlikte, uygun tedavi ile ölüm oranı 15 yıllık bir takipte yaklaşık % 1’e kadar azalır.⁴ Bu sebeplerle LQTS’unun doğru tanısı ve uygun tedavisi hayati önem taşımaktadır.

Hayatı tehdit eden aritmiler ve LQTS ile nöbetlerin arasındaki ilişki göz önüne alındığında LQTS’nin doğru ve yerinde teşhisi önem taşımaktadır. LQTS’nin tanı basamakları klinik şüphe üzerine, aile öyküsüne, EKG bulgularına ve genetik testlere dayandırılarak konulur. LQTS’den sorumlu birçok genin keşfedilmesi ve bunların kardiyak iyon kanalları ile ilgisinin bulunması LQTS tanısı adına önemli gelişme olmuştur. Ayrıca QT aralığının doğru şekil-

de ölçülmesi de tanı için önemlidir. Bu yazı; LQTS tanısı ve tedavisi hakkında geniş bir bilgiyi sunmayı ve LQTS ve epilepsi arasındaki ilişki hakkında farkındalık oluşturmayı amaçlamıştır.

Etyoloji

Konjenital uzun QT sendromunun kardiyak sodyum ve potasyum kanallarını etkileyen bir dizi genetik mutasyonlar sonucu meydana geldiği anlaşılmıştır.⁵ Her yıl yenileri keşfedilmekle beraber şimdiye kadar uzun QT sendromuna yol açabilecek iyon kanalopatilerine sebep olan 16 spesifik gen keşfedilmiştir.¹ (Tablo 1).

Potasyum kanalı genlerindeki KCNQ1 (LQT1) ve KCNH2 (LQT2) mutasyonlar ile birlikte sodyum kanal geni SCN5A (LQT3) mutasyonları, tüm klinik olarak kesinleşmiş LQTS vakalarının % 75’ini, LQTS’unun genetik nedenlerinin ise %95’ini oluşturur.^{6,7}

TANI

Kimler LQTS Açısından İncelenmeli?

- Egzersiz sırasında veya egzersiz bitiminden hemen sonra senkop geçiren,
- Fiziksel veya emosyonel stresten sonra senkop geçiren,

¹ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD., alibaykan@yahoo.com

² Yan Dal Arş. Gör. Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Kardiyoloji BD., cagdas_vural@hotmail.com

epilepsi de bildirilmiştir.⁴⁴ Timothy sendromunda ise uzun QT sendromu ile birlikte eller ve ayaklarda sindaktili, fasial disformizm, zeka geriliği, otizm ve epilepsi görülebilir.⁴⁵

QT aralığı uzaması, konjenital uzun QT sendromlarında görülmesinin yanında akiz olarak da karşımıza çıkabilir. Özellikle potasyum ve magnezyum defisitleri, ventriküler aksiyon potansiyelini ve repolarizasyonu uzatır ve QT aralığı süresi uzar. QT aralığını akiz olarak uzatan en önemli nedenler arasında ilaçlar yer alır. Bir çok antiepileptik ilaç; iletim anomalilerini ve aritmileri tetikler. ileti anomalileri arasında en sık olanlar atriyoventriküler blok, ST değişiklikleri, Brugada benzeri patern, atrial fibrilasyon ve QTc uzaması bildirilmiştir. Bu ileti bozukluklarına en sık neden olan antiepileptik ilaçlar ise fenitoin, karbamazepin ve lokasamiddir.³⁸

Epilepsi ve uzun QT sendromları birbiriyle içiçe geçmiştir ve birbirlerinin ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Bu yüzden America Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence- NICE) 2004 Epilepsi Kılavuzunda her epilepsi hastasına 12 derivasyonlu EKG çekilmesi önerilmiştir.³⁸

KAYNAKLAR

1. Neira V, Enriquez A, Simpson C, Baranchuk A. Update on long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Dec;30(12):3068-3078.
2. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Aug 1;5(4):868-77.
3. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J.* 1985 Feb;109(2):399-411.
4. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009 Nov 3;120(18):1761-7.
5. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc.* 1998 Mar;73(3):250-69.
6. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 21;47(4):764-8.
7. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med.* 2009 Sep;43(9):657-62.
8. Vetter VL. Clues or miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. *Circulation.* 2007 May 22;115(20):2595-8.
9. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339(14):960-5.
10. Bektaşoğlu G, Yılmaz MB, Turgut OO, Tandoğan İ. Uzun QT sendromları. *Cumhuriyet Med J* 2009; 31: 487-501
11. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001 Jan 2;103(1):89-95.
12. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell.* 2001 May 18;105(4):511-9.
13. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004 Oct 1;119(1):19-31.
14. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2007 May 22;115(20):2613-20.
15. Andršová I, Hnatkova K, Helánová K, et al. Problems with Bazett QTc correction in paediatric screening of prolonged QTc interval. *BMC Pediatr.* 2020 Dec 14;20(1):558.
16. Bazett HC. An analysis of the time-relations of the electrocardiogram. *Heart* 1920; 7:353-367.
17. Vincent GM, Richard J. Calculation of the QTc interval during sinus arrhythmia in patients suspected to have long QT syndrome. *Circulation* 2001;104:II-690-1.
18. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand.* 1920;53:469-86.
19. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2012. Accessed August 22, 2014.
20. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992 Sep 15;70(7):797-801.
21. Hodges M, Salerno D, Erlén D. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:694.
22. Vandenberg B, Vandaal E, Robyns T, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 17;5(6):e003264.
23. Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RK. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):960-4.e1-2.

24. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 17;53(11):982-91.
25. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*. 1985 Feb;109(2):399-411.
26. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993 Aug;88(2):782-4.
27. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med*. 2006 Jan;259(1):39-47.
28. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jul 7;3:18.
29. Swan H, Toivonen L, Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 1998 Mar;19(3):508-13.
30. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1385-92.
31. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8):1308-39.
32. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(31):2490-7.
33. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008 Apr 29;117(17):2184-91.
34. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018 Oct;15(10):e73-e189.
35. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, McNitt S, Moss AJ. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 30;64(13):1352-8.
36. Bos JM, Bos KM, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation in long QT syndrome: analysis of therapeutic nonresponders. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Aug;6(4):705-11.
37. Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Mar;26(3):421-6.
38. Galtrey CM, Levee V, Arevalo J, Wren D. Long QT syndrome masquerading as epilepsy. *Pract Neurol*. 2019 Feb;19(1):56-61.
39. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2014 Jan;11(1):53-7.
40. Cubeddu LX. Iatrogenic QT Abnormalities and Fatal Arrhythmias: Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Aug;5(3):166-76.
41. Surges R, Taggart P, Sander JW, Walker MC. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):738-44.
42. Gospe SM Jr, Choy M. Hereditary long Q-T syndrome presenting as epilepsy: electroencephalography laboratory diagnosis. *Ann Neurol*. 1989 May;25(5):514-6.
43. Ballardie FW, Murphy RP, Davis J. Epilepsy: a presentation of the Romano-Ward syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Sep 24;287(6396):896-7.
44. Goyal JP, Sethi A, Shah VB. Jervell and Lange-Nielsen Syndrome masquerading as intractable epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Apr;15(2):145-7.
45. Po' C, Zordan R, Vecchi M, et al. Photosensitive epilepsy and long QT: expanding Timothy syndrome phenotype. *Clin Neurophysiol*. 2019 Nov;130(11):2134-2136.

BÖLÜM 205

PSİKOJENİK NON-EPİLEPTİK NÖBETLER

Erhan BAYRAM¹

GİRİŞ

Çocukluk döneminde epilepsi, en sık karşılaşılan nörolojik acil durumdur.¹ Beyindeki nöronlarda anormal ve aşırı elektriksel aktiviteye bağlı olarak gelişen, tetiklenmemiş ve tekrarlayan nöbetler ile karakterize kronik bir hastalıktır. Türkiye’de 0-16 yaş arası çocuklarda epilepsi prevalansı 0.8 % olarak saptanmıştır.²

Epilepsi nöbetlerinde motor, duyuşal, bilinç ve davranışlarda ani gelişen değişiklikler görülmektedir. Etkilenen beyin bölgesinin lokalizasyonuna ve aşırı elektriksel aktivitenin yayılımına göre de klinik bulgular değişkenlik gösterebilmektedir.

Epilepsi hastası çocuklarda altta yatan neden birçok vaka da gösterilemese de, genetik ve metabolik hastalıklar, hipoksik iskemik ensefalopati, kafa travmaları, kafa içi yer kaplayan lezyonlar, santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi birçok nedene bağlı olarak epilepsi hastalığı gelişebilmektedir.

Epilepsi tanısında ana unsur hastanın öyküsü ve fizik muayenesidir. Elektroensefalografi (EEG), beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin tomografisi, SPECT gibi

tetikler epilepsi kesin tanısını desteklemek için kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Yine etiyolojik nedenin saptanmasına yönelik olarak birçok metabolik ve genetik test gerekli hastalarda uygulanmaktadır.

Epilepsi uzun soluklu izlem ve tedavi gerektiren bir hastalıktır. Tedaviye başlamadan önce tanıdan emin olmak esastır. Özellikle çocukluk çağında daha fazla olmak üzere, birçok klinik tablo epilepsi nöbetleri ile benzerlikleri nedeni ile tanı ve tedavi yanlışlıklarına neden olabilmekte ve non-epileptik nöbetler olarak tanımlanmaktadır.

Non-epileptik nöbetler; fizyolojik ve psikojenik olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Aritmi gibi kardiyolojik hastalıklar, hipoglisemi, hiponatremi gibi endokrin ve metabolik bozukluklar, geçici iskemik atak, migren ve bazı hareket bozuklukları gibi birçok neden fizyolojik non-epileptik tabloya yol açabilmekte ve epilepsi ile klinik olarak benzermektedirler. Psikojenik non-epileptik nöbetler de sık olarak karşımıza çıkmakta ve epilepsi ile ayırıcı tanısında zorluklar yaşanmaktadır.

¹ Doç. Dr., Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr.erhanbayram@yahoo.com

tedir.¹⁴ Ancak birçok merkezde uygulama imkanı bulunmaması ve maliyetin yüksekliği gibi nedenlerle kullanım alanı kısıtlı kalmaktadır.¹⁴

Epilepsi ve psikojenik non-epileptik nöbetler ayırıcı tanısında kullanılabilen diğer bir laboratuvar yöntemi de serum prolaktin düzeyinin tespit edilmesidir. Nöbetlerden sonra serum prolaktin düzeyinde iki kat ve daha fazla artış epilepsi lehine değerlendirilmekle birlikte, normal olması epilepsiyi dışlatmamaktadır. Stres, travma, hipoglisemi ve psikojenik nedenlere bağlı nöbetlerde de serum prolaktin düzeylerinde bir miktar artış görülebilmektedir.^{15,16}

Psikojenik non-epileptik nöbet olgularında anksiyete bozukluğu, psikoz ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıkların daha sık görüldüğü bilinmektedir.¹⁷ Epilepsi ve psikojenik non-epileptik nöbet ayırıcı tanısında gerekli olgularda psikolojik ve/veya psikiyatrik değerlendirme doğru tanıya katkı sağlayacak ve hastalarımızın rahatsızlıklarına en uygun tedaviye ulaşma imkanını da beraberinde getirecektir.

Sonuç olarak; epilepsi ve psikojenik non-epileptik nöbetler her ne kadar bazı olgularda tanı karışıklığına neden olabilecek kadar klinik benzerlikler gösterebilir de etiyolojileri, tedavi ve izlem şekilleri bakımından birbirinden tamamen farklı hastalıklardır. Doğru tanı konulması sayesinde, psikojenik non-epileptik nöbet geçiren olgular yıllarca gereksiz yere antiepileptik tedavi almayacak ve olası ciddi yan etkilere de korunacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*. 2001;16:165-70.
2. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydın K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19(4):271-4.
3. Ertugrul S, Aydın M. Epileptik olmayan paroksizmal bozukluklar. *J Curr Pediatrics* 2005; 3(2):90-4.
4. Chabolla DR, Krahn LE, So EL, Rummans TA. Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Mayo Clin. Proc*. 1996; 71 (5): 493-500.
5. Bodde NM, Brooks JL, Baker GA, et al. Psychogenic non-epileptic seizures-definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure*. 2009;18(8):543-53.
6. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000;9(4):280-1.
7. Reuber M, Elger CE. Psychogenic non epileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav*. 2003;4:205-16.
8. Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):719-25.
9. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology*. 1996;46:1499-507.
10. Gökçil Z. Epilepside Elektroensefalografi. In: Epilepsi 1th ED. Nobel Tıp Kitapevleri; 2008, p.475-499.
11. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Singh DD, Elger CE. Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2002;43(9):1013-20.
12. Siket MS, Merchant RC. Psychogenic seizures: A review and description of pitfalls in their acute diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(1):73-81.
13. Irte J, Parra J, Urrestarazu E, Kuyk J. Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):354-9.
14. Benbadis SR, LaFrance WC, Papandonatos GD et al. Interrater reliability of EEG-video monitoring. *Neurology*. 2009;73(11):843-846.
15. Shah AK, Shein N, Fuerst D, et al. Peripheral WBC Count and Serum Prolactin Level in Various Seizure Types and Nonepileptic Events. *Epilepsia*. 2001;42:1472-5.
16. Mülâyim S, Yıldırım G. Epileptik Nöbet ve Psödonöbetlerden Sonra Serum Prolaktin Düzeyleri. *Epilepsi*. 2008;14(3):176-80.
17. Moore PM, Baker GA, McDade G, et al. Epilepsy, pseudoseizures and perceived family characteristics: a controlled study. *Epilepsy Res*. 1994;18:75-83.

BÖLÜM 206

ÇOCUKLARDA PSİKOMOTOR GELİŞİMİN İZLENMESİ

Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK¹
Çetin OKUYAZ²

GİRİŞ

Büyüme ve gelişme intrauterin dönemde başlar ve ömür boyu sürer. Beyin, vücudun en karmaşık organıdır. Doğumda 350-400 gr ağırlığında olan beyin, büyümenin en hızlı olduğu ilk iki yıllık süreçte erişkin beyin ağırlığının %75'ine ulaşır. Beyin hücreleri arasındaki bağlantılar beynin çevreden aldığı uyarılara göre şekillenir. Büyüme ve gelişme çevresel ve genetik değişkenlerin karşılıklı etkileşimine bağlıdır. Çocukların temel gelişim alanları bilişsel, motor, dil, duygusal ve sosyal alanlardır. Tüm gelişim alanlarının çocuk okula başlamadan önce en az dört defa değerlendirilmesi önerilmektedir.¹ Özellikle 0-6 yaş grubunda değerlendirme amacıyla gelişimsel tarama ve değerlendirme testleri kullanılmaktadır. Anne-baba ya da hekim tarafından gözden kaçabilecek erken aşamadaki gerilikler bu testler sayesinde yakalanabilir ve erken müdahale sağlanabilir.

ÜLKEMİZDE YAYGIN OLARAK KULLANILAN GELİŞİM TESTLERİ

En sık kullanılan tarama testi Denver Gelişimsel Tarama Testidir (DGTT). Bu testin seçilme nedeni güvenilir ve geçerliliğinin oluşu, kolay

uygulanabilirliği ve testin 10-15 dk gibi kısa bir süre tamamlanmasıdır. DGTT çocuklarda ilk kez 1967 yılında Dodds ve Frankenburg tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde en son 2009 yılında Kalbiye Yalaz, Banu Anlar ve Birgül Bayoğlu tarafından gözden geçirilerek standardize edilmiştir.² Denver II 0-6 yaş arasındaki sağlıklı çocuklara uygulanan gelişimsel tarama testidir. Test uygulanacak olan çocuğun yaşı, yıl, ay, gün olacak şekilde hesaplanır ve yaşa uygun seçilen maddelerle test uygulanır. Seçilen maddelerin sonuçları geçer, kalır, olanak dışı ve reddetme şeklinde değerlendirilir. Maddelerin yorumlanması ise ileri, normal, uyarı, gecikme ve olanak dışı maddesi şeklinde puanlanarak yapılır. Test sonucuna karar verilirken, uyarı ve gecikme maddeleri göz önüne alınır. Uyarı ve gecikme maddelerinin sayısına göre test normal, şüpheli ya da anormal olarak sonuçlandırılır. DGTT ile gelişimsel gerilik tespit edilen çocuklar bir nörolog tarafından değerlendirilmelidir.

Bayley Bebek ve Küçük Çocuklar için Gelişim Ölçeği

Düzeltilmiş yaşı 0-42 ay arasında olan çocuklarda bilişsel, dil ve hareket alanlarında gelişimi değerlendirmek amacıyla uygulanır. Çocuklar-

¹ Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., m_lt_m82@hotmail.com

² Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., cetinokuyaz@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Swaiman KE. Neurological examination of the term and preterm infant. In: Principles and practice, 4th ed, Swaiman KE, Ashwal S, Ferriero DM, Mosby Elsevier, Philadelphia 2006.p.47.
2. Anlar B ve Yalaz K Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu El Kitabı 1996: Ankara: Meteksan Matbaası.
3. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2006.
4. Schonhaut L, Pérez M, Armijo I, Maturana A. Comparison between Ages & Stages Questionnaire and Bayley Scales, to predict cognitive delay in school age. Early Human Development. 2020; 141: 104933.
5. Bode MM, D'Eugenio DB, Mettelman BB, Gross SJ. Predictive Validity of the Bayley, Third Edition at 2 Years for Intelligence Quotient at 4 Years in Preterm Infants. In: J Dev Behav Pediatr. 2014; 35:570-5
6. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri. Düzeltilmiş 4. Basım Ankara: Rekmay, 2006.
7. Alpas B, Akçakın M. Vineland Uyum Davranış Ölçeği- Araştırma Formu'nun doğumdan 47 aylığa kadar olan Türk bebekleri için uyarlama, güvenirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikoloji Dergisi 2003;18:57-71.
8. Baykan S, Temel Z F, Ersoy Ö, Avcı N, Turla A. Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı'nın (GEÇDA) geliştirme süreci. Erken Çocukluk Gelişim ve Eğitimi Sempozyumu. Ankara. Kök Yayıncılık, 2002: 70-74.
9. Küçükler S, Kapçı E G, Uslu R İ. Erken Gelişim Evreleri El Kitabı. Ankara: Eğiten Kitap, 2015.
10. Bertan M, Haznedaroğlu D, Koln P ve ark. Ülkemizde erken çocukluk gelişimine ilişkin yapılan çalışmaların derlenmesi 2000-2007. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009;52:1-8.
11. Erol N, Şimşek Z. Okul Çağı Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçekleri El Kitabı. Ankara. Mentis Yayınlar, 2010.
12. Ringwalt, S. Developmental screening and assessment instruments with an emphasis on social and emotional development for young children ages birth through five. Chapel Hill: The University of North Carolina, FPG Child Development Institute, National Early Childhood Technical Assistance Center, 2008:4-11.
13. Capute AJ, Palmer FB, Shapiro BK, Wachtel RC, Ross A, Accordo PJ. Primitive reflex profile: a quantitation of primitive reflexes in infancy. Dev Med Child Neurol 1984; 26: 375-383.
14. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. Pediatrics 1979;64:225.
15. Zafeiriou DI. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. Pediatr Neurol 2004;31:1-8.
16. Susan F. The First Year. In: Kliegman RM, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edit:2011.
17. Lipkin PH, Macias MM, Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Promoting Optimal Development: Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders Through Developmental Surveillance and Screening, Pediatrics 2020; 145.
18. G HD, Ann W, A FP. Autistic spectrum disorders. In Swaiman's Pediatric Neurology Fifth Edit;2012:638-663.
19. S Baron-Cohen, S Wheelwright, A Cox, G Baird, T Charman, J Swettenham, A Drew, P Doehring. Early Identification of Autism by the Checklist for Autism in Toddlers (CHAT). J R Soc Med. 2000;93:521-5.
20. Blakemore SJ. The social brain in adolescence. Nat Rev Neurosci. 2008;9:267-77.
21. Casey BJ, Jones RM, Hare TA. The adolescent brain. Ann N Y Acad Sci. 2008;1124:111-26.

BÖLÜM 207

ÇOCUKLARDA MENTAL VE MOTOR GELİŞME

Yasemin TOPÇU¹

ÇOCUKLARDA MENTAL VE MOTOR GELİŞME

Mental-motor gelişim yapısal ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olarak çocuğun işlevlerinin değişmesi ve artmasıdır. Normal çocuklarda gelişme hep aynı sırayı izler. Ancak gelişimsel işlevlerin başarıldığı yaşlar arasında bazı bireysel farklılıklar görülebilir.¹ Normal sınırlar içinde kalan bu değişkenlik, genetik özelliklerden, sosyokültürel düzeyden, ayrıca çocuğun cinsiyeti, kişilik özellikleri, beslenme, aile tarafından yatırıldığı veya oturtulduğu pozisyon şekillerine kadar çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Çocuklar bazı gelişim dönemlerinde ve yaşlarda belli tür öğrenmelere karşı yüksek duyarlılık gösterirler. Bu dönemlere kritik gelişim dönemleri denir. Çocuklar bu dönemlerde çevre etkilerine karşı daha duyarlıdır. Aile ve öğretmenler, çocukların üst düzeyde gelişimlerini sağlamak için, bu kritik gelişim dönemlerinde, çocukların belirli uyarıları almaları için olanaklar hazırlamalıdır.^{1,2}

Gelişimin Ana İlkeleri

1. Gelişimin sınırları genetik olarak belirlenmiştir. Uygun çevre koşullarında birey genetik olarak belirlenen gelişim sınırları-

na ulaşabilir. Çevre koşulları uygun olmazsa, bireyin gelişimi etkilenebilir.

2. Gelişim bir süreçtir.
3. Bireyin gelişimi ve gelişim hızı farklı yaşlarda farklı özellik gösterir.
4. Gelişme yaşamın ilk yıllarında hızlıdır. Yaş ilerledikçe bu hız yavaşlar.
5. Gelişim basitten karmaşığa doğru bir yol izler. İlk yıllarda basit ve somut işlemleri yapabilen çocuk, yaş ilerledikçe soyut ve daha karmaşık işlemleri yapar duruma gelir.
6. Gelişim dinamiktir. Etkileşim ortamında birey hem çevresinden etkilenecek hem de çevresini etkileyerek gelişimini sürdürür.
7. Bireyin belli öğrenme görevleri vardır. Örneğin; kendi kendine karar vermeyi öğrenme, kendi sorumluluğunu taşımayı öğrenme, yaşamında karşılaştığı problemleri çözme gibi.
8. Bireyin öğrenme görevlerini gerçekleştirmesi, onun hazır bulunurluk düzeyi ile ilgilidir. Hazır bulunurluk, belli bir öğrenme faaliyetini gerçekleştirmek için gerekli ön koşul davranışların kazanılmış olması anlamına gelir.¹⁻³

¹ Doç. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., yasmintopcu35@gmail.com

Tablo 3. Gelişim Basamakları: 30 ay-5 yaş ^{4,5} (Devamı)

	Sosyal-Emosyonel	Dil ve Konuşma	Bilişsel	Motor
5 yaş	*Diğer çocuklarla oyun oynarken kurallara uyar veya sıraya girer *Şarkı söyler, dans eder *Evde basit işler yapar (örneğin, çorapları eşleştirmek veya yemekten sonra masayı toplamak)	*En az 2 olaylı duydukları veya uydurdukları bir hikâye anlatır (örneğin, bir ağaca sıkışmış bir kedi ve onu kurtaran bir itfaiyeci) *Okuduktan veya onlara anlattıktan sonra bir kitap veya hikâyeyle ilgili basit soruları yanıtlar *3'ten fazla karşılıklı cümle kullanarak bir konuşmayı devam ettirir *Basit tekerlemeleri kullanır	*10'a kadar sayar *İşaret ettiğinizde 1 ile 5 arasında bazı sayıları adlandırır *Zamanla ilgili kelimeler kullanır (örneğin dün, yarın, sabah, gece) *Adının bazı harflerini yazar *Onları işaret ettiğinizde bazı harfleri adlandırır	*Düğmeleri ilikleyebilir *Tek ayak üzerinde sıçrar

ANAHTAR NOKTALAR

Sistematik bir klinik yaklaşım, çocukların sosyal-duygusal, dil-iletişim, bilişsel, motor gelişim alanlarındaki yaşa özgü becerilerin gözlemlenerek veya aileye sorularak alınması gelişimsel süreçte ortaya çıkan problemlerin erken tespiti için esastır.

Gelişimsel süreçte ortaya çıkan sorunları bulunan çocukların tedavisine en iyi yanıt, erken çocukluk döneminde alınmaktadır.

Risk faktörlerinin artması nedeniyle, çocuklarda gelişimsel-davranışsal problemler için yapılacak surveyans çalışmaları, erken tanıyı artırarak, daha erken müdahaleyi mümkün kılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ülgen, G. (1997). Eğitim Psikolojisi. Alkım Yayınevi. İstanbul.
2. Campbell FA, Pungello EP, Miller-Johnson S, et al. The development of cognitive and academic abilities: growth curves from an early childhood educational experiment. Dev Psychol 2001; 37:231.
3. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010;49(10):980-9
4. Santrock, J.W. (2011). Child Development (13th Ed.). New Delhi: Mc Graw Hill.

5. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Saunders, UK/USA; 2017. p.767-79.
6. King TM, Rosenberg LA, Fuddy L, et al. Prevalence and early identification of language delays among at-risk three year olds. J Dev Behav Pediatr 2005; 26:293.
7. Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. Pediatrics 2014;134(3):e903-18
8. Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. Paediatr Child Health. 2018;23(6):403-419
9. Lipkin PH, Macias MM; Council On Children with Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Promoting Optimal Development: Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders Through Developmental Surveillance and Screening. Pediatrics. 2020;145(1):e20193449.
10. Guevara JP, Gerdes M, Localio R, Huang YV, Pinto-Martin J, Minkovitz CS, Hsu D, Kyriakou L, Baglivo S, Kavanagh J, Pati S. Effectiveness of developmental screening in an urban setting. Pediatrics. 2013;131(1):30-7
11. Hix-Small H, Marks K, Squires J, Nickel R. Impact of implementing developmental screening at 12 and 24 months in a pediatric practice. Pediatrics. 2007;120(2):381-9
12. Schonwald A, Huntington N, Chan E, Risko W, Bridgemohan C. Routine developmental screening implemented in urban primary care settings: more evidence of feasibility and effectiveness. Pediatrics. 2009;123(2):660-8
13. Anderson LM, Shinn C, Fullilove MT, Scrimshaw SC, Fielding JE, Normand J, Carande-Kulis VG; Task Force on Community Preventive Services. The effectiveness of early childhood development programs. A systematic review. Am J Prev Med. 2003;24(3 Suppl):32-46

BÖLÜM 208

ÇOCUK VE ERGENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE GELİŞİMSEL VE NÖROPSİKİYATRİK TESTLER

Nilfer ŞAHİN¹

Damla BALKAN ERDOĞAN²

GİRİŞ

Çocuk ve ergenlerin psikiyatrik değerlendirilmesi sırasında kullanılan gelişimsel testler ve nöropsikiyatrik testler çocuğun psikiyatrik değerlendirmesinin çok değerli bir parçasıdır. Testlerden elde edilen bilgiler öyküden, gözlem ve görüşmelerden elde edilen bilgilerle bütünleştirildiğinde çocuğun durumu hakkında çok kıymetli bir bakış açısı geliştirmeyi sağlar. Öykü ve gözlemle birlikte uygulanan testlerin bir arada değerlendirilmesi çeşitli etiyolojik faktörler arasındaki ilişkilerin aydınlatılmasında, ayırıcı tanı sürecinde ve müdahale sürecinde uygun girişimin seçilmesinde yardımcı olabilir. Bu bölümde çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesinde kullanılan gelişimsel testler ve nöropsikiyatrik testler ele alınacaktır.

GELİŞİM TESTLERİ

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Savaşır ve arkadaşları tarafından 1994 yılında, Türk çocuklarından veri toplanarak geliştirilmiş objektif bir gelişim değerlendirme aracıdır. Envanter geliştirilirken 0-6 yaş aralığında yer

alan 420 erkek, 440 kız çocuk ve bu çocukların anneleri ile görüşmeler gerçekleştirilmiştir. Ölçeğin geliştirilmesinde, ailelerin sosyo-ekonomik düzeylerinin çocukların bilişsel ve sosyal gelişimini etkileyebileceği göz önünde bulundurularak ölçeğin geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır.¹

Ölçeğin soruları genellikle annelere veya çocuğun gelişimini yakından takip eden ebeveynlere sorularak cevaplandırılabilir. Ölçekteki bazı sorular ise doğrudan çocuğa yaptırılarak çocuğun gelişimi hakkında bilgi sahibi olunabilir.

AGTE; ‘evet’, ‘hayır’ ya da ‘bilmiyorum’ şeklinde cevaplanan 154 soru bulunmaktadır. Dil-bilişsel gelişimi, ince motor gelişimi, kaba motor gelişimi, sosyal beceri-özbakım beceri gelişimi ve genel gelişimi ölçen 5 alt testten meydana gelmektedir. Basit sözel davranışları, karmaşık dil ifadelerini, dili anlama ve ifade etme yeteneklerini, basit problem çözme becerilerini, sayı ve zaman kavramlarını içeren 65 sorudan oluşan alt ölçek dil-bilişsel gelişimi değerlendirmek için kullanılır. Basit el-göz koordinasyon becerileri, karmaşık ince motor becerileri, görsel-motor becerileri sorgulayan 26 soruluk

¹ Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., nilfersahin@mu.edu.tr

² Uzm. Dr., Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, damlabalkan1991@gmail.com

(2003) tarafından bazı testler eklenerek genişletilmiştir.^{65,66} Batarya aracılığı ile ÖÖG'de görülen okuma bozukluğu, aritmetik bozukluğu, yazma bozukluğu değerlendirilmektedir. Bununla birlikte ÖÖG'de sıklıkla karşılaşılan sıralama becerilerindeki sorunları, sağ-sol ayırt etme sorunları, lateralizasyonla ilgili sorunları, ince motor becerileriyle ilgili sorunlar ve organizasyonla ilgili sorunlar da değerlendirilir. Matematik Testi, Okuma Testi, Görsel İştisel Sayı Dizileri Testi B Formu, Yazma Testi, Gesell Gelişim Figürleri Testi, Saat Çizme Testi, Harris Lateralleşme Testi, Head Sağ-Sol Ayırt Etme Testi, Rakamlarının Sırayla Yazılması, Alfabenin Sırasıyla ve Küçük Harflerle Yazılması, Aylar ve Günler ile Öncelik ve Sonralık İlişkileri'nin sorgulanması bataryada yer alan testler ve değerlendirmelerdir.

KAYNAKLAR

1. Savasir I, Sezgin N, Erol N. Handbook of Ankara developmental screening inventory. Ankara, Turkish Psychologists Association Publication. 1994.
2. Temel Z, Ersoy Ö, Avcı N, Turla A. Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı "GEÇDA". 2016.
3. Bayley N. Bayley scales of infant development: Manual. New York. 1993.
4. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics. 1992;89(1):91-7.
5. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland Adaptive Behavior Scales (Survey Form). Circle Pines, Minn: American Guidance Service, 1984.
6. Alpas B, Akçakın M. Vineland Uyum Davranış Ölçeği-Araştırma Formu'nun Doğumdan 47 Aylığa Kadar Olan Türk Bebekleri İçin Uyarlama, Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması. Türk Psikoloji Dergisi. 2003;18(52):57-71.
7. Squires J, Potter L, Bricker D. The ASQ user's guide for the Ages & Stages Questionnaires: A parent-completed, child-monitoring system: Paul H Brookes Publishing; 1995.
8. Kapci EG, Kucuker S, Uslu RI. How applicable are Ages and Stages Questionnaires for use with Turkish children? Topics in Early Childhood Special Education. 2010;30(3):176-88.
9. Squires J, Bricker D, Twombly E. Ages & stages questionnaires: Social-emotional: Paul H. Brookes Publishing Company Baltimore, MD; 2002.
10. Kucuker S, Kapci EG, Uslu RI. Evaluation of the Turkish version of the "Ages and Stages Questionnaires: Social-emotional" in identifying children with social-emotional problems. Infants & Young Children. 2011;24(2):207-20.
11. Dunn LM, Dunn LM. Peabody picture vocabulary test. 1965.
12. Katz J. A Turkish Peabody Picture Vocabulary Test. Hacettepe Bulletin of Social Sciences & Humanities. 1974.
13. Güven S, Topbaş S. Adaptation of the Test of Early Language Development-(TELD-3) into Turkish: Reliability and validity study. International Journal of Early Childhood Special Education. 2014;6(2):151-76.
14. Berument SK, Güven AG. Türkçe İfade Edici ve Alıcı Dil (TİFALDİ) Testi: I. alıcı dil kelime alt testi standardizasyon ve güvenilirlik geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2013;24(3):192-201.
15. Newcomer PL, Hammill DD. Told-p: 4: test of language development. Primary: Pro-Ed Austin; 2008.
16. Topbaş S, Güven O. Türkçe okulcağı dil gelişimi testi-todil. Test Bataryası. 2017.
17. Fenson L, Dale P, Reznick J, Thal D, Bates E, Hartung J, et al. The MacArthur Communicative Development Inventory (San Diego, CA: Singular). 1993.
18. Topbaş S, Sofu H, Maviş İ, Küntay Coptı A, Acarlar İ, Turan F, et al. Türkçede Erken Sözcük ve Dilbilgisi Gelişimini Ölçme ve Değerlendirme Çalışması Raporu Türkçe İletişim Gelişimi Envanteri Tige 1 Tige 2. 2011.
19. Ege P, Acarlar F, Turan F. Ankara Artikülasyon Testi (AAT). Ankara Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Projesi Yayını Ankara. 2004.
20. Topbas S. Türkçe Sesletim-Sesbilgisi Testi: Geçerlik-güvenilirlik ve standardizasyon çalışması. Türk Psikoloji Dergisi. 2006;21(58):39.
21. Alev G. Pragmatik Dil Becerileri Envanteri'nin Türkçe standardizasyon çalışması: Anadolu University (Turkey); 2015.
22. Canbulat T, Kırıkaş H. İlkokula hazır bulunuşluk ölçeği'nin geliştirilmesi: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Academia Eğitim Araştırmaları Dergisi. 2016;1(1):26-35.
23. Unutkan ÖP. Marmara ilköğretime hazır oluş ölçeğinin geliştirilmesi ve standardizasyonu: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2003.
24. Braden JP, Elliott SN. Stanford-Binet Intelligence Scales, Assessment Service Bulletin Number 2. 2003.
25. Umur F, Sümer C. Kent e. g. y. testi ile zekâ derecesinin çabuk tayini. 4. Ulusal Nöropsikiyatri Kongresi, Nöropsikiyatri Arşivi Ek sayısı, Ankara. 1968.
26. Toğrol B. RB cattell zeka testinin 2a ve 2b formları ile porteus labirenti zeka testinin 1300 Türk çocuğuna uygulanması. Psikoloji Çalışmaları. 1974;11:1-32.
27. Leiter R. The Leiter international performance scale. University Of Hawaii Bullet. 1936; 15(7), 4-33.
28. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. Archives of Clinical Neuropsychology. 1955.

29. Wechsler D, Kodama H. Wechsler intelligence scale for children: Psychological corporation New York; 1949.
30. Wechsler D. WISC-III: Wechsler intelligence scale for children: Manual. Psychological Corporation. 1991.
31. Wechsler D. WPPSI-R: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised: Psychological Corporation San Antonio; 1989.
32. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) uygulama kitapçığı. Türk Psikologlar Derneği, Ankara. 1995.
33. Oktem F, Erden G, Gencoz T, Sezgin N, Uluc S. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV) uygulama ve puanlama el kitabı Türkçe sürümü. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları/Pearson Assessments, 2016.
34. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. J Autism Dev Disord. 1999 Apr;29(2):129-41.
35. Köse S, Özbaran B, Yazgan Y, Bildik T, Erermiş S, Aydın C, et al. The Psychometric Properties of Turkish Version of Autism Spectrum Screening Questionnaire in Children aged 6-18 years. 6-18 Yaş Aralığındaki Çocuklarda Otizm Spektrum Tarama Ölçeği'nin Türkçe Uyarlamasının Psikometrik Özellikleri. Turk Psikiyatri Derg. 2017;28(4):268-277.
36. Baron-Cohen S, Allen J, Gillberg C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. Br J Psychiatry. 1992;161:839-843.
37. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord. 2001 Apr;31(2):131-44.
38. Yıkgeç A. A validity study of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) on a Turkish sample. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Boğaziçi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul. 2005.
39. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J Autism Dev Disord. 1980;10(1):91-103.
40. İncekaş Gassaloğlu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması [Validity and Reliability Analysis of Turkish Version of Childhood Autism Rating Scale]. Turk Psikiyatri Derg. 2016;27(4):266-274.
41. Irmak T, Sütçü S, Aydın A, Sorias O. An investigation of validity and reliability of Autism Behavior Checklist (ABC). Turk J Child Adolesc Ment Health. 2007;14:13-23.
42. Rutter M, Bailey A, Lord C. The Social Communication Questionnaire (SCQ), second printing, Western Psychological Services; 2007.
43. Avcil S, Baykara B, Baydur H, Münir KM, İnal Emiroğlu N. 4-18 Yaş Aralığındaki Otistik Bireylerde Sosyal İletişim Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması [The validity and reliability of the Social Communication Questionnaire- Turkish form in autistics aged 4-18 years]. Turk Psikiyatri Derg. 2015;26(1):56-64.
44. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2001; 7:92-98.
45. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. J Abnorm Child Psychol. 1978;6(2):221-236.
46. Dereboy C, Senol S, Sener S, Dereboy F. Conners Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliği [Validation of the Turkish versions of the short-form Conners' teacher and parent rating scales]. Turk Psikiyatri Derg. 2007;18(1):48-58.
47. Conners CK, Wells KC, Parker JD, Sitarenios G, Diamond JM, Powell JW. A new self-report scale for assessment of adolescent psychopathology: factor structure, reliability, validity, and diagnostic sensitivity. J Abnorm Child Psychol. 1997;25(6):487-497.
48. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E, et al. Conners-Wells Ergen Öz-Bildirim Ölçeği Uzun Formu: Türk Ergenlerde Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2011;14:71-85.
49. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Conners-Wells Ergen Öz-Bildirim Ölçeği Kısa'nın Türkiye uyarlama çalışması. Klinik Psikiyatri Dergisi 2012; 15; 208-217.
50. Dolgun G, Savaşır S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu Olan 8 – 12 Yaş Grubu Çocuklarda Yaşam Kalitesi Ölçeğinin (DE/HB – YKÖ) Geliştirilmesi. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi. 2005;7(1):39-52.
51. Berger I, Goldzweig G. Objective measures of attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. Isr Med Assoc J 2010;12:531-535.
52. Berger I, Slobodin O, Cassuto H. Usefulness and validity of continuous performance tests in the diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder children. Arch Clin Neuropsychol 2017;32:81-93.
53. Lacks PB, Newport K. A comparison of scoring systems and level of scorer experience on the Bender-Gestalt Test. J Pers Assess. 1980;44(4):351-357.
54. Somer O. Çocuklar İçin Gelişimsel Bender Gestalt Görsel- Motor Algılama Testi Üzerine Bir Çalışma Yüksek Lisans Tezi. Ege Üniversitesi, İzmir; 1988.
55. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlilik. Klinik Psikiyatri. 1999;2:75-88.
56. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded. Odessa, Fla Psychological Assessment Resources Inc 1993.

57. Karakas S. BILNOT bataryası el kitabı: Noropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları (Handbook of BILNOT Battery). Ankara: Dizayn Ofset, 2004.
58. Karakaş S, Yalın A. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B) Ankara: Medikomat; 1993.
59. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BILNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. Türk Nöroloji Dergisi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. İstanbul, Ufuk Mat; 1996.
60. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment. A clinical test. Arch Neurol. 1978;35(6):364-367.
61. Kurt M, Karakaş S. Sağ serebral hemisferin bilişsel işlevlerine duyarlı üç nöropsikolojik testin özellikleri ve aralarındaki ilişkiler. 3P Dergisi. 2000;8:251-265.
62. Weintraub S, Mesulam M-M. Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology, In: Principles of behavioral neurology. Mesulam M-M, editor. Philadelphia: F.A. Davis; 1985. p. 71-123.
63. Raven JC. Standardization of progressive matrices. Br J Med Psychol. 19, 137-170 (1938, 1941).
64. Karakaş S. Bilnot Battery El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Eryılmaz Publishing; 2006.
65. Korkmazlar Ü. 6-11 yaş ilkököl çocuklarında özel öğrenme bozukluğu ve tanı yöntemleri. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul; 1993.
66. Erden G, Kurdoğlu F, Uslu R. İlköğretim okullarına devam eden Türk çocuklarının sınıf düzeylerine göre okuma hızı ve yazım hataları normlarının geliştirilmesi. Türk Psikiyatri Dergisi. 2002;13(1): 5-13.

BÖLÜM 209

YAYGIN GELİŞME GERİLİĞİ

Ayten GÜLEÇ¹
Esra DEMİRCİ²
Mehmet CANPOLAT³

GİRİŞ

Gelişimsel bozuklukların çocukluk yaş grubunun yaklaşık %5-10'unu etkilediği düşünülmektedir. Yaygın gelişme geriliği (YGG) 5 yaşın altındaki çocuğun 'konuşma ve dil gelişimi', 'kaba veya ince motor gelişim', 'kişisel sosyal gelişim', 'bilişsel gelişim ve günlük yaşam aktiviteleri' alanlarından en az ikisinde anlamlı gerilik olarak tanımlanmaktadır. Belirgin/anlamlı gelişme geriliği ise yaşa göre beklenen performansın, standartize edilmiş bir test ile değerlendirildiğinde en az 2 standart sapmanın (SD) altında olması olarak tanımlanmaktadır.^{1,2,3}

Mental retardasyon(MR) (ya da Zihinsel yetersizlik (ZY)) ise 5 yaşından büyük bireyler için tanımlanmıştır: 18 yaşından önce başlayan, standardize edilmiş zekâ testlerinde yaşa göre ortalamasının en az 2 standart sapma (2 SD) altında olmak (IQ (intelligence quotient): <70)) olarak tanımlanabilir. Bu bireylerin kişisel bağımsızlık ve sosyal sorumluluk için gelişimsel ve sosyo-kültürel standartları karşılayamamaya sonuçlanan uyumsuz işlev eksiklikleri vardır. Devam eden destek olmadan, uyumsuz eksiklikler, ev, okul, iş ve toplum gibi çoklu or-

taamlarda iletişim, sosyal katılım ve bağımsız yaşam gibi günlük yaşamdaki bir veya daha fazla aktivitede işlevselliği sınırlar.⁴

Zihinsel yetersizlik prevalansı sosyoekonomik durum kötüleştikçe artar. Erkeklerde daha sıktır(E/K:3/2). Xe bağlı tek gen mutasyonları ve cinsiyet kromozomları arasındanki sayısal farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. YGG ve MR toplum sıklığı %2-3 olarak bildirilmiştir.5 yaşın altındaki gelişimsel gerilikler için YGG tanımlanırken 5 yaşından büyükler için motor mental retardasyon(MMR) tanımlanmıştır. Her YGG olan çocuk MMR olmayacaktır.^{1,5}

Zihinsel yetersizlik IQ 'ya göre 4 grupta değerlendirilir: Hafif, orta, ağır ve çok ağır. Tablo 1'de mental retardasyon evrelemesi verilmiştir.

YGG tanısı her zaman ileride MMR gelişeceği anlamına gelmez: Serebral palsi, konjenital musküler distrofi, otizm, çevresel yoksunluk vb olgularda bilişsel potansiyel normal olabilir ve zekâ testlerinde bulunan performans yaş ile uyumlu olabilir. Bu bölümde YGG ve tanısall yaklaşımı alınacaktır.²⁻⁹

Yaygın gelişme geriliğinin erken tanınması

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr.aytengulec@gmail.com

² Doç. Dr., Kayseri Erciyes Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., esra_z_d_r@hotmail.com

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

Tablo 14: Serebral palsi tedavi yaklaşımı^{1,49,51,53,54}

Fizyoterapi Fizyolojik hareket açıklığını sağlamakta Mevcut durumu korumak ve kas kitlesinde atrofiyi önlemek için	Spastisite tedavisi Medikal: Benzodiazepinler Baklofen Tizanidine Dantrolene Botulinum toksini İntratekal baklofen Gabapentin Cerrahi: Dorsal rizotomi	Distoni tedavisi Medikal: L-Dopa Trihexyphenidyl Baklofen Benzodiazepinler (Diazepam ve Klonazepam) Tetrabenazin (Kore gibi hiperkinetik hareket bozukluklarının tedavisinde etkin) Cerrahi: Derin beyin stimülasyonu /Pallidal stimülasyon
Ortopedik destek ve tedavi Skolyoz cerrahisi Kalça displazisi için protez Alçı ve ortez uygulamaları	Beslenme Malnütrisyon için beslenme düzenlenir. Nazogastrik (N/G) Perkütan Endoskopik Gastronomi (PEG) Gastroözefagial reflü (GÖR) tedavisi	Genel tıbbi tedavi Epilepsi: Antiepileptik Genel sağlık kontrolü Mental retardasyon: Özel eğitim İşitme –görme: Konuşma terapisi Psikiyatrik sorunlar DEHB, Saldırganlık ve dürtüsellik: Risperidon ve aripirazol Kaygı, kompulsif bozukluklar: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri Uyku problemleri: Melatonin kullanılabilir.

reflü ve aspirasyon riski artmıştır. Bu nedenle boy–kilo gelişim takibi ve nazogastrik ya da perkutan gastrotomi ile beslenme yönünden değerlendirilmeleri gerekebilir. Görme ve işitme kusuru sırayla %50-80/%10-15 olarak bildirilmiştir. Düzeltilebilir kusurlara müdahale edilmesi önemlidir. Davranış bozuklukları, uyku problemleri, idrar gayta kontinansı ile ilgili bozukluklar ve ortopedik problemleri (kalça çıkığı, skolyoz) sıktır. Örnek yaklaşım ve tedavi seçenekleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.^{1,49,51,53,54}

KAYNAKLAR

- Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Güler YK. (2010). Çocuk Nörolojisi (2. Baskı). Anıl Grup Matbaacılık, Ankara
- Alehan F. Yaygın Gelişme Geriliğine Yaklaşım: Tanı ve Tedavi. Yalaz K (Editör). Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. 3. Baskı, Ankara: Sözkesen Matbaacılık, Hipokrat Yayıncılık; 2021. P267-274.
- Sherr, E. H., & Shevell, M. I. (2012). Global developmental delay and mental retardation/intellectual disability. Pediatric neurology: principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 554-74.
- Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. Paediatr Child Health. 2018;23(6):403-419. doi:10.1093/pch/pxy093
- Öztek Z, Risk Faktörlerine Yaklaşım. Yalaz K (Editör). Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. 3. Baskı, Ankara: Sözkesen Matbaacılık, Hipokrat Yayıncılık; 2021. p.215-233.
- Yalaz K. Normal Mental Motor Gelişim: Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. 2.Baskı, Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2018. P:27-50
- Thomas, S. A., Cotton, W., Pan, X., & Ratliff-Schaub, K. (2012). Comparison of systematic developmental surveillance with standardized developmental screening in primary care. Clinical pediatrics, 51(2), 154-159.
- Gökben S, Serdaroğlu G, Polat M, Tosun A. Türkiye Milli Pediatri Derneği Ve Yandal Dernekleri İşbirliği İle Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları: Dil Gelişim Geriliği Aralık 2014(7). P: 13-17.
- Bayoğlu B.U. Çocukta gelişimin değerlendirilmesi ve izlemi. Yalaz K (Editör). Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. 2. Baskı, Ankara: Sözkesen Matbaacılık, Hipokrat Yayıncılık; 2018. P89-97.
- Açıkgöz D. Nöropsikolojik değerlendirme. Yalaz K (Editör). Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. 2. Baskı, Ankara: Sözkesen Matbaacılık, Hipokrat Yayıncılık; 2018. p:81-88

11. Pina JE, James GKJ. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach; Psychomotor Retardation and Regression. Saunders, Elsevier, Philadelphia, 8th ed. P:115-147
12. Pina JE, James GKJ. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach; Disorders of the Visual System. Saunders, Elsevier, Philadelphia, 8th ed. p: 313-325.
13. Pina JE, James GKJ. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach; Ataxia. Saunders, Elsevier, Philadelphia, 8th ed. p: 218-236
14. Pina JE, James GKJ. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach; The Hypotonic Infant Saunders, Elsevier, Philadelphia, 8th ed. p: 151-153
15. Fredrick DR. Vision Loss. Pediatric neurology: principles and practice. 2012. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, e: 82,84,85,87
16. Swaiman KF, Brown LW. Muscular Tone and Gait Disturbances. Pediatric neurology: principles and practice. 2012. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, e:64.
17. Rapin I, Sanmaneechai O. Hearing Impairment. Pediatric neurology: principles and practice. 2012. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, e: 93-97-102-105
18. Mennella JA. Taste and Smell. Pediatric neurology: principles and practice. 2012. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, e: 130,131
19. Sand, N., Silverstein, M., Glascoe, F. P., Gupta, V. B., Tonniges, T. P., & O'Connor, K. G. (2005). Pediatricians' reported practices regarding developmental screening: do guidelines work? Do they help?. Pediatrics, 116(1), 174-179.
20. Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel (2013). Motor delays: early identification and evaluation. Pediatrics 131: e2016-27
21. Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. Clin Med (Lond). 2017 Dec;17(6):558-561.
22. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society (2003). Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 60: 367-80.
23. Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S (2013). Neurodevelopmental disorders and genetic testing: current approaches and future advances. Ann Neurol 74: 164-70.,
24. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. (2000). Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 55: 468-79.
25. Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al.; Steering Committee on Quality Improvement and Management (2011). ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics 128: 1007-22.)
26. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al. (1997). Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet 72: 468-77.
27. Accardo J, Kammann H, Hoon AH Jr (2004) Neuroimaging in cerebral palsy (CP). J Pediatr 145(2 Suppl): S19-27.
28. Donald KA, Wedderburn CJ, Barnett W, Nhapi RT, Rehman AM, Stadler JAM, Hoffman N, Koen N, Zar HJ, Stein DJ. Risk and protective factors for child development: An observational South African birth cohort. PLoS Med. 2019 Sep;16(9):e1002920.
29. Swaiman KF. Neurologic examination of the term and preterm infant. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. Pediatric Neurology, 6th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier
30. Swaiman, K., Ashwal, S., Ferriero, D. M., & Ferriero, D. (2018). Swaiman's Pediatric Neurology Sixth Edition (sf. 883-890). Elsevier.
31. Hız Kurul S. (2007). Nörolojik Gelişme Geriliği Riski Olan Süt Çocuklarının Erken Belirlenmesinin Önemi ve Klinisyenin Rolü. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 21(3), 195-205.
32. Denver II Gelişimsel tarama testi "Türkiye standardizasyonu", Gelişimsel çocuk Nöroloji Derneği. Ankara 2010.
33. Wallace, I. F., Berkman, N. D., Watson, L. R., Coyne-Beasley, T., Wood, C. T., Cullen, K., & Lohr, K. N. (2015). Screening for speech and language delay in children 5 years old and younger: a systematic review. Pediatrics, 136(2), e448-e462.
34. Bloom P (2001) Precip of how children learn the meanings of words. Behav Brain Sci 24:1095-1103
35. Mithyantha R, Kneen R, McCann E, Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. Arch Dis Child. 2017;102(11):1071-1076. doi:10.1136/archdischild-2016-311271
36. Swaiman, K., Ashwal, S., Ferriero, D. M., & Ferriero, D. 2018. Swaiman's Pediatric Neurology Sixth Edition: Global Developmental Delay and Intellectual Disability (s. 413-417). Elsevier.
37. Swaiman, K., Ashwal, S., Ferriero, D. M., & Ferriero, D. 2018. Swaiman's Pediatric Neurology Sixth Edition: Neurodevelopmental Disabilities: Conceptual Framework (s. 418-423).
38. Edited by Alexis Arzimanoglou with Anne O'Hare, Michael Johnston and Robert Ouvrier Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood 4th Edition;2018. P.1363-1443.
39. Khan I, Leventhal BL. Developmental Delay. 2021 Aug 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32965902.

40. van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: The Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia. *Paediatr Child Health* 2014;19(9):469–71
41. Kraan CM, Hocking DR, Bradshaw JL, et al. (2013). Neurobehavioural evidence for the involvement of the FMR1 gene in female carriers of fragile X syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 37: 522–47.
42. Bishop DV, Jacobs PA, Lachlan K, et al. (2011). Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Arch Dis Child* 96: 954–9.
43. Monaghan KG, Lyon E, Spector EB (2013). ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 15: 575–86.
44. Lee NR, Wallace GL, Adeyemi EI, et al. (2012). Dosage effects of X and Y chromosomes on language and social functioning in children with supernumerary sex chromosome aneuploidies: implications for idiopathic language impairment and autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 53: 1072–81.
45. Vitrikas K, Savard D, Bucay M. Developmental Delay: When and How to Screen. *Am Fam Physician*. 2017 Jul 01;96(1):36–43.
46. Cameron F, Xu J, Jung J, Prasad C (2013). Array CGH analysis and developmental delay: a diagnostic tool for neurologists. *Can J Neurol Sci* 40: 777–82.
47. Kang JU, Koo SH (2012). Evolving applications of microarray technology in postnatal diagnosis (review). *Int J Mol Med* 30: 223–8.
48. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. (2013). Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 369: 1502–11.
49. Pina JE, James GKJ. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach; Paraplegia and Quadriplegia. Saunders, Elsevier, Philadelphia, 8th ed 268–270
50. National Newborn Screening and Global Resource Center website (<http://genes-r-us.uthscsa.edu/Accecced> May 20, 2021)
51. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Subcommittee of the Child Neurology Society Neurology. 2004;62:851–863
52. Strauss DJ, Shavelle RM, Anderson TW. Life expectancy of children with cerebral palsy. *Pediatric Neurology*. 1998;18:143–149.
53. Brunstrom JE, Bastian AJ, Wong M, et al. Motor benefit from levodopa in spastic quadriplegic cerebral palsy. *Annals of Neurology*. 2000;47:662–665.
54. Rabchevsky AG, Patel SP, Duale H. Gabapentin for spasticity and autonomic dysreflexia after severe spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011;49:99–105.

BÖLÜM 210

ZİHİNSEL YETERSİZLİK

Yunus Emre DÖNMEZ¹
Arzu ÇALIŞKAN DEMİR²
Özlem ÖZCAN³

TANIM

Zihinsel yetersizlik (ZY); gelişimsel dönemden itibaren kavramsal, sosyal ve pratik alanlarda hem zihinsel hem de uyumsal işlev eksikliklerini kapsayan bir bozukluktur.¹ Geçmişte “zeka geriliği (mental retardasyon)” olarak isimlendirilmiş olup bu terim yüksek düzeyde damgalanma ve ayrımcılığa neden olması nedeniyle günümüzde artık kullanılmamaktadır.² Zihinsel ve uyumsal işlevlerin odağında yer alan zeka tanım olarak yeni ve karmaşık durumlarla karşılaşıldığında geçmişte öğrenilenleri anımsama, yapıcı olarak bütünleştirip yeni çağrışımlar üretilebilme, sorun çözmede ve bilgi kazanımında kavramsal düşünebilme gibi becerileri içermektedir.³

ZY üç temel özelliğe dayalı olarak tanımlanır. Normalin altında zihinsel işlevler, uyumsal işlevsellikte eksiklikler ve 18 yaşından önce başlangıç.⁴ DSM-IV ve ICD-10 sınıflamalarında ZY, hem bilişsel yetenekler gibi daha soyut hem de günlük yaşama ilişkin sorun çözme becerileri gibi pratik yetileri kapsayacak biçimde tanımlanmıştır. ICD-10, zeka testlerinin kültürler arası geçerlilikleriyle ilgili sorunları dikkate alarak standart zeka testlerinin uygulan-

ması konusunda esnek bir tutum sergilerken DSM-IV’te ZY, bireysel olarak uygulanan zeka testinde zeka bölümünün (IQ) 70 ya da altında olması yanında, kişinin bağlı olduğu kültürel grupta yaşı için beklenen uyumsal davranış ölçütlerinde yetersizlik olmasıyla tanımlanmaktadır.^{5,6} Uyumsal davranışlar iletişim, kendine bakım, ev yaşamı, toplumsal/kişilerarası beceriler, toplumun sağladığı olanakları kullanma, kendi kendini yönetme, okul becerileri, iş, boş zamanlar, sağlık ve güvenlikle ilgili alanları kapsamaktadır.⁵

Standardize testler uygulanarak saptanan zeka yaşının, kronolojik yaşa oranı 100 ile çarpılarak zeka bölümü (IQ) puanı belirlenir. Bu değer temelinde ICD-10 ve DSM-IV’te ZY’nin düzeyi, bozukluğun şiddet derecesine göre oldukça benzer biçimde sınıflandırılmıştır. Uygun bir standartlaştırılmış psikometrik değerlendirilmeye dayalı olarak zeka bölümü (IQ) puanı 50-70 arasında olanlar hafif ZY, 35-49 arasında olanlar orta ZY, 20-34 arasında olanlar ağır ZY ve 20’den düşük olanlar çok ağır ZY olarak tanımlanmaktadır.⁴

2013 yılında kullanıma giren DSM-5’in ZY konusundaki yaklaşımı, birkaç değişiklikle de

¹ Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD., dryemredonmez@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD., arzu.demir@inonu.edu.tr

³ Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD., drozozlem@yahoo.com

diğinde Alzheimer hastalığının hemen hemen tüm yetişkinleri etkilediği bilinmektedir.³⁴

ZY'si olan bireyler davranışsal ve ruhsal sorunlar açısından yüksek risk altındadır ve bu sorunlar hem bireyin hem de ailenin kendi kendine yeterlilik ve bağımsızlık fırsatlarını ciddi şekilde sınırlayabilir.³⁵ Ancak bu davranışsal ve ruhsal sorunlar sıklıkla göz ardı edilmektedir. Ryan ve Sunada psikiyatrik değerlendirme için sevk edilen ZY'si olan kişilerin %75'inin teşhis edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş davranışsal ve ruhsal sorunlara sahip olduğunu bildirmiştir.²⁹ Psikiyatrik sorunlar kişisel ve sosyal yeterliliği ciddi şekilde sınırlasa da, genellikle bu popülasyonun ruh sağlığı ihtiyaçlarını ihmal etme veya görmezden gelme eğilimi vardır.²⁸ Genel popülasyonda psikopatolojinin değerlendirilmesi için birçok derecelendirme ölçeği ve kontrol listesi kullanılmaktayken, ZY'si olan kişilere özel değerlendirme araçları sınırlı kalmıştır. Bunun yanında ZY ile ilişkili tıbbi durumların (nöbetler, motor bozukluklar, duyuşal problemler) varlığı, kapsamlı ve doğru psikiyatrik tanı koymayı güçleştirmektedir.

Ruhsal sorunların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan psikoterapi ZY'si olan bireylerin bilişsel düzeylerinin yetersiz olması nedeniyle sınırlı fayda sağlamaktadır. Bununla birlikte bazı psikoterapi yaklaşımlarının özgüveni, duyguları ifade yeteneğini, bağımsızlığı geliştirdiği ve sosyal ilişkileri artırdığı, bilişsel terapilerin depresyon belirtilerini, gevşeme tekniklerinin kaygı belirtilerini azaltmaya yardımcı olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Davranışçı yöntemler, istenmeyen davranışların düzeltilmesinde ve istenen davranışların geliştirilmesinde en etkili tekniklerden birisi olarak ZY'si olan bireylerde oldukça olumlu sonuçlar vermektedir.

ZY'si olan bireylerin ruhsal ve davranışsal sorunlarına yönelik ilaç tedavileri konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Ruhsal ve davranışsal sorunun boyutuna ve ciddiyetine göre antipsikotikler, antikonvulsanlar, antidepresanlar, anksiyolitikler ve psikostimulanlar sıklıkla kullanılan psikofarmakolojik tedaviler arasında yer almaktadır.^{2,17} Psikofarmakolojik tedavilerin bu bireylerde oluşturduğu etkinlik genel topluma göre değişkenlik gösterebilmektedir. Benzer şekilde psikofarmakolojik tedavi sonrası oluşan yan etkilerde genel topluma göre farklılık gösterebilmekte zaman zaman daha fazla ve ciddi yan etkiler ile karşılaşmaktadır. Zeka geriliği olan bireylerde epilepsi riskinin daha yüksek olması, altta yatan tıbbi nedene göre bazı sistemik sorunların olabileceği, bazı ilaçların (benzodiyazepinler ve selektif serotonin geri alım inhibitörü) kontrolsüz davranışlara (disinhibisyon) yol açabileceği düşünülerek psikofarmakolojik tedavilerin kullanımında dikkatli olunması ve bu ilaçların daha düşük dozlarda başlanması önerilmektedir.^{2,17}

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 2013. p. 33-40.
2. Einfeld S, Emerson E. Intellectual Disability. In: Rutter M, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, Taylor E, Thapar A, editors. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. 5th ed. Blackwell Publishing; 2008. p. 820-40.
3. Sparrow S, Davis SM. Recent advances in the assessment of intelli gence and cognition. J Child Psychol Psychiatry. 2000;41:117-31.
4. Volkmar FR, Dykens EM, Hodapp RM. Intellectual Disability. In: Martin A, Bloch MH, Volkmar F, editors. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 1197-223.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2000.
6. World Health Organization. Multiaxial Classification of Child and Adolescent Psychiatric Disorders: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders in Children and Adolescents. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
7. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: A critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol. 1997;39:125-32.

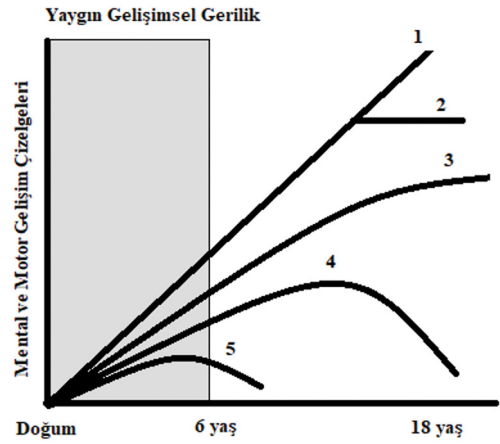
8. Anastasi A, Urbina S. *Psychological Testing*. New Jersey: Prentice Hall; 1997.
9. Modood T, Berthoud R, Lakey J, Nazroo J, Smith P, Virdee S, et al. *Ethnic minorities in Britain: Diversity and disadvantage*. London: Policy Studies Institute; 1997.
10. Fujiura GT, Yamaki K. Analysis of ethnic variations in developmental disability prevalence and household economic status. *Ment Retard*. 1997;35:286–94.
11. Leonard H, Petterson B, De Klerk N, Zubrick SR, Glasson E, Sanders R, et al. Association of sociodemographic characteristics of children with intellectual disability in Western Australia. *Soc Sci Med*. 2005;60:1499–513.
12. Hatton C, Emerson E. The relationship between life events and psychopathology amongst children with intellectual disabilities. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2004;17:109–17.
13. Emerson E, Graham H, Hatton C. Household income and health status in children and adolescents: Cross-sectional study. *Eur J Public Health*. 2006;16:354–60.
14. Durkin M. The epidemiology of developmental disabilities in low-income countries. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:206–11.
15. Luckasson R, Borthwick-Duffy S, Buntinx WHE, Coulter DL, Craig EM, Reeve A, et al. *Mental retardation: Definition, classification, and systems of support* (10th edn.). Washington, DC: American Association on Mental Retardation; 2002.
16. Luckasson R, Coulter DL, Polloway EA, Reiss S, Schalock RL, Snell ME, et al. *Mental retardation: Definition, classification, and systems of support* (9th edn.). Washington, DC: American Association on Mental Retardation; 1992.
17. Kılıç BG. Zeka Geriliği. İçinde: Aysev AS, Taner YI, editörler. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul: Golden Print; 2007. p. 269-76.
18. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet*. 1997;72:468–77.
19. Partington M, Mowat D, Einfeld S, Tonge B, Turner G. Genes on the X chromosome are important in undiagnosed mental retardation. *Am J Med Genet*. 2000;92:57–61.
20. Olness K. Effects on brain development leading to cognitive impairment: A worldwide epidemic. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24:120–30.
21. Pharoah PO, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet*. 1971;1:308–10.
22. Drotar D, Olness K, Wiznitzer M, Guay L, Marum L, Svilar G, et al. Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*. 1997;100:E5.
23. Anlar B, Erman H. Zihinsel Gelişim (Zeka) Gerilikleri. İçinde: Çetin FÇ, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivanlı B, Türkay T, Uslu R, Ünal F, editörler. *Çocuk ve Ergen Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2008. p. 187-98.
24. Hagerman RJ. *Neurodevelopmental disorders, diagnosis and treatment*. New York: Oxford University Press; 1999.
25. Einfeld SL, Tonge BJ, Rees VW. Longitudinal course of behavioral and emotional problems in Williams syndrome. *Am J Ment Retard*. 2001;106:73–81.
26. Holland A, Whittington J, Butler J. Prader-Willi and Angelman syndromes: From childhood to adult life. In: Howlin P, Udwin O, editors. *Outcomes in neurodevelopmental and genetic disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 220-40.
27. Einfeld SL, Tonge BJ, Parmenter T, Cray KM. A 15 year cohort study of psychopathology in young people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2004;48:304.
28. Einfeld SL, Tonge BJ. Population prevalence of psychopathology in children and adolescents with intellectual disability: II. Epidemiological findings. *J Intellect Disabil Res*. 1996;40:99-109.
29. Ryan R, Sunada K. Medical evaluation of persons with mental retardation referred for psychiatric assessment. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19:274-80.
30. Goulden KK, Shinnar S, Koller K, Katz M, Richardson SA. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia*. 1991;32:690-697.
31. Cohen WI, Nadal L, Madnick ME, editors. *Health care guidelines for individuals with Down syndrome*. New York: Wiley-Liss; 2002.
32. Roizen NJ. The early interventionist and the medical problems of the child with Down syndrome. *Infant Young Child*. 2003;16:88-95.
33. So SA, Urbano RC, Hodapp RM. Hospitalizations for infants and young children with Down Syndrome: evidence from person-records from a statewide administrative database. *J Intellect Disabil Res*. 2007; 51:1030-8.
34. Zigman WB, Silverman W, Wisniewski HM. Aging and Alzheimer's disease in Down syndrome: clinical and pathological changes. *Ment Retard Dev Dis Res*. 1996;2:73-9.
35. Szymanski LS, King BH, Goldberg B, et al. Diagnosis of Mental Disorders in People with Mental Retardation. In: Reiss S, Aman MG, editors. *Psychotropic Medications and Developmental Disabilities: The International Consensus Handbook*. Columbus, OH: Ohio State University Press; 1998. p. 3-17.

MENTAL VE MOTOR REGRESYON

Turgay ÇOKYAMAN¹

TANIM

Mental ve motor regresyon (MMR) çocukluk çağında büyümeyle beraber kazanılan bilişsel ve motor becerilerin geriye dönük olarak kaybedilmesini ifade eden bir tanımlamadır. Çocukluk çağı boyunca çok geniş bir yelpazede ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Ancak bu tanımda regresyon kelimesinin, örneğin kafa travması sonrası ortaya çıkan ilerleyici olmayan, durağan nörolojik sorunları kapsamadığını bilmek önemlidir.¹ Bazen de kas distrofilerinde olduğu gibi fokal ilerleyici nörolojik defisitlerin regresyon tanımına dahil edildikleri görülmektedir.² Ayrıca MMR'un yaygın gelişimsel gerilik ile seyir bakımından zıtlık oluşturduğuna da dikkat etmek gerekmektedir. Çünkü yaygın gelişimsel gerilikte akranlara göre devamlı bir şekilde mental ve motor geride kalma durumu söz konusudur.³ MMR'da ise kazanılmış becerilerde ilerleyici kayıp vardır. Yaygın gelişimsel geriliği olan çocuklar yaşitlarına göre mental ve motor gelişim basamaklarına beklenenden daha yavaş ulaşırlar.⁴ Vakaların çok az bir kısmında erişilen nörogelişimsel seviyede sabit kalılabileceği gibi çok büyük bir kısmında ise kısmi iyileşmeler görülmektedir (Şekil-1).



Şekil 1: 0-18 yaş arası olası mental ve motor gelişim çizelgeleri.

Mental ve motor regresyonun çok küçük yaşlarda da gelişebileceği ve dönemsel olarak yaygın gelişimsel gerilik ile kaçışabileceği görülmektedir.

1. Normal mental ve motor gelişim çizelgesi.
2. İlerleyici olmayan, durağan mental ve motor gelişim çizelgesi (travmatik, enfeksiyöz veya hematolojik nedenlerden dolayı oluşan nörolojik sekeller).
3. İlerleyici olmayan, durağan mental ve motor gelişim çizelgesi (serebral palside görülen yaşitlarından çoğunlukla geride kalan ancak kısmi düzeltilmeler gösteren mental ve motor gelişim çizelgesi)
4. Mental ve motor regresyon (büyük çocuk).
5. Mental ve motor regresyon (süt çocukluğu ve sonrası).

[Holland J, Brown R. Developmental regression: assessment and investigation. Paediatrics and Child Health. 2017; 27(6): 253-59.]'den modifiye edilmiştir.

¹ Doç. Dr., Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., durtugay@comu.edu.tr

Genetik analizlerin tanı koyma oranları gelişen teknolojilerle birlikte gittikçe artmaktadır. Son tanıya katkı düzeylerini arttırmak için tetkikler aşamalı ve akıllıca planlanmalıdır. Ancak spesifik tanı bulguları mevcutsa araştırma sürecini uzatmamak için spesifik genetik analizler öne çekilebilir. Genel yaklaşım olarak ilk aşamada karyotipleme ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılırken bunu moleküler sitogenetik analiz (dizi karşılaştırmalı genetik melezleştirme, aCGH) yöntemi takip etmektedir.⁴⁷

Tek gen analizlerine kıyasla tüm ekzom dizileme (WES) yöntemleri ile tanı konulabilirlik oranları daha da artmıştır. Çok yakın bir gelecekte genetik etiyolojik araştırmalar için MMR analiz panellerinin kullanılması olasıdır (Tablo 7).

MMR YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

MMR'un tespit edilmesi başta çocuk nörologları olmak üzere diğer klinisyenler için uyarıcı bir bulgudur. Çünkü altta yatan nörodejeneratif hastalığın teşhis edilmesi ve varsa bir an evvel tedavi seçeneklerinin gündeme alınması gerekmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar ciddi morbidite ve mortalite riskine sahiptirler. Prognoz ve sağ kalım oranları altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Küratif tedaviler çok az hastalık için söz konusudur ancak koruyucu ve destek tedavileriyle semptomların yatıştırılması ve hayat kalitesinin artırılması sağlanabilmektedir.

MMR yönetiminin semptomatik tedavi, palyatif bakım ve genetik danışmanlık olmak üzere üç ana hedefi vardır. Epilepsi, spastisite/distoni, kontraktürler, yutma ve beslenme zorlukları gibi sorunların tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Yapılabiliriyorsa çocuk için bir takip planı oluşturulmalı ve bu plan aile ve diğer konsültan bölümlerle paylaşılmalıdır.

MMR yönetiminde önemli bir konu da asemptomatik kardeşlerin tespit edilmesidir.

Etiyolojik nedene uygun tedavi seçeneğinin bulunduğu durumlarda asemptomatik kardeşlere spesifik tanı için gerekli testler yapılmalıdır. Genetik rehberlik antenatal tarama testlerini de kapsayacak şekilde verilmelidir.

Enzim replasman tedavileri birçok lizozomal hastalık için kullanılmaktadır. İlk enzim tedavisi 1991 yılında Gaucher hastalığı için geliştirilmiştir. Ancak günümüzde MPS tip I (Hurler, Hurler-Scheie ve Scheie sendromu) tip II, tip IVA ve tip VI için enzim replasman tedavileri yapılmaktadır. Ayrıca Fabry, Pompe ve Wolman hastalığı ve NCL tip 2 hastalıkları içinde enzim tedavileri uygulanmaktadır.⁴⁸

Kök hücre ve kemik iliği transplantasyonu asemptomatik bazı nörometabolik ve nörojenetik hastalıklarda gündeme gelmektedir. Gen tedavisi sıkça kullanılmamasına rağmen bir tedavi seçeneği olarak bazı hastalıklarda fazla gündeme gelmektedir. Başta DMD ve SMA olmak üzere X'e bağlı adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi ve Leberin herediter optik atrofisi için son dönemlerde gen tedavileri oldukça popülerdir.^{49,50}

KAYNAKLAR

1. Zhang D, Bedogni F, Boterberg S, et al. Towards a consensus on developmental regression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;107:3-5. doi:10.1016/j.neubio-rev.2019.08.014.
2. van Dommelen P, van Dijk O, de Wilde JA, Verkerk PH. Early developmental milestones in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(10):1198-1204. doi:10.1111/dmcn.14623.
3. Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health.* 2018;23(6):403-419. doi:10.1093/pch/pxy093.
4. Yalaz K. Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. Pelikan Yayıncılık, Ankara. 2015. Pp 157-168.
5. Verity C, Winstone AM, Stelitano L, Will R, Nicoll A. The epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. *Arch Dis Child.* 2010;95(5):361-364. doi:10.1136/adc.2009.173419.
6. Pierre G. Neurodegenerative disorders and metabolic disease. *Arch Dis Child.* 2013;98(8):618-624. doi:10.1136/archdischild-2012-302840.
7. Poletti V, Biffi A. Gene-Based Approaches to Inherited Neurometabolic Diseases. *Hum Gene Ther.*

- 2019;30(10):1222-1235. doi:10.1089/hum.2019.190.
8. van Karnebeek CD, Bowden K, Berry-Kravis E. Treatment of Neurogenetic Developmental Conditions: From 2016 into the Future. *Pediatr Neurol.* 2016;65:1-13. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.010
9. Picker JD, Walsh CA. New innovations: therapeutic opportunities for intellectual disabilities. *Annals of neurology.* 2013;74(3):382-90. <https://doi.org/10.1002/ana.24002>.
10. Khan I, Leventhal BL. Developmental Delay. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 19, 2020.
11. Jimenez-Gomez A, Standridge SM. A refined approach to evaluating global developmental delay for the international medical community. *Pediatr Neurol.* 2014;51(2):198-206. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.018.
12. Shevell M. Global developmental delay and mental retardation or intellectual disability: conceptualization, evaluation, and etiology. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(5):1071-xi. doi:10.1016/j.pcl.2008.07.010.
13. Pirozzi F, Nelson B, Mirzaa G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(4):267-282. doi:10.31887/DCNS.2018.20.4/gmirzaa.
14. Winden KD, Yuskaitis CJ, Poduri A. Megalencephaly and Macrocephaly. *Semin Neurol.* 2015;35(3):277-287. doi:10.1055/s-0035-1552622.
15. Karimzadeh P. Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. *Iran J Child Neurol.* 2015;9(1):1-16.
16. Al-Mosawi AJ. Clinical Genetics and Dysmorphology: Our Extraordinary Experiences. *SunKrist J Neonat Pediatr.* 2020;2(1):1009.
17. Jafari N, Golnik K, Shahriari M, Karimzadeh P, Jabbehdari S. Ophthalmologic Findings in Patients with Neuro-metabolic Disorders. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13(1):34-38. doi:10.4103/jovr.jovr_242_16.
18. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. (Eds.). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment.* Springer Science & Business Media. 2006. Pp 189-193.
19. Smith T, Ram D. Fifteen-minute consultation: A practical approach to developmental regression in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104(4):173-177. doi:10.1136/archdischild-2017-313792.
20. Holland J, Brown R. Developmental regression: assessment and investigation. *Paediatrics and Child Health.* 2017; 27(6): 253-59. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.01.013>.
21. Sreekantam S, Wassmer E, An approach to developmental regression, *Paediatrics and Child Health.* 2013;23(6):273-77.
22. Bellman M, Byrne O, Sege R. Developmental assessment of children. *BMJ.* 2013;346:e8687. Published 2013 Jan 15. doi:10.1136/bmj.e8687.
23. Trivisano M, Specchio N. What are the epileptic encephalopathies?. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(2):179-184. doi:10.1097/WCO.0000000000000793.
24. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304-316. doi:10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
25. Milh M, Cacciagli P, Ravix C, et al. Severe neonatal seizures: From molecular diagnosis to precision therapy?. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(3):171-173. doi:10.1016/j.neurol.2016.02.005.
26. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 2011;45(6):355-367. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.010.
27. Nordahl-Hansen A. Regression in autism is far more common than once thought. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;103:29-30. doi:10.1016/j.neubio-rev.2019.06.023.
28. Burkett JG, Ailani J. An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(6):33. Published 2018 May 2. doi:10.1007/s11910-018-0839-1.
29. Mayans L. Lead Poisoning in Children. *Am Fam Physician.* 2019;100(1):24-30.
30. Lee JE, Min KR, Kim SH, Kim AH, Kim ST. Analysis of Adverse Drug Reactions with Carbamazepine and Oxcarbazepine at a Tertiary Care Hospital. *Yonsei Med J.* 2020;61(10):875-879. doi:10.3349/ymj.2020.61.10.875.
31. Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(10):1139-1144. doi:10.1111/dmcn.14166.
32. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 18;4(1):36] [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers.* 2019 May 17;5(1):34]. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):27. Published 2018 Oct 1. doi:10.1038/s41572-018-0025-4.
33. McBride KL, Flanigan KM. Update in the Mucopolysaccharidoses. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100874. doi:10.1016/j.spen.2021.100874.
34. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014;32(3):751-ix. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.010.
35. Dozières-Puyravel B, Nasser H, Elmaleh-Bergès M, et al. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(4):528-530. doi:10.1111/dmcn.14346.
36. Jo DS, Cho DH. Peroxisomal dysfunction in neurodegenerative diseases. *Arch Pharm Res.* 2019;42(5):393-406. doi:10.1007/s12272-019-01131-2.
37. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(4):301-325. doi:10.31887/DCNS.2018.20.4/jmsaudubray.

38. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:293-305. doi:10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
39. Rangarh P, Kohli N. Neuroimaging findings in Menkes disease: a rare neurodegenerative disorder. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223858. Published 2018 May 22. doi:10.1136/bcr-2017-223858.
40. Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:101-119. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00010-0.
41. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):179-208. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.002.
42. Glasson EJ, Buckley N, Chen W, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Mental Health in Children With Neurogenetic Disorders Associated With Intellectual Disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(9):1036-1048. doi:10.1016/j.jaac.2020.01.006.
43. Gold WA, Krishnarajy R, Ellaway C, Christodoulou J. Rett Syndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(2):167-176. doi:10.1021/acscchemneuro.7b00346.
44. Swaiman KE, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NE, Finkel RS, Gropman AL et al. Swaiman's Pediatric Neurology E-Book: Principles and Practice. Elsevier Health Sciences. 2017. Pp e1029-1061.
45. Aydın K. Nörometabolik Hastalıklar, Olgularla Klinik ve Görüntüleme İpuçları. Medical Kitabevi. 2021. Pp 346-366.
46. Al Orf A, Waheed KB, Ali EM, et al. Inherited paediatric neurometabolic disorders, can brain magnetic resonance imaging predict?. *Neurosciences (Riyadh)*. 2020;25(5):392-398. doi:10.17712/nsj.2020.5.20200072.
47. Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Neurodevelopmental disorders and genetic testing: current approaches and future advances. *Ann Neurol*. 2013;74(2):164-170. doi:10.1002/ana.23950.
48. Li M. Enzyme Replacement Therapy: A Review and Its Role in Treating Lysosomal Storage Diseases. *Pediatr Ann*. 2018;47(5):e191-e197. doi:10.3928/19382359-20180424-01.
49. Choudhury SR, Hudry E, Maguire CA, Sena-Esteves M, Breakefield XO, Grandi P. Viral vectors for therapy of neurologic diseases. *Neuropharmacology*. 2017;120:63-80. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.02.013.
50. Mastrangelo M. Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview [published correction appears in *Acta Neurol Belg*. 2019 Aug 26;]. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(4):511-521. doi:10.1007/s13760-019-01160-0.

BÖLÜM 212

ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU

Arzu ÇALIŞKAN DEMİR¹
Özlem ÖZCAN²

TANIM

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) Ruhsal Bozuklukların Tanısal El Kitabı 5'te (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-5) yaşa, zihinsel gelişim düzeyine ve alınan eğitime rağmen akademik becerilerin beklenenin önemli derecede altında olması durumu olarak tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur.¹

ÖÖB okuma, yazma, aritmetik, dil gelişimi, sosyal iletişim, dinleme ve yürütücü işlevler gibi birçok alanı etkileyebilir. Çocukluk çağında sık görülen bir bozukluk olup akademik ve duygusal etkileri yetişkinlikte de devam edebilmektedir. Tanının konulabilmesi için; okuma (disleksi), yazılı anlatım (disgrafi) ve matematik (diskalkuli) bozukluklarının birlikte ya da ayrı bulunması, bunun da bireyin okul ve mesleki yaşamıyla ilgili günlük aktivitelerini ve başarısını olumsuz etkilemesi gerekmektedir.

Önceki literatür bilgileri gözden geçirildiğinde, bu alandaki terminolojinin karmaşa oluşturduğu görülmektedir. Farklı kaynaklarda bu hastalığın oluş nedenlerine ve farklı alt tiplerine bağlı olarak farklı terimler karşımıza çıkmaktadır. Özgül öğrenme güçlüğü ya da öz-

gül öğrenme bozukluğu yerine en sık görülen ve esasen okuma bozukluğunu tanımlayan disleksi terimi de bu bozukluğun tanımlanmasında sıkça kullanılmaktadır. “Öğrenme güçlüğü” eğitsel bir terim olarak kullanılırken “öğrenme bozukluğu” tıbbi bir tanılamayı ifade etmektedir. Bazı ülkelerde “öğrenme güçlüğü” ifadesi ile zihinsel gelişim geriliği, disleksi, fiziksel veya motor sorunlar, otizm spektrum bozukluğu veya sosyal, duygusal veya davranışsal zorluklar da dahil olmak üzere dil veya konuşma bozukluğu ile ilişkilendirilen özel eğitim ihtiyacı olan gruplar tanımlanmaktadır.

Farklı dönemlerde farklı isimler verilen bu bozukluk 1962'de ilk kez Kirk tarafından “Öğrenme Güçlüğü” kavramı ile ifade edilmiştir. Öğrenme bozuklukları kavramı DSM IV'te “Eksen 1” tanıları içinde, DSM IV-TR'de “Bebeklik, Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Tanı Alan Hastalıklar” kategorisinde yer almıştır. DSM 5'te “Nörogelişimsel Bozukluklar” kategorisinde yer almış, IQ performans arasındaki uyumsuzluk ölçütü kaldırılmış, kişinin akademik becerisinin kronolojik yaşından beklenenin önemli ölçüde ve ölçülebilir miktarda altında kalması ölçütü eklenmiştir. Disleksi (okuma bozukluğu ile giden), diskalkuli (ma-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD., arz-36@hotmail.com

² Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri AD., drozozlem@yahoo.com

ÖÖB belirtileri ya da izleri yaşam boyu sürebilmektedir. Ancak erken dönemde müdahale prognoz üzerine olumlu katkı sağladığından, öğrenme bozukluğu açısından riskli çocukların en erken dönemde belirlenerek dikkatle izlenmesi önem arzeder.

Sonuç olarak ÖÖB etiolojisinde genetik yatkınlık, gelişimsel ve bilişsel faktörler, konuşma dili, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum gibi çevresel etmenleri de içeren multifaktöriyel bir bozukluktur. Diğer komorbid durumların ÖÖB'na eşlik etmesi, daha ağır semptomlarla karşımıza gelebilir. Erişkinlerdeki gidişle ilgili bilgiler sınırlı olmasına karşın, bu çocukların okul ve aile tarafından erken tanınması, bir çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından değerlendirilmesi ve tanı alması, uygun eğitim programının oluşturulması bireye ve topluma önemli ölçüde katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 2013
2. Dandache S, Wouters J, Ghesquière P. Development of reading and phonological skills of children at family risk for dyslexia: a longitudinal analysis from kindergarten to sixth grade, Dyslexia. 2014;20:305-29.
3. Gökten ES, Duman NS. Şemsiye Bir Bozukluk: Özgül Öğrenme Bozukluğu. Turk J Child Adolesc Ment Health. 2020;27(3):126-33.
4. Karaman D, Kara, K, Durukan İ. Özgül Öğrenme Bozukluğu. Anatolian Journal of Clinical Investigation, 2012;6(4).
5. Francks C, MacPhie IL, Monaco AP. The genetic basis of dyslexia. Lancet Neurol. 2002;1:483-90.
6. Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Barbaresi WJ. The forgotten learning disability: epidemiology of written-language disorder in a population-based birth cohort (1976-1982), Rochester, Minnesota, Pediatrics. 2009;123:1306-13.
7. Kılıç BG. Özgül Öğrenme Bozukluğu. Pekcanlar A vd., editörler. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2020. p. 87-95.
8. Şahin B. Özgül öğrenme bozukluğunda ayırıcı tanı. Görker I, editör. Özgül Öğrenme Bozukluğu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.40-5.
9. Aykutlu HC. Özgül öğrenme bozukluğunda etiyolojik değerlendirme ve risk faktörleri. Görker I, editör. Özgül Öğrenme Bozukluğu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.14-24.
10. Eckert MA, Leonard CM, Richards TL, Aylward EH, Thomson J, Berninger VW. Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. Brain. 2003;126(pt 2):482-94.
11. Frye RE, Liederman j, Hasan Km, Lincoln A, malmberg B, mcLean j, 3rd, et al. Diffusion tensor quantification of the relations between microstructural and macrostructural indices of white matter and reading. Hum Brain mapp. 2011;32(8):1220-35.
12. Snowling MJ, Muter V, Carroll J. Children at family risk of dyslexia: a follow-up in early adolescence, J Child Psychol Psychiatr. 2007;48:609-18.
13. Demir AC. Özgül Öğrenme Bozukluğu. Özcan ÖÖ, editör. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. 2. Baskı, Malatya: İnönü Üniversitesi Yayınevi; 2019. p.63-68.
14. Bozatl L. Özgül öğrenme bozukluğunda tanımlama ve klinik özellikler. Görker I, editör. Özgül Öğrenme Bozukluğu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-6.
15. Keulers EH, Hendriksen JG, Feron FJ, Wassenberg R, Wuisman-Frerker MG, Jolles J, & Vles JS. Methylphenidate improves reading performance in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid dyslexia: An unblinded clinical trial. Eur J Paediatr Neurol. 2007;11(1), 21-28.
16. Shaywitz SE. Overcoming dyslexia: A new and complete science-based program for reading problems at any level. Knopf, 2003.

BÖLÜM 213

TİK BOZUKLUKLARI VE PANS

Yusuf ÖZTÜRK¹
Fatma HANCI²
Mehmet CANPOLAT³

TİK BOZUKLUKLARI

Giriş

Tikler vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilen, ani, hızlı, tekrarlayan, basmakalıp, kısmen istemsiz olabilen kas kontraksiyonlarıdır.¹ Tik bozuklukları çocuk ve ergenlerde yüksek oranlarda görülmektedir ancak yalnızca küçük bir kısmında anlamlı, ciddi bozulmalara neden olmaktadır.¹ Tik bozuklukları buzdagının görünen yüzü gibidir. Tik şikayetiyle kliniklere başvuran hastalarda konuşmayı durdurma güçlükleri, hiperaktivite, huzursuzluk, dürtüsellik ve saplantı/takıntı belirtileri eşlik etmektedir.^{1,2} Yapılan araştırmalar, tikleri olan çocuk ve ergenlere karşı olumsuz bir sosyal algının olduğunu göstermiştir.³ Ayrıca tikler, çocuk ve gençlerde yaşam kalitesini de önemli ölçüde düşürmektedir.⁴

Tik bozuklukları psikiyatrik tanı kılavuzlarında ilk defa Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 3. Baskısında (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-III-R) yer almıştır. DSM-III-R'de tik bozuklukları, “Gelip Geçici Tik Bozukluğu”, “Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozuklu-

ğu (KMVTB)”, “Tourette Sendromu (TS)” ve “Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu” olarak sınıflandırılmıştır.⁵ DSM-IV'de tik bozuklukları DSM-III-R'ye benzer bir şekilde sınıflanmış ancak yaş parametresi eklenmiş ve başlangıç yaşı 18 olarak belirtilmiştir. Bozukluğun toplumsal, mesleki ve diğer işlevsellik alanlarında önemli ölçüde bozulmaya yol açması gerekliliği ölçütü eklenmiştir. Ayrıca TS ve KMVTB için 3 aydan uzun tiklerin olmadığı bir dönemin olması gerekliliği belirtilmiştir.⁶ 2013 yılında yayımlanan DSM-V ile tik bozuklukları “motor bozukluklar” olarak “nöro gelişimsel bozukluklar” içinde sınıflandırılmış olup gelip geçici tik bozukluğu yerine geçici (provisional) tik bozukluğu olarak değiştirilmiş, işlev bozukluğu kriteri kaldırılmış ve DSM- IV'de belirtilen 3 ay tik olmadan geçen süre kriteri kaldırılmıştır. (Tablo 1)²

Tarihçe

Tik bozukluklarının tanımlanmasında karşımıza Fransız nörolog Georges Gilles de la Tourette çıkmaktadır. Ancak tik bozukluklarının tarihçesi çok öncesine dayanmaktadır.⁷ 15. yy sonlarında Dominik'te papaz olarak yaşamakta olan Jacob Sprenger ve Heinrich Kramer

¹ Doç. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı AD., yusuf26es@hotmail.com

² Uzm. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

KAYNAKLAR

- Bloch MH and Leckman JF. Tic and Motor Disorders: In Martin A, Bloch MH, Volkmar FR editor (editor). *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry*. Baltimore: 2018 Wolters Kluwer.
- Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-V-TR)*. Köroğlu E (Çeviri ed.). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.
- Boudjouk PJ, Woods DW, Miltenberger RG, Long ES. Negative peer evaluation in adolescents: effects of tic disorders and trichotillomania. *Child Fam Behav Ther*. 2000; 22:17-28.
- Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Calì P, Robertson MM, Rizzo R. Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2011;26:735-738.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder*. Third edition. Washington DC: APA, 1980
- Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR)*. Köroğlu E (Çeviri ed.). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007, 151-160
- Rickards H, Woolf I, Cavanna AE. "Trousseau's disease:" A description of the Gilles de la Tourette syndrome 12 years before 1885. *Mov Disord*. 2010;25(14):2285-9.
- Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. History of tic disorders and Gilles de la Tourette syndrome: part 5 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit, Barcelona, June 2000. *Mov Disord*. 2001;16(2):346-349.
- Lajonchere C, Nortz M, Finger S. Gilles de la Tourette and the discovery of Tourette syndrome. Includes a translation of his 1884 article. *Arch Neurol*. 1996;53(6):567-574.
- Chang SW, Piacentini J, Walkup JT. Behavioral treatment of Tourette syndrome: Past, present, and future. *Clin Psychol; Sci Pract*. 2007;14(3):268-73.
- Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, et al.: Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics*. 2002;110:331-6.
- Khalifa N, von Knorring AL. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(5):315-9.
- Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(5):330-8.
- Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):77-90.
- Towbin KE. *Tic Disorders*. Dulcan MK Editor, Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. Second edition. 2016. American Psychiatric Association publishing
- Leckman JF, King RA, Bloch MH. Clinical Features of Tourette Syndrome and Tic Disorders. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2014;3(4):372-379.
- Peterson BS, Leckman JF. The temporal dynamics of tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44(12):1337-1348.
- Modafferi S, Stornelli M, Chiarotti F, Cardona F, Bruni O. Sleep, anxiety and psychiatric symptoms in children with Tourette syndrome and tic disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(5):696-703.
- Conelea CA, Woods DW. The influence of contextual factors on tic expression in Tourette's syndrome: a review. *J Psychosom Res*. 2008;65(5):487-496.
- Metzger H, Wanderer S, Roessner V. *Tic disorders*. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. 2012.
- Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(12):1341-1359.
- Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1993;150(1):98-102.
- Park EG, Kim YH. Clinical features and neuropsychiatric comorbidities in pediatric patients with tic disorders: a retrospective chart review study from South Korea. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):14.
- Nestadt G, Addington A, Samuels J, et al. The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biol Psychiatry*. 2003;53(10):914-920.
- Leckman JF, Zhang H, Alsobrook JP, Pauls DL. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: toward quantitative phenotypes. *Am J Med Genet*. 2001;105(1):28-30
- Reese HE, Scahill L, Peterson AL, et al. The premonitory urge to tic: measurement, characteristics, and correlates in older adolescents and adults. *Behav Ther*. 2014;45(2):177-186.
- State MW. The genetics of Tourette disorder. *Curr Opin Genet Dev*. 2011;21(3):302-309.
- Felling RJ, Singer HS. Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci*. 2011;31(35):12387-12395.
- Karagiannidis I, Rizzo R, Tarnok Z, et al. Replication of association between a SLITRK1 haplotype and Tourette Syndrome in a large sample of families. *Mol Psychiatry*. 2012;17(7):665-668.
- Karagiannidis I, Dehning S, Sandor P, et al. Support of the histaminergic hypothesis in Tourette syndrome: association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families. *J Med Genet*. 2013;50(11):760-764.

31. Dietrich A, Fernandez TV, King RA, et al. The Tourette International Collaborative Genetics (TIC Genetics) study, finding the genes causing Tourette syndrome: objectives and methods. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(2):141-151.
32. Nambu A. Functional circuitry of the basal ganglia. In: Itakura T (ed) *DBS for neurological disorders*. Springer, New York, 2015; 1-11.
33. Leckman JF, Bloch MH, Smith ME, Larabi D, Hampson M. Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):237-247.
34. McNaught KS, Mink JW. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(12):667-676.
35. Rothenberger A, Roessner V. Functional neuroimaging investigations of motor networks in Tourette syndrome. *Behav Neurol*. 2013;27(1):47-55.
36. Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI, et al. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology*. 2003;61(3):310-315.
37. Wehmeyer L, Schüller T, Kiess J, et al. Target-Specific Effects of Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:769275.
38. Butler T, Stern E, Silbersweig D. Functional neuroimaging of Tourette syndrome: advances and future directions. *Adv Neurol*. 2006;99:115-129.
39. Leckman JF, Vaccarino FM, Kalanithi PS, Rothenberger A (2006) Annotation: tourette syndrome: a relentless drumbeat—driven by misguided brain oscillations. *J Child Psychol Psychiatry*. 47:537-550.
40. Singer HS. Tourette Syndrome. Editor: Martino D. Leckman JF. Oxford Univ. Press. 2013: 276-300.
41. Baldan LC, Williams KA, Gallezot JD, et al. Histidine decarboxylase deficiency causes tourette syndrome: parallel findings in humans and mice [published correction appears in *Neuron*. 2014 Jun 4;82(5):1186-7]. *Neuron*. 2014;81(1):77-90.
42. Wong DF, Brasić JR, Singer HS, et al. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(6):1239-1251.
43. Mahone EM, Puts NA, Edden RAE, Ryan M, Singer HS. GABA and glutamate in children with Tourette syndrome: A 1H MR spectroscopy study at 7T. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;273:46-53.
44. Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet*. 2002;360:1577-1596.
45. Martino D, Zis P, Buttiglione M. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res*. 2015;1617:126-143.
46. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(2):108-118.
47. Lin H, Williams KA, Katsoyich L, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(7):684-691.
48. Nicolson GL, Haier J. Role of chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative, neurobehavioral, psychiatric, autoimmune and fatiguing illnesses: Part 1. *Br J Med Pract*. 2009;2:20-28.
49. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*. 2008;65(5):461-472.
50. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). Prevalence of diagnosed Tourette. 2009.
51. Jankovic J, Gelineau-Kattner R, Davidson A. Tourette's syndrome in adults. *Mov Disord*. 2010;25(13):2171-2175.
52. Robertson MM. Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. A commentary. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(1):1-11.
53. Kurlan R, Como PG, Miller B, et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*. 2002;59(3):414-420.
54. Coffey BJ, Biederman J, Smoller JW, et al. Anxiety disorders and tic severity in juveniles with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(5):562-568.
55. Robertson MM, Williamson F, Eapen V. Depressive symptomatology in young people with Gilles de la Tourette Syndrome-- a comparison of self-report scales. *J Affect Disord*. 2006;91(2-3):265-268.
56. Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:123-153.
57. Lewin AB, Chang S, McCracken J, McQueen M, Piacentini J. Comparison of clinical features among youth with tic disorders, obsessive-compulsive disorder (OCD), and both conditions. *Psychiatry Res*. 2010;178(2):317-322.
58. Budman CL, Bruun RD, Park KS, Lesser M, Olson M. Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(10):1270-1276.
59. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(4):566-573.
60. Zaimoğlu S, Rodopman Arman A, Sabuncuoğlu O. Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği'nin güvenilirlik çalışması. 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, Ankara-Türkiye, 1995.
61. Martino D, Pringsheim TM, Cavanna AE, et al. Systematic review of severity scales and screening instruments for tics: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2017;32(3):467-473.

62. Yucelen AG, Rodopman-Arman A, Topcuoglu V, Yazgan MY, Fisek G. Interrater reliability and clinical efficacy of Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale in an outpatient setting. *Compr Psychiatry*. 2006;47(1):48-53.
63. Robertson MM, Cavanna AE. The Gilles de la Tourette syndrome: a principal component factor analytic study of a large pedigree. *Psychiatr Genet*. 2007;17(3):143-152.
64. Vermilion J, Augustine E, Adams HR, et al. Tic Disorders are Associated With Lower Child and Parent Quality of Life and Worse Family Functioning. *Pediatr Neurol*. 2020;105:48-54.
65. Müller-Vahl KR, Szejko N, Verdellen C, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;10.1007/s00787-021-01832-4.
66. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):896-906.
67. Yu L, Li Y, Zhang J, et al. The therapeutic effect of habit reversal training for Tourette syndrome: a meta-analysis of randomized control trials. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(11):1189-1196.
68. Steeves T, McKinlay BD, Gorman D, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry*. 2012;57(3):144-151.
69. Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord*. 2009;24(1):15-24.
70. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry*. 2012;57(3):133-143. doi: 10.1177 / 070674371205700302
71. Kurlan RM. Treatment of Tourette syndrome. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):161-165.
72. Robertson MM, Eapen V, Singer HS, et al. Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16097.
73. Mink JW, Walkup J, Frey KA, et al. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(11):1831-8.
74. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11(7):622-632.
75. Goodman WK, Storch EA, Geffken GR, Murphy TK. Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *J Child Neurol*. 2006;21(8):704-714.
76. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(2):79-93.
77. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(5):589-596.
78. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):884-893.
79. Roessner V, Eichele H, Stern JS, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021.(Ahead of print)
80. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1067-1074.
81. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD007990.
82. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):264-71.
83. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994;272(22):1788-
84. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* 2012;2:113.
85. Wilbur C, Bitnun A, Kronenberg S, Laxer RM, Levy DM, Logan WJ, Shouldice M, Yeh EA. PANDAS/PANS in childhood: Controversies and evidence. *Paediatr Child Health*. 2019 May;24(2):85-91.
86. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 2005;116(1):56-60.
87. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: A prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(2):108-18 e3.
88. Luo F, Leckman JF, Katsoyich L, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: Relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics* 2004;113(6):e578-85.
89. Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinf-

- lammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(3):220–8.
90. Parker-Athill EC, Ehrhart J, Tan J, Murphy TK. Cytokine correlations in youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25(1):86–92.
 91. Pranzatelli MR, Tate ED, Allison TJ. Case-control, exploratory study of cerebrospinal fluid chemokines/cytokines and lymphocyte subsets in childhood Tourette syndrome with positive streptococcal markers. *Cytokine* 2017;96:49–53.
 92. Church AJ, Cardoso F, Dale RC, Lees AJ, Thompson EJ, Giovannoni G. Antibasal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 2002;59(2):227–31.
 93. Pavone P, Bianchini R, Parano E, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004;30(2):107–10.
 94. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 2006;179(1–2):173–9.
 95. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2005;65(11):1701–7.
 96. Brilot F, Merheb V, Ding A, Murphy T, Dale RC. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. *Neurology* 2011;76(17):1508–13.
 97. Morris-Berry CM, Pollard M, Gao S, Thompson C, Singer HS; Tourette Syndrome Study Group. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: Single-point and longitudinal assessments. *J Neuroimmunol* 2013;264(1–2):106–13.
 98. Hesselmark E, Bejerot S. Biomarkers for diagnosis of pediatric acute neuropsychiatric syndrome (PANS) - sensitivity and specificity of the Cunningham panel. *J Neuroimmunol* 2017;312:31–7.
 99. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2018 Mar;86:51–65.
 100. Zibordi F, Zorzi G, Carecchio M, Nardocci N. CANS: Childhood acute neuropsychiatric syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 Mar;22(2):316–320.
 101. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham M, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, et al. 2015. Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:3–13.
 102. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. 2000. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1120–1126.
 103. Murphy TK, Storch EA, Turner A, Reid JM, Tan J, Lewin AB. 2010. Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol* 229:243–247.
 104. Chiarello F, Spitoni S, Hollander E, Matucci Cerinic M, Pallanti S. An expert opinion on PANDAS/PANS: highlights and controversies. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017 Jun;21(2):91–98.
 105. Waites KB, Balish ME, Atkinson TP. 2009. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol* 3:635–648.
 106. Murphy ML, Pichichero M. 2002. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:356–361.
 107. Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. 2005. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 57:788–792.
 108. Ercan TE, Ercan G, Sevrage B, Arpaozu M, Karasu G. 2008. *Mycoplasma pneumoniae* infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *J Child Neurol* 23:338–340.
 109. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes Hoberg M, Vindensky S, Chung DS, et al. 2005. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 433:73–77.
 110. Sayyah M, Boostani H, Pakseresht S, Malayeri A. 2011. A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 189:403–406.
 111. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. 2005. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 20:424–429.
 112. Demesh D, Virbalas JM, Bent JP. 2015. The role of tonsillectomy in the treatment of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS). *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 141:272–275.

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Sevgi ÖZMEN¹
Esra DEMİRCİ²

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), gelişimsel olarak çocukluk çağına başlayan, klinik görünümü farklı yaş gruplarına göre değişebilen, çocuğun gelişimsel düzeyine uyumsuz olan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize bir bozukluktur. Aile ve toplum açısından akademik, sosyal ve ekonomik ciddi bir yük oluşturan, etkileri yaşam boyu sürebilen, çocukluk çağıının en sık görülen nörolojik gelişimsel bozukluklarından biridir.¹ Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında DEHB prevalans sonuçlarının %0.2 ile %27 gibi geniş aralıkta ve değişen sıklıkta bulunduğu görülmüş, genel olarak DEHB'nin sıklığı okul çağı çocuklarında %3-10 olarak belirtilmiştir.² Araştırmalarda yer alan popülasyon ve metodoloji özellikleri, etnik ve kültürel farklılıklar ve kullanılan tanı kriterleri DEHB yaygınlığını etkilemekte iken, benzer değerlendirme araçları ile farklı ırk ve ülkelerde benzer prevalans sonuçları elde edilmiştir.³

TANI-SINIFLANDIRMA

DEHB tanısı klinik bir tanı olup, yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip hiçbir biyobelirteç

bulunmamakta, tanı çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından yapılan psikiyatrik muayene ve alınan detaylı öykü ile konulmaktadır. Tanısal değerlendirme; psikiyatrik görüşme, ayrıntılı gelişim öyküsü, aileden alınan bilgiler, psikometrik değerlendirme ve ayırıcı tanısal değerlendirmeyi içeren fiziksel değerlendirmeyi içerir. Öykü alınırken çocuk-ergen ve aile ile görüşmek, okul ve sosyal çevre gibi farklı kaynaklardan bilgi toplamak önemlidir. DEHB'ye yönelik üç ana semptom kümesi detaylı şekilde sorgulanmalı, lüzum halinde semptom şiddetini belirlemek, akademik ve zihinsel gelişimi değerlendirmek amaçlı ölçek ve testler kullanılmalıdır. Ayırıcı tanıda birçok hastalık olmakla birlikte alınan öykü ve yapılan fizik muayene sonuçlarında şüpheli ya da patolojik bir durum olmadığı sürece herhangi bir laboratuvar değerlendirmesi veya görüntüleme yöntemine DEHB tanısında ihtiyaç yoktur.

Dünya çapında en yaygın olarak kullanılan iki nozolojik sınıflandırma sistemi olan ICD-10 ve DSM-5 tanılama sistemleri teşhis amaçlı kullanılmaktadır. Bozukluk DSM-5'e göre DEHB ve ICD-10'a göre hiperkinetik bozukluk olarak adlandırılmaktadır.^{4,5} Mevcut bulgu ve belirtiler en az altı ay süre ile devam etmeli,

¹ Doç. Dr., Kayseri Erciyes Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, drsevgiozmen@gmail.com

² Doç. Dr., Kayseri Erciyes Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, esra_z_d_r@hotmail.com

etkin olarak kullanılmadığı 3-5 yaş arası çocuklar, ilaç tedavisine karşı direnç geliştiren aileler ya da ilaç tedavilerini tamamlamak amacı ile tercih edilmektedir. Bu bağlamda, hasta ve ailesini DEHB ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirmek, tedavinin ilk basamağını oluşturur.⁵⁴ Ebeveyn eğitim programları, ebeveynleri çocuklarının 'zor' veya DEHB ile ilgili davranışlarını (yani dikkatsizlik ve hiperaktivite-dürtüsellikleri) yönetecek tekniklerle donatmayı amaçlamaktadır. DEHB olan çocukların davranışları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmakla birlikte ebeveyn stresini de azaltmaktadır.⁵⁵ Okul öncesi ebeveyn eğitim programlarından, ebeveyn çocuk etkileşim terapisi, olumlu anne-babalık programı, inanılmaz yıllar programı örnek olarak verilebilir. Aynı zamanda okul dönemindeki çocuk ve aileleri için okula yönelik düzenlemeler önerilmektedir.

Son zamanlarda dikkat çekici tedaviler arasında yer alan elektro ensefalografik biofeedback: neurofeedback (NF), nörodavranışsal bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. EEG'de artmış teta ve/veya teta/beta dalga oranının düzeltilmesi üzerine kurulan tedavi yönteminde ilaç tedavisine yanıtızsız hastalarda ya da tedaviyi reddeden hastalarda kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Ancak konu ile ilgili çalışmalarda ciddi etik sorunlar olması ve yetersiz sayıda çalışma olması nedeniyle halihazırda NF'nin DEHB tedavisinde etkili olduğunu söylemek mümkün değildir. Aynı zamanda NF tedavisi sonucunda nöbet, tik ve anksiyete bulguları gibi yan etkiler olabileceği de akılda tutulmalıdır.⁵⁶ Aynı şekilde transkranial magnetik stimülasyon tedavisi konusunda da çalışmalar yetersiz olup; DEHB tedavisinde çocuk ve ergende onayı bulunmamaktadır.⁵⁷

Diyet ve eliminasyon tedavileri DEHB'de tamamlayıcı tedavi yöntemleri olarak aşırlmaya devam etmektedir. Yapılan birçok çalışma ile, DEHB'de kullanılan eliminasyon tedavilerinin çocuk ve aile üzerinde ciddi uyum

sorunlarına neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca mevcut çalışmalarda plasebo etkisi yeterince dışlanmadığı için eliminasyon tedavilerinin etkisiz olduğu vurgulanmıştır. Doymamış yağ asitleri ile gıda takviyesinin, DEHB'nin temel semptomları üzerinde istatistiksel olarak zayıf bir etkiye sahip olmakla beraber yan etki profilinin düşük, maliyetinin az olması nedeni ile tamamlayıcı olarak kullanılabileceği çalışmalarda vurgulanmıştır. Bununla birlikte çinko desteği, demir takviyeleri, magnezyum tedavileri, vitamin tedavilerinin etkinliği bulunmamış, eksiklik olması halinde takviye edilmesi önerilmiştir.⁵⁸ Fosfotidil serin ve L-karnitin ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup etkinlikleri konusunda umut vaat edici çalışmalar bulunmaktadır.⁵⁸ Fiziksel egzersiz ve meditasyon gibi müdahalelerin tedavide tamamlayıcı faydaları olabilir, ancak DEHB semptomlarının kısa ve uzun vadeli kontrolüne ilişkin kanıtlar azdır.⁵⁹

SONUÇ

DEHB heterojen bir bozukluk olup gündelik yaşantıda çocuk, aile ve toplum açısından ciddi işlev kayıplarına neden olabilen yaygın bir hastalıktır. DEHB ve komorbid bozuklukların tanınması, çocuk ve ergen psikiyatristlerine yönlendirilmesi toplum ruh sağlığı ve koruyucu hekimlik hizmetleri adına önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Soc Biol Psychiatry* 2005;57: 1215-1220.
2. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008;17: 245-60.
3. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr.* 2007;166: 117-123.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Association. 2013.

5. WHO: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO 1992.
6. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9: 490-499.
7. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardiç U, Yüce D, Karaçetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord j psychiatry*. 2019;73: 132-140.
8. Güler AS, Scahill L, Jeon S, Taşkın B, Dedeoğlu C, Ünal S, et al. Use of Multiple Informants to Identify Children at High Risk for ADHD in Turkish School-Age Children. *J Atten Disord*. 2017;21: 764-775.
9. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The world wide prevalence of ADHD: a systematic review and meta regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164: 942-948.
10. Sibley MH, Mitchell JT, Becker SP. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *The lancet Psychiatry* 2016;3: 1157-1165.
11. Zalsman G, Shilton T. Adult ADHD: A new disease? *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20: 70-76.
12. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19: 1.
13. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:1313-1323.
14. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol psychiatry*. 2019;24: 562-575.
15. Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res*. 2014;219: 10-24.
16. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126: 51-90.
17. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook Diagnosis and Treatment. Guilford Publications; 2014.
18. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley KJ. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54: 3-16.
19. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52: 464-470.
20. Skogli EW, Andersen PN, Hovik KT, Qie M. Development of hot and cold executive function in boys and girls with ADHD: a 2-year longitudinal study. *Child Neuropsychol*. 2014; 20:162-181.
21. Thapar A, Cooper M: Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2016; 387: 1240-1250.
22. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature reviews Neuroscience* 2002;3: 617-628.
23. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'dwyer L, Van Hulzen, K.J, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA psychiatry*. 2015;72: 490-499.
24. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2008;8: 51.
25. Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2018;59: 193-202.
26. Rubia K, Alegria A, Brinson H. Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert Rev Neurother*. 2014;14: 519-538.
27. Schecklmann M, Ehli AC, Plichta MM, Dresler T, Heine M, Boreatti-Hummer A, et al. Working memory and response inhibition as one integral phenotype of adult ADHD? A behavioral and imaging correlational investigation. *J Atten Disord*. 2013;17: 470-482.
28. Miniksar DY, Özcan ÖÖ. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi- Özel Konular*. 2015;1.
29. Ghuman JK, Ghuman HS. Pharmacologic intervention for attention-deficit hyperactivity disorder in preschoolers: is it justified? *Paediatric drugs* 2013;15:1-8.
30. Murray DW. Treatment of preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12: 374-381.
31. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for diagnosis and treatment. Third edition ed: The Guildford Press; 2006.
32. Rutter M, Bishop D, Pine D, et al. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. 5th ed. Oxford, UK 2008. 519-42 p.
33. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2010;2: 75-116.
34. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. 2017;17: 302.
35. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with atten-

- tion-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2015;7: 27-38.
36. Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warneke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2010;2: 267-289.
 37. Yüce M, Zoroglu SS, Ceylan MF, Kandemir H, Karabekiroglu K. Psychiatric comorbidity distribution and diversities in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: a study from Turkey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9: 1791-1799.
 38. Coşkun M, Kaya İ. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Özel Sayısı- Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Diğer Komorbid Durumlar. Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi- Özel Konular. 2015;1: 68-76.
 39. Daviss WB. A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18: 565-571.
 40. Şenol S. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları; 2008.
 41. Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: Links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12: 287-296.
 42. Murray DW. Treatment of preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(5): 374-381.
 43. Ardiç ÜA, Kutlu A, Durak S, Ercan ES. Nörogelişimsel Bozukluklar. Mukaddes NM, Ercan ES, editors. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
 44. Findling RL, Short EJ, Mc Namara NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46: 1445-1453.
 45. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum psychopharmacol.* 2004;19: 151-180.
 46. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46: 894-921.
 47. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42: 886-894.
 48. van Stralen JPM. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. *J Atten Disord.* 2020;24: 318-325.
 49. Ng QX. A Systematic Review of the Use of Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27: 112-116.
 50. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann pharmacother.* 2014;48: 209-225.
 51. Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol psychiatry.* 2004;55: 1031-1040.
 52. Görmez V. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Tedavi Yaklaşımları: İlaç Tedavileri. Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi- Özel Konular 2015;1: 77-86.
 53. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48: 484-500.
 54. Taner YI, Işık E. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu. Ankara 2009.
 55. Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;12: 1-71.
 56. Enriquez-Geppert S, Smit D, Pimenta MG, Arns M. Neurofeedback as a treatment intervention in ADHD: Current evidence and practice. *Current Psychiatry Rep.* 2019;21: 46.
 57. Memon A. M. Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment of Adolescent Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Narrative Review of Literature. *Innov Clin Neurosci.* 2021;18(1-3): 43-46.
 58. Cagigal C, Silva T, Jesus M, Silva C. Does Diet Affect the Symptoms of ADHD? *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(2);130-136.
 59. Duric NS, Assmus J, Gundersen D, Duric G, Elgen IB. Multimodal treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month follow-up. *Nord J Psychiatry.* 2017; 71: 386-394.

BÖLÜM 215

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Mehtap EROĞLU¹
Didem Behice ÖZTOP²

TANIM

Otizm; karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde yetersizlik, kısıtlı ilgi alanı, tekrarlayıcı ve basmakalıp hareketler (stereotipi) ile kendini gösteren, belirtilerin erken çocukluk döneminde başladığı ve etkilerinin yaşam boyu sürdüğü nörogelişimsel bir bozukluktur.¹ Otizme sahip çocukların tanı ve sınıflandırılmasında, Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD (International Classification of Diseases) ve Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterleri yaygın şekilde kullanılmakta ve kabul görmektedir.

DSM-IV'e göre otizm tanısı için, sosyal etkileşim alanı, iletişim becerileri alanı, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanı şeklinde kategorize edilmiş 3 alandaki toplam 12 belirtiden en az 6 belirtinin olması ve bu belirtilerin 3 yaşından önce başlaması gerekliliği vardır.² DSM-5 ile otizm spektrum bozukluğu belirtilerinin kümelendiği alanların sayısı, sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler alanı ve toplumsal etkileşim ve dil alanlarının birleştirildiği sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleri

alanı olarak üçten ikiye indirilmiştir. Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler alanına, duyuşal uyarılara karşı aşırı ya da yetersiz tepki gösterme ve duyuşal uyarılarla olağandışı biçimlerde ilgilenme ölçütü eklenmiştir.³ Sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleri alanındaki üç ölçütten üçünün, sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler alanındaki dört ölçütten en az ikisinin karşılanması gerekmektedir (Tablo 1).¹

Tablo 1: DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

Sosyal-İletişimsel Yetersizlikler
Toplumsal-duyuşal karşılık vermedeki yetersizlik
Sözel olmayan iletişimde yetersizlik
İlişki kurma ve sürdürmede yetersizlik
Sınırlı, Tekrarlayıcı İlgiler ve Davranışlar
Basmakalıp ve tekrarlayıcı motor hareketler
Aynılıkta ısrar, rutine sıkı bağlılık
Sınırlı ve sabitlenmiş ilgi alanı
Duyuşal olarak aşırı ya da az duyarlılık

¹ Uzm. Dr., Niğde EAH, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, mehtap.eroglu@hotmail.com

² Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., dboztop@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
2. DSM-IV-TR. A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association Washington, DC; 2000.
3. Wing L, Gould J, Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? *Research in developmental disabilities*. 2011;32(2):768-773.
4. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Vol 12: Deuticke; 1911.
5. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217-250.
6. Asperger H. Die "Autistischen Psychopathen". im Kindesalter, *Archives für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117, 67-136. Translated in U. Frith. Autism and Asperger's syndrome. 1994:39-92.
7. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992.
8. Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999;99(6):399-406.
9. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*. 2018;67(6):1.
10. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged US children: 2007 to 2011-2012. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2013.
11. Schieve LA, Rice C, Devine O, et al. Have secular changes in perinatal risk factors contributed to the recent autism prevalence increase? Development and application of a mathematical assessment model. *Annals of epidemiology*. 2011;21(12):930-945.
12. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *Jama*. 2014;311(17):1770-1777.
13. Grønberg TK, Schendel DE, Parner ET. Recurrence of autism spectrum disorders in full-and half-siblings and trends over time: a population-based cohort study. *JAMA pediatrics*. 2013;167(10):947-953.
14. Colvert E, Tick B, McEwen F, et al. Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA psychiatry*. 2015;72(5):415-423.
15. Talkowski ME, Minikel EV, Gusella JF. Autism spectrum disorder genetics: diverse genes with diverse clinical outcomes. *Harvard review of psychiatry*. 2014;22(2):65-75.
16. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(11):1095-1102.
17. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(9):551-563.
18. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nature medicine*. 2016;22(4):345-361.
19. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature genetics*. 2014;46(8):881-885.
20. Mazina V, Gerdtts J, Trinh S, et al. Epigenetics of autism-related impairment: copy number variation and maternal infection. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2015;36(2):61-67.
21. Volk HE, Kerin T, Lurmann F, Hertz-Picciotto I, McConnell R, Campbell DB. Brief Report: Autism Spectrum Disorder: Interaction of Air Pollution with the MET Receptor Tyrosine Kinase Gene. *Epidemiology*. 2014;44-47.
22. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;98(4):680-696.
23. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(3):271-292.
24. Zerbo O, Yoshida C, Gunderson EP, Dorward K, Croen LA. Interpregnancy interval and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2015;136(4):651-657.
25. Lyall K, Ashwood P, Van de Water J, Hertz-Picciotto I. Maternal immune-mediated conditions, autism spectrum disorders, and developmental delay. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(7):1546-1555.
26. Gentile S. Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? *Journal of affective disorders*. 2015;182:132-137.
27. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(6):637-643.
28. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama*. 2013;309(16):1696-1703.
29. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013;54(8):1462-1472.
30. Croen LA, Connors SL, Matevia M, Qian Y, Newschaffer C, Zimmerman AW. Prenatal exposure to

- β 2-adrenergic receptor agonists and risk of autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2011;3(4):307-315.
31. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Michael Y, Newschaffer CJ, Mortensen EL. In utero exposure to β -2-adrenergic receptor agonist drugs and risk for autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;137(2).
 32. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017;542(7641):348-351.
 33. Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DG. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *The Lancet Neurology*. 2015;14(11):1121-1134.
 34. Piven J, Arndt S, Bailey J, Havercamp S, Andreasen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *The American journal of psychiatry*. 1995.
 35. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35(4):530-536.
 36. Courchesne E, Karns C, Davis H, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001;57(2):245-254.
 37. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(12):1366-1376.
 38. Xiao Z, Qiu T, Ke X, et al. Autism spectrum disorder as early neurodevelopmental disorder: Evidence from the brain imaging abnormalities in 2-3 years old toddlers. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(7):1633-1640.
 39. Zwaigenbaum L, Young GS, Stone WL, et al. Early head growth in infants at risk of autism: a baby siblings research consortium study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(10):1053-1062.
 40. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta neuropathologica*. 2006;112(3):287.
 41. Ecker C, Suckling J, Deoni SC, et al. Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(2):195-209.
 42. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Current opinion in neurobiology*. 2007;17(1):103-111.
 43. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 1994;24(5):659-685.
 44. Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. The diagnostic interview for social and communication disorders: Background, inter-rater reliability and clinical use. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2002;43(3):307-325.
 45. Skuse D, Warrington R, Bishop D, et al. The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(5):548-558.
 46. Allen C, Silove N, Williams K, Hutchins P. Validity of the social communication questionnaire in assessing risk of autism in preschool children with developmental problems. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(7):1272-1278.
 47. Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1980;21(3):221-229.
 48. Lord C, Rutter M, Goode S, et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of autism and developmental disorders*. 1989;19(2):185-212.
 49. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of autism and developmental disorders*. 1980;10(1):91-103.
 50. Hergüner S, Özbaran B. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları. 2010;4.
 51. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2004;34(6):703-708.
 52. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Fein D, et al. Early screening of autism spectrum disorder: recommendations for practice and research. *Pediatrics*. 2015;136(Supplement 1):S41-S59.
 53. Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen C-MA, Dumont-Mathieu T, Fein D. Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014;133(1):37-45.
 54. Blenner S, Reddy A, Augustyn M. Diagnosis and management of autism in childhood. *BMJ*. 2011;343.
 55. Johnson CP. Recognition of autism before age 2 years. *Pediatrics in Review*. 2008;29(3):86.
 56. Baird G, Douglas HR, Murphy MS. Recognising and diagnosing autism in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343.
 57. Robertson CE, Baron-Cohen S. Sensory perception in autism. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(11):671.
 58. Sadiq FA, Slatore L, Skuse D, Law J, Gillberg C, Minnis H. Social use of language in children with reactive attachment disorder and autism spectrum disorders. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(5):267-276.

59. Rutter M, Andersen-Wood L, Beckett C, et al. Quasi-autistic patterns following severe early global privation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1999;40(4):537-549.
60. Skuse DH. DSM-5's conceptualization of autistic disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;4(51):344-346.
61. Bishop DV, Norbury CF. Exploring the borderlands of autistic disorder and specific language impairment: a study using standardised diagnostic instruments. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2002;43(7):917-929.
62. Baird G, Norbury CF. Social (pragmatic) communication disorders and autism spectrum disorder. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(8):745-751.
63. İşeri E, Taş Torun Y. Bebeklik Döneminde Önemli Bir Psikopatoloji: Otizm. 2018.
64. Thurm A, Farmer C, Salzmann E, Lord C, Bishop S. State of the field: differentiating intellectual disability from autism spectrum disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:526.
65. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957.
66. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997;99(4):560-566.
67. Bishop DV. Age of onset and outcome in 'acquired aphasia with convulsive disorder' (Landau-Kleffner syndrome). *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1985;27(6):705-712.
68. Minter M, Hobson RP, Bishop M. Congenital visual impairment and 'theory of mind'. *British Journal of Developmental Psychology*. 1998;16(2):183-196.
69. Hobson RP, Lee A, Brown R. Autism and congenital blindness. *Journal of autism and developmental disorders*. 1999;29(1):45-56.
70. Fraiberg S. Congenital sensory and motor deficits and ego formation. *Annual of Psychoanalysis*. 1977;5:169-194.
71. Absoud M, Parr JR, Salt A, Dale N. Developing a schedule to identify social communication difficulties and autism spectrum disorder in young children with visual impairment. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53(3):285-288.
72. Wrzesińska M, Kapias J, Nowakowska-Domagała K, Kocur J. Visual impairment and traits of autism in children. 2017.
73. Do B, Lynch P, Macris EM, et al. Systematic review and meta-analysis of the association of Autism Spectrum Disorder in visually or hearing impaired children. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2017;37(2):212-224.
74. Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain and Development*. 2007;29(5):257-272.
75. Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):320-327.
76. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biological psychiatry*. 2008;64(7):577-582.
77. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS one*. 2013;8(7):e67797.
78. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006;48(7):604-608.
79. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominisky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy & Behavior*. 2006;8(1):267-271.
80. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatric research*. 2009;65(6):599-606.
81. Eeg-Olofsson O, Petersén I, Selldén U. The Development of the Electroencephalogram in Normal Children from the Age of 1 Through 15 Years-Paroxysmal activity. *Neuropädiatrie*. 1971;2(04):375-404.
82. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2005;36(1):15-20.
83. Hughes R, Poon W-Y, Harvey AS. Limited role for routine EEG in the assessment of staring in children with autism spectrum disorder. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(1):30-33.
84. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2018;60(1):19-29.
85. Van Steensel FJ, Bögels SM, de Bruin EI. Psychiatric comorbidity in children with autism spectrum disorders: A comparison with children with ADHD. *Journal of child and family studies*. 2013;22(3):368-376.
86. Ming X, Brimacombe M, Wagner GC. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain and Development*. 2007;29(9):565-570.
87. Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child: care, health and development*. 2006;32(5):585-589.
88. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53(9):783-792.
89. Hsiao EY. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harvard review of psychiatry*. 2014;22(2):104-111.
90. Fernell E, Eriksson MA, Gillberg C. Early diagnosis

of autism and impact on prognosis: a narrative review. *Clinical epidemiology*. 2013;5:33.

91. Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, et al. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Research*. 2009;2(2):109-118.
92. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Choueiri R, et al. Early identification and interventions for autism spectrum disorder: executive summary. *Pediatrics*. 2015;136(Supplement 1):S1-S9.
93. Mukherjee SB. Autism spectrum disorders—diagnosis and management. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(4):307-314.
94. Schreibman L, Ingersoll B. Behavioral Interventions to Promote Learning in Individuals with Autism. 2005.
95. Kent JM, Kushner S, Ning X, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(8):1773-1783.
96. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-1540.
97. Lofthouse N, Hendren R, Hurt E, Arnold LE, Butter E. A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum disorders. *Autism research and treatment*. 2012;2012.
98. Gabriels RL, Pan Z, Dechant B, Agnew JA, Brim N, Mesibov G. Randomized controlled trial of therapeutic horseback riding in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;54(7):541-549.
99. Nye C, Brice A. Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(4).

BÖLÜM 216

NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLARIN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Hatice ALTUN¹

GİRİŞ

Nörogelişimsel bozukluklar, motor, sosyal, dil ve biliş dahil olmak üzere çeşitli gelişim alanlarında becerilerin kazanılmasında gecikme veya bozulma ile karakterize bir grup heterojen durumdur. Bu bozukluklar, erken gelişim evrelerinde beyin gelişimini ve işlevini etkileyen anormalliklerden kaynaklanır. Klinik olarak, bu bozukluklar doğumda veya erken çocuklukta, çoğunlukla ilkökul ve ergenlikten önce tespit edilir. Genellikle farklı şiddet derecesinde, çok sayıda motor, bilişsel, iletişim, duygu düzenleme bozukluğu, davranışsal ve sosyal eksikliklerle kendini gösterir. Bu nedenle ayrıntılı ve kapsamlı değerlendirme gerektirir. DSM-5'te yeni bir kategori olarak belirlenen nörogelişimsel bozukluklar içerisinde; Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), Zihinsel Yetersizlik, Özgül Öğrenme Bozuklukları, İletişim Bozuklukları, Motor Bozukluklar, Diğer Belirtilmiş Nörogelişimsel Bozukluklar ve Belirtilmemiş Nörogelişimsel Bozukluklar olmak üzere sekiz alt bölüm yer alır^{1,2}. Günümüzde bu bozuklukların tanı ve yönetiminde belirgin ilerlemeler söz konusudur. Bu bozuklukların yönetiminde güncel yaklaşımlar, çocukların

tıbbi bakımının yanı sıra eğitim, rehabilitasyon ve psikososyal desteklerine de odaklanır. Ayrıca bu yaklaşımlar çocukların, fiziksel yetersizliklerinin, duygusal ve davranışsal bozukluklarının, bilişsel bozukluklarının, iletişim güçlüklerinin ve psikososyal işlev bozukluklarının gözlemlenmesini ve ayrıntılı klinik değerlendirmesini birleştiren, iyi planlanmış ve kapsamlı yönetim stratejilerini içerir. Tedavide bireylerin ihtiyaçlarına cevap verecek şekilde uyarlanan, bireyselleştirilmiş nonfarmakolojik ve farmakolojik multimodal yöntemler uygulanır. Uygulanan tedavi programının çok yönlü olmasının yanı sıra genellikle diğer klinik disiplinlerle konsültasyon gerektiren komorbiditeler de sık olduğu için, bu çocuklara yönelik uzman bir klinisyen tarafından yönetilen çok disiplinli bir ekip ve entegre bir hizmet gereklidir. Ayrıca, bu bireylerde görülen sosyal damgalanmanın, rahatsızlığı olan birey ve ailesi üzerindeki olumsuz etkisine dikkat edilmesi önemlidir. Tedavi programının etkili ve başarılı olması için ailelerin, bakım verenlerin ve okulun aktif katılımı zorunludur. DEHB hariç, nörogelişimsel bozukluklarının temel (core) belirtileri üzerinde farmakolojik tedavilerin rolü sınırlıdır. Mevcut kullanılan farmakolojik

¹ Doç. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, drhaticaltun@gmail.com

uzman hekimler tarafından ayrıntılı bir şekilde yapılması son derece önemlidir. Farmakolojik tedavilerin bu bozukluklardaki etkinliklerini ve potansiyel yan etkilerini daha iyi anlamak için yaygın olarak kullanılan hem onaylanmış hem de etiket dışı tedavilere ilişkin daha büyük örneklemli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Al-Jadiri A, Al-Jadiry A-M. Neurodevelopmental Disorders and the Role of Pharmacotherapy: Review and Update. *Arab Journal of Psychiatry*. 2020;31(1).
2. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Young CA. AAP updates ADHD treatment guidelines. *Pharmacy Today*. 2019;25(12):22.
4. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
5. Canadian A. Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. Toronto, Ontario: CADDRA. 2018.
6. UK NGC. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2018.
7. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021;107940.
8. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(3):275-89.
9. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4).
10. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics*. 2020.
11. Vahdet G. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Psikofarmakolojik Tedavisi In: Aynur Pekcanlar Akay, Ercan ES, editors. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları*; 2018. p. 56-71
12. Mannem N, Mehta T, Nagarajan E, Yarasi NK, Bollu PC. ADHD and Its Therapeutics. *Current Developmental Disorders Reports*. 2021;1-9.
13. Razzak HA, Ghader N, Qureshi AA, Zafar M, Shaijan JF, Al Kuwari M. Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A systematic review of the literature. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2021;21(1):e12.
14. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clinical therapeutics*. 2008;30(5):942-57.
15. López FA, Leroux JR. Long-acting stimulants for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on extended-release formulations and the prodrug lisdexamfetamine dimesylate to address continuing clinical challenges. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2013;5(3):249-65.
16. Steingard R, Taskiran S, Connor DF, Markowitz JS, Stein MA. New formulations of stimulants: an update for clinicians. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2019;29(5):324-39.
17. Kaplan G, Newcorn JH. Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Clinics*. 2011;58(1):99-120.
18. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(9):477-92.
19. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(1):21-31.
20. Wilens TE, Spencer TJ. The stimulants revisited. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2000;9(3):573-603.
21. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC psychiatry*. 2013;13(1):1-24.
22. Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2013;9(8):1001-14.
23. Daughton JM, Kratochvil CJ. Review of ADHD pharmacotherapies: advantages, disadvantages, and clinical pearls. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009;48(3):240-8.
24. Blick SK, Keating GM. Lisdexamfetamine. *Pediatric Drugs*. 2007;9(2):129-35.
25. Clavenna A, Bonati M. Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(9):866-72.
26. Storebø OJ, Krogh HB, Ramstad E, Moreira-Maia CR, Holmskov M, Skoog M, et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in child-

- ren and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *Bmj*. 2015;351.
27. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. European ADHD: Guidelines group. practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-46.
 28. Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, Otero IH, Soutullo C, Yan B, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase IV, 2-year, open-label study in Europe. *CNS drugs*. 2017;31(7):625-38.
 29. Carucci S, Balia C, Gagliano A, Lampis A, Buitelaar JK, Danckaerts M, et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;120:509-25.
 30. Greenhill LL, Swanson JM, Hechtman L, Waxmonsky J, Arnold LE, Molina BS, et al. Trajectories of growth associated with long-term stimulant medication in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2020;59(8):978-89.
 31. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular effects of ADHD therapies: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(7):858-66.
 32. Cortese S. Psychosis during attention deficit-hyperactivity disorder treatment with stimulants. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1178-80.
 33. Moran LV, Ongur D, Hsu J, Castro VM, Perlis RH, Schneeweiss S. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(12):1128-38.
 34. MacKenzie LE, Abidi S, Fisher HL, Propger L, Bagnell A, Morash-Conway J, et al. Stimulant medication and psychotic symptoms in offspring of parents with mental illness. *Pediatrics*. 2016;137(1).
 35. Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Coughlin CG, Leckman JF, et al. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;54(9):728-36.
 36. Pidsosny IC, Virani A. Pediatric psychopharmacology update: Psychostimulants and tics—Past, present and future. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;15(2):84.
 37. Wiggs KK, Chang Z, Quinn PD, Hur K, Gibbons R, Dunn D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder medication and seizures. *Neurology*. 2018;90(13):e1104-e10.
 38. Chang Z, Ghirardi L, Quinn PD, Asherson P, D'Onofrio BM, Larsson H. Risks and benefits of attention-deficit/hyperactivity disorder medication on behavioral and neuropsychiatric outcomes: a qualitative review of pharmacoepidemiology studies using linked prescription databases. *Biological psychiatry*. 2019;86(5):335-43.
 39. Rheims S, Auvin S. Attention deficit/hyperactivity disorder and epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2021;34(2):219-25.
 40. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy & behavior*. 2010;18(3):229-37.
 41. Santos K, Palmi A, Radziuk AL, Rotert R, Bastos F, Booij L, et al. The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55(7):654-60.
 42. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699-711.
 43. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular psychiatry*. 2019;24(3):390-408.
 44. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one*. 2017;12(7):e0180355.
 45. Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2017;39(9):854-65.
 46. Joseph A, Ayyagari R, Xie M, Cai S, Xie J, Huss M, et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *European child & adolescent psychiatry*. 2017;26(8):875-97.
 47. Block SL, Kelsey D, Coury D, Lewis D, Quintana H, Sutton V, et al. Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clinical pediatrics*. 2009;48(7):723-33.
 48. Barton J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(suppl 1):i26-i9.
 49. Strattera® (atomoxetine hydrochloride) - Prescri-

- bing information. Retrieved October 29, 2020, from <http://pi.lilly.com/us/strattera-pi.pdf> [Internet]. 2020.
50. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(2):242-51.
 51. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2):174-87.
 52. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS drugs*. 2016;30(7):603-28.
 53. Cutler AJ, Mattingly GW, Jain R, O'Neal W. Current and future nonstimulants in the treatment of pediatric ADHD: monoamine reuptake inhibitors, receptor modulators, and multimodal agents. *CNS spectrums*. 2020;1-9.
 54. Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, Zhang S, Acharya N, Desai D, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(2):209-18.
 55. Bushe CJ, Savill NC. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009–2011: focus on clinical efficacy and safety. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(3):204-11.
 56. Bangs ME, Jin L, Zhang S, Desai D, Allen AJ, Read HA, et al. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug safety*. 2008;31(4):345-54.
 57. Nasser A, Gomeni R, Wang Z, Koshelev AR, Xie L, Adejo LW, et al. Population Pharmacokinetics of Viloxazine Extended-Release Capsules in Pediatric Subjects With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021.
 58. Lamb YN. Viloxazine: Pediatric First Approval. *Pediatric Drugs*. 2021;1-7.
 59. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51(1):74-85. e2.
 60. Mucci F, Carpita B, Pagni G, Della Vecchia A, Bjedov S, Pozza A, et al. Lifetime evolution of ADHD treatment. *Journal of Neural Transmission*. 2021;1-14.
 61. Newcorn JH, Huss M, Connor DF, Hervás A, Werner-Kiechle T, Robertson B. Efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2020;41(7):565-70.
 62. Bello NT. Clinical utility of guanfacine extended release in the treatment of ADHD in children and adolescents. *Patient preference and adherence*. 2015;9:877.
 63. Hervás A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(12):1861-72.
 64. Young JR, Yanagihara A, Dew R, Kollins SH. Pharmacotherapy for Preschool Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Current Status and Future Directions. *CNS drugs*. 2021;1-22.
 65. Thabrew H, Viswanathan A, Eggleston M, Moor S, Chinn D. Consensus or chaos: Survey of prescribing practices of New Zealand child and adolescent psychiatrists for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2020;74:101553.
 66. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2):237-57.
 67. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;32(1):3-29.
 68. Pastorino GMG, Operto FF, Coppola G. Pharmacotherapy in autism spectrum disorder: how, when and why. *BRAIN Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*. 2020;11(1Sup1):47-56.
 69. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet*. 2018;392(10146):508-20.
 70. Lamy M, Erickson CA. Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2018;48(10):250-64.
 71. Lamy M, Pedapati EV, Dominick KL, Wink LK, Erickson CA. Recent advances in the pharmacological management of behavioral disturbances associated with autism spectrum disorder in children and adolescents. *Pediatric Drugs*. 2020;1-11.
 72. Bowden N, Thabrew H, Kokaua J, Braund R. National prescribing rates and polypharmacy for children and young people in New Zealand with and without autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2020;78:101642.
 73. Hayes J, Ford T, Rafeeqe H, Russell G. Clinical practice guidelines for diagnosis of autism spectrum di-

- sorder in adults and children in the UK: a narrative review. *BMC psychiatry*. 2018;18(1):1-25.
74. Tanıdır C, Motavalli Mukaddes N. otizm spektrum bozuklukları. In: Akay Pekcanlar A EE, editor. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği; 2018. p. 126-49.
 75. Feroe AG, Uppal N, Gutiérrez-Sacristán A, Mousavi S, Greenspun P, Surati R, et al. Medication Use in the Management of Comorbidities Among Individuals With Autism Spectrum Disorder From a Large Nationwide Insurance Database. *JAMA pediatrics*. 2021.
 76. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *International review of psychiatry*. 2018;30(1):78-95.
 77. D'Alò GL, De Crescenzo F, Amato L, Cruciani F, Davoli M, Fulceri F, et al. Impact of antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Health and quality of life outcomes*. 2021;19(1):1-19.
 78. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: Results from the randomized BAART clinical trial. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39(6):626-35.
 79. Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, Turriziani L, Cucinotta F, Brogna C, et al. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review-Part I: The past and the present. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021;110326.
 80. Bartram LA, Lozano J, Coury DL. Aripiprazole for treating irritability associated with autism spectrum disorders. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2019;20(12):1421-7.
 81. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Child Psychiatry & Human Development*. 2017;48(5):796-806.
 82. Pistollato F, Forbes-Hernández TY, Iglesias RC, Ruiz R, Zabaleta ME, Cianciosi D, et al. Pharmacological, non-pharmacological and stem cell therapies for the management of autism spectrum disorders: A focus on human studies. *Pharmacological research*. 2020;152:104579.
 83. Hesapcioglu ST, Ceylan ME, Kasak M, Sen CP. Olanzapine, risperidone, and aripiprazole use in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2020;72:101520.
 84. Maneeton N, Maneeton B, Putthisri S, Woottikul P, Narkpongphun A, Srisurapanont M. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:1811.
 85. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(8):1773-83.
 86. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England journal of medicine*. 2002;347(5):314-21.
 87. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634-e41.
 88. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16(5):575-87.
 89. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(6):450-5.
 90. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis M-P, Ketelaars CE, Buitelaar JK, van Engeland H, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44(11):1137-44.
 91. Network RUoPPA. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(7):1361-9.
 92. Maneeton N, Maneeton B, Putthisri S, Suttajit S, Likhitsathian S, Srisurapanont M. Aripiprazole in acute treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:3063.
 93. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry & Human Development*. 2014;45(2):185-92.
 94. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 (6).
 95. Sochocky N, Milin R. Second Generation Antipsychotics in Asperger's Disorder and High Functioning Autism: A Systematic Review of the Literature and Effectiveness of Meta-Analysis. *Current clinical pharmacology*. 2013;8(4):370-9.
 96. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First-and second-generation antipsychotics in children and young adults: systematic review update. 2017.
 97. Autism P. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*.

- 2005;62(11):1266-74.
98. Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(10):2435-41.
 99. Schachter HM, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *Cmaj*. 2001;165(11):1475-88.
 100. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(10):1196-205.
 101. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, van der Gaag R-J, Escobar R, Schacht A, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51(7):733-41.
 102. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, van de Loo-Neus G, van der Gaag R-J, Hoekstra PJ. Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label extension study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(3):194-9.
 103. Ghanizadeh A. Atomoxetine for treating ADHD symptoms in autism: a systematic review. *Journal of attention disorders*. 2013;17(8):635-40.
 104. Patra S, Nebhinani N, Viswanathan A, Kirubakaran R. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism research*. 2019;12(4):542-52.
 105. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi S. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *The Journal of clinical psychiatry*. 1992.
 106. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1992.
 107. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(12):1197-206.
 108. Politte LC, Scahill L, Figueroa J, McCracken JT, King B, McDougle CJ. A randomized, placebo-controlled trial of extended-release guanfacine in children with autism spectrum disorder and ADHD symptoms: an analysis of secondary outcome measures. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(8):1772-8.
 109. Rodrigues R, Lai MC, Beswick A, Gorman DA, Anagnostou E, Szatmari P, et al. Practitioner Review: Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2021;62(6):680-700.
 110. Yu Y, Chaulagain A, Pedersen SA, Lydersen S, Leventhal BL, Szatmari P, et al. Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2020;20(1):1-11.
 111. Crowell JA, Spring L, Popivker Z, Mitrani P. 1.42 Benefits of Very Low Dose Fluoxetine in Children With Autism Spectrum Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017;56(10):S166.
 112. Reddihough DS, Marraffa C, Mouti A, O'Sullivan M, Lee KJ, Orsini F, et al. Effect of fluoxetine on obsessive-compulsive behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *Jama*. 2019;322(16):1561-9.
 113. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2001;11(3):267-77.
 114. Coskun M, Karakoc S, Kircelli F, Mukaddes NM. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of inappropriate sexual behaviors in individuals with autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(2):203-6.
 115. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarccone JR, Reese RM, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Valproate for Aggression in Youth with Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(4):682-92.
 116. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2006;9(2):209-13.
 117. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of autism and developmental disorders*. 2001;31(2):175-81.
 118. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 2006;21(6):363-7.
 119. Siegel M, Beresford CA, Bunker M, Verdi M, Vishnevsky D, Karlsson C, et al. Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014;24(7):399-402.
 120. Buckley AW, Hirtz D, Oskoui M, Armstrong MJ, Batra A, Bridgemohan C, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum

- disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94(9):392-404.
121. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, et al. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Current psychiatry reports*. 2017;19(6):34.
 122. Reynolds AM, Malow BA. Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatric Clinics*. 2011;58(3):685-98.
 123. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017;56(11):948-57. e4.
 124. Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, et al. Pediatric prolonged-release melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: impact on child behavior and caregiver's quality of life. *Journal of autism and developmental disorders*. 2019;49(8):3218-30.
 125. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkner J. Effectiveness of sleep-based interventions for children with autism spectrum disorder: a meta-synthesis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(5):555-78.
 126. Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders. *Handbook of clinical neurology*. 2019;165:123-53.
 127. Eapen V, Usherwood T. Tourette syndrome in children. *Australian Journal of General Practice*. 2021;50(3):120-5.
 128. Liu Z-S, Cui Y-H, Sun D, Lu Q, Jiang Y-W, Jiang L, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:774.
 129. Malik O, Hedderly T. Childhood tic disorders: diagnosis and management. *Paediatrics and Child Health*. 2018;28(10):445-53.
 130. Andr n P, Jakubovski E, Murphy TL, Woitecki K, Tarnok Z, Zimmerman-Brenner S, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part II: psychological interventions. *European child & adolescent psychiatry*. 2021:1-21.
 131. Szejko N, Robinson S, Hartmann A, Ganos C, Debes NM, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part I: assessment. *European child & adolescent psychiatry*. 2021:1-20.
 132. Martino D. Update on the treatment of tics in tourette syndrome and other chronic tic disorders. *Current Treatment Options in Neurology*. 2020;22(4):1-21.
 133. Andr n P, Wachtmeister V, Franz  J, Speiner C, Fernandez de la Cruz L, Andersson E, et al. Effectiveness of behaviour therapy for children and adolescents with tourette syndrome and chronic tic disorder in a naturalistic setting. *Child Psychiatry & Human Development*. 2021;52(4):739-50.
 134. Pringsheim T, Okun MS, M ller-Vahl K, Martino D, Jankovic J, Cavanna AE, et al. Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):896-906.
 135. Diné G, Sekmen E, Goker Z,   p E,  neri  . Tik bozuklu u tanılı çocuklarda farmakoterapi uygulamaları: Geriye d n k, kesitsel bir  alı ma. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2020;23(2).
 136. Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *European child & adolescent psychiatry*. 2021:1-17.
 137. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013;52(12):1341-59.
 138. Pringsheim T DA, Gorman D, et al. Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders: Pharmacotherapy. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2012;57(3):133-43.
 139. Jankovic J. Treatment of tics associated with Tourette syndrome. *Journal of Neural Transmission*. 2020:1-8.
 140. Cox JH, Cavanna AE. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021;21(4):381-91.
 141. Cothros N, Medina A, Pringsheim T. Current pharmacotherapy for tic disorders. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2020;21(5):567-80.
 142. Kenney CJ, Hunter CB, Mejia NI, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of Tourette syndrome. *Journal of Pediatric Neurology*. 2007;5(1):9-13.
 143. Billnitzer A, Jankovic J. Current management of tics and tourette syndrome: behavioral, pharmacologic, and surgical treatments. *Neurotherapeutics*. 2020:1-13.
 144. Yu L, Yan J, Wen F, Wang F, Liu J, Cui Y, et al. Revisiting the efficacy and tolerability of topiramate for Tic disorders: a meta-analysis. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2020;30(5):316-25.
 145. Fletcher J, Martino D, Pringsheim T. Novel pharmacological approaches for Tourette syndrome. *Current Developmental Disorders Reports*. 2020:1-7.
 146. Quezada J, Coffman KA. Current approaches and new developments in the pharmacological management of Tourette syndrome. *CNS drugs*. 2018;32(1):33-45.

ENTELEKTÜEL YETERSİZLİĞE GENETİK YAKLAŞIM

Burhan BALTA¹

GİRİŞ

Entelektüel yetersizlik (EY); entelektüel fonksiyonlar ve adaptif davranışlarda kısıtlılıkla karakterize nörogelişimsel bozukluktur. Bu yetersizlik 18 yaştan önce gelişir.¹ Günümüzde daha önce kullanılan mental retardasyon tabiri yerine entelektüel yetersizlik kullanılmaktadır. Entelektüel fonksiyonlar; zekâ, problem çözme becerisi, mantıksal akıl yürütme, dil ve öğrenme yeteneği gibi kabiliyetlerdir. Adaptif davranışlar ise iletişim kurmak, kendi kendine yetebilmek gibi günlük aktivitelerdir. EY prevalansı 1-3% arasındadır. Hayat boyu maliyeti ABD’de yaklaşık 1 milyon dolar olarak hesaplanmaktadır. Global gelişimsel gecikme ise; gelişim aşamalarının beklenen yaş aralığında gerçekleşmemesi ve gecikmesi olarak tanımlanır. Özellikle 5 yaşından önce kaba ve ince motor beceriler, konuşma, dil, bilişsel, kişisel-sosyal ve günlük yaşam aktiviteleri becerilerinden en az ikisinde gerileme tariflenir. Ancak pratik olarak IQ testi 70’den düşük ise bu hastalara EY denilebilir. Şiddeti hafif, ılımlı, ciddi, ve ağır olarak değişkenlik gösterir.

Gelişim geriliği multifaktöriyel bir etiyo-lojiye sahiptir. Çevresel faktörler arasında zararlı

kimyasal maruziyeti, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar ve UV maruziyetinin EY’ye neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında beslenme yetersizliği; kızamık, menenjit gibi çocukluk çağı enfeksiyonları, ciddi kafa travması da EY’ye neden olabilir. EY’ye neden olan etiyolojik faktörler çok geniş olmakla birlikte, hala %50’sinin nedeni bilinmemektedir. Bunlarında en muhtemel sebebinin genetik faktörler olduğu düşünülmektedir.²

FİZİK MUAYENE, AİLE HİKAYESİ VE LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların değerlendirilmesinde fizik, dismorfolojik ve nörolojik muayene hayati önemdedir. Antenatal dönemde ivf öyküsü, antikonvülzanlar gibi maternal ilaç alımı, maternal alkol alımı, maternal hastalıklar, antenatal ultrasonografi sonuçları, doğum hikayesi, prematurite, asfiksi, doğumdaki baş çevresi, boy, kilo değerleri, konjenital anomaliler, hipotoni ve sarılık not edilmelidir. Postnatal hikayede gelişimsel basamaklar, epilepsi, diğer nörolojik bozukluklar, işitme ve görme problemleri, davranışsal problemler, okul başarısı, yeme problemleri, uyuma paterni, bağırsak ve üriner sistem bozuklukları sorgulanmalıdır. Hasta

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, burhan.balta.md@gmail.com

KAYNAKLAR

- Schalock, RL. (2012) Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports. Eleventh Edition. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities
- Milani D, Ronzoni L, Esposito S. Genetic Advances in Intellectual Disability. *J Pediatr Genet*, 2015 Sep;4(3):125-7. doi: 10.1055/s-0035-1564438.
- Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellect Dev Disabil*. 2011 Apr;49(2):59-85. doi: 10.1352/1934-9556-49.2.59.
- Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):e903-18. doi: 10.1542/peds.2014-1839.
- Deciphering Developmental Disorders Study. <http://www.ddduk.org/>
- McRae JF, Clayton S, Fitzgerald TW. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*. 2017 Feb 23;542(7642):433-438. doi: 10.1038/nature21062.
- Fitzgerald TW, Gerety SS, Jones WD. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*. 2015 Mar 12;519(7542):223-8. doi: 10.1038/nature14135.
- Schirwani S, Wakeling E, Smith K. Expanding the molecular basis and phenotypic spectrum of ZDH-HC9-associated X-linked intellectual disability. *Am J Med Genet A*. 2018 May;176(5):1238-1244. doi: 10.1002/ajmg.a.38683.
- Bjornsson HT, Benjamin JS, Zhang L. Histone deacetylase inhibition rescues structural and functional brain deficits in a mouse model of Kabuki syndrome. *Sci Transl Med*. 2014 Oct 1;6(256):256ra135. doi: 10.1126/scitranslmed.3009278.
- Na ES, Morris MJ, Nelson ED. GABAA receptor antagonism ameliorates behavioral and synaptic impairments associated with MeCP2 overexpression. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jul;39(8):1946-54. doi: 10.1038/npp.2014.43.
- Morris CA. Williams Syndrome. 1999 Apr 9 [Updated 2017 Mar 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
- Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. 2011 Sep 1 [Updated 2021 Jul 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>
- Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos Syndrome. 2004 Dec 17 [Updated 2019 Aug 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/>
- Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2019 Aug 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>
- Crow YJ. Aicardi-Goutières Syndrome. 2005 Jun 29 [Updated 2016 Nov 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1475/>
- Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, et al. FMR1 Disorders. 1998 Jun 16 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>
- Kaur S, Christodoulou J. MECP2 Disorders. 2001 Oct 3 [Updated 2019 Sep 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1497/>
- Stevenson RE. Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome. 2000 Jun 19 [Updated 2020 May 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1449/>

BÖLÜM 218

UYKUNUN FİLOGENEZİ

Nezir ÖZGÜN¹

GİRİŞ

Uyku; vücut tarafından üretilen, beynin görece bir dinlenme durumunda olduğu ve dış uyaranlar ile uyarılma eşiğinin arttığı, ama iç uyaranlara tepki vermenin devam ettiği aktif bir bilinçsizlik durumudur. Uyku insanlarda, başta bilişsel olmak üzere hayati fonksiyonlar için temel bir ihtiyaçtır. Ama neden uyuduğumuz ve bu hayati fonksiyonlar için neden gerekli olduğu hala gizemini korumaktadır.^{1,2,3} Karşılaştırmalı filogenetik yaklaşım, uykunun nedeni ve işlevini anlamak için kullanılan yöntemlerden biridir.⁴ Filogeneze eski Yunanca ('Phylon' kabile, klan + 'Genetikós' köken, doğum) bir kelime olup, bir canlı türünün belli bir özelliğinin değişiklik geçirerek ortaya koyduğu evrimsel gelişimi veya bu özelliğin başka canlı türleri ile evrimsel ilişkisini inceler. Ontogeneze ise ('Ontos' olmak + 'Genesis' köken, doğuş), canlının, döllenmeyi takiben türe özgü yapı ve biçim alınca kadarki değişim ve gelişimini ifade eder. Uykunun filogenezi bu bölümde, ontolojisi, uyku fizyolojisi bölümünde anlatılacaktır.

CANLILARDA UYKU

Doğada omurgalı, omurgasız canlıların büyük çoğunluğu uyku veya uyku eşdeğeri olarak ka-

bul edilen bir hareketsizlik evresi sergiler. Su veya karada yaşayan artropodlar, nematodlar, yumuşakçalar ve helmintler de bile uyku veya uyku benzeri bir evrenin varlığı gösterilmiştir.^{4,5,6}

Peki evrimin amacı türün devamına yardımcı olan, yiyecek ve barınak arama, hayatta kalma, çiftleşme ve üreme becerisini arttırma gibi kazanç sağlayan işlevsel faaliyetler iken, tam aksine canlının av olma riskini arttırıp hayatta kalma becerisini azaltan ve gözle görülür bir kazanç sağlamayan uyku neden vardır? Eğer uyku gerekli olmasaydı, canlıların çoğu yaşamlarının önemli bir kısmını uykuda geçirmezdi. En azından bazı türlerde, evrimin temel kuralı olan doğal seleksiyon gereği uyku ortadan kaldırılırdı. Kaldırılmadığına göre, uykunun henüz bilinmeyen bazı fayda ve işlevleri doğurduğu risklerden ağır basmaktadır.^{7,8,9}

Filogeneze dayandırılan uyku çalışmaları, uykunun işlevini anlamak için alternatif bir yaklaşım sağlayabilir. Filogenetik bakış açısına göre, uyku canlılar evriminin erken döneminde ortaya çıkmıştır. İnsansı atalarımızın (homoni-dea) bilişsel evrimi, uyku ve rüyanın evrimleşmesi ile paralel seyretmiştir. Evrimsel olarak

¹ Doç. Dr., Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., nezirozgun@hotmail.com

Asya Fili	3.8	++++	
At	2.9	++++	
Eşek	3.1	++++	
Tapir	4.4	N/A	N/A
Koyun	3.8	+++	+
İnek	4	+++	+
Domuz	7.8	+++	+
Keçi	5.3	++++	

N/A: Veri yok (Campbell SS, Tobler I. 1984)²⁷

KAYNAKLAR

- Nunn CL, Samson DR, Krystal AD. Shining evolutionary light on human sleep and sleep disorders. *Evol Med Public Health*. 2016;(1):227-43.
- Reinhardt KD, Vyazovskiy VV, Hernandez-Aguilar RA, Imron MA, Nekaris KA. Environment shapes sleep patterns in a wild nocturnal primate. *Sci Rep*. 2019;9(1):9939.
- Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology, Sleep. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29494118.
- Anafi RC, Kayser MS, Raizen DM. Exploring phylogeny to find the function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(2):109-116.
- Libourel PA, Herrel A. Sleep in amphibians and reptiles: a review and a preliminary analysis of evolutionary patterns. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2016;91(3):833-66.
- Joiner WJ. Unraveling the Evolutionary Determinants of Sleep. *Curr Biol*. 2016;26(20):R1073-R1087.
- Capellini I, Barton RA, McNamara P, Preston BT, Nunn CL. Phylogenetic analysis of the ecology and evolution of mammalian sleep. *Evolution*. 2008;62(7):1764-76.
- Siegel, J. M. (2008). Do all animals sleep? *Trends in Neurosciences* 2008;31:208-213
- Nunn CL, Samson DR. Sleep in a comparative context: Investigating how human sleep differs from sleep in other primates. *Am J Phys Anthropol*. 2018;166(3):601-612.
- Coolidge FL, Wynn T. The effects of the tree-to-ground sleep transition in the evolution of cognition in early Homo. *Before Farming* 2006;4:1-18.
- Dement, W. The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1958;10:291-296.
- Aserinsky, E., Kleitman, N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
- Jouvet M. The states of sleep. *Sci Am*. 1967;216(2):62-8
- Yamazaki R, Toda H, Libourel PA, Hayashi Y, Vogt KE, Sakurai T. Evolutionary Origin of Distinct NREM and REM Sleep. *Front Psychol*. 2020;11:567618.
- Shein-Idelson M, Ondracek JM, Liaw HP, Reiter S, Laurent G. Slow waves, sharp waves, ripples, and REM in sleeping dragons. *Science*. 2016;352(6285):590-5.
- Ungurean G, Van der Meij J, Rattenborg NC, Lesku JA. Evolution and plasticity of sleep. *Current Opinion in Physiology*, 2020;15:111-119.
- Allada R, Siegel JM. Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Curr Biol*. 2008;18(15):R670-R679.
- Zada D, Bronshtein I, Lerer-Goldshtein T, Garini Y, Appelbaum L. Sleep increases chromosome dynamics to enable reduction of accumulating DNA damage in single neurons. *Nat Commun*. 2019;10(1):895.
- Hunter P. To sleep, perchance to live. Sleeping is vital for health, cognitive function, memory and long life. *EMBO Rep*. 2008;9(11):1070-3.
- Samson DR, Nunn CL. Sleep intensity and the evolution of human cognition. *Evol Anthropol*. 2015;24(6):225-37.
- Miyazaki S, Liu CY, Hayashi Y. Sleep in vertebrate and invertebrate animals, and insights into the function and evolution of sleep. *Neurosci Res*. 2017;118:3-12.
- Rattenborg NC, van der Meij J, Beckers GJL, Lesku JA. Local Aspects of Avian Non-REM and REM Sleep. *Front Neurosci*. 2019;13:567.
- Mukhametov LM, Lyamin OI, Polyakova IG. Interhemispheric asynchrony of the sleep EEG in northern fur seals. *Experientia*. 1985;41(8):1034-5.
- Rattenborg NC, Voirin B, Cruz SM, et al. Evidence that birds sleep in mid-flight. *Nat Commun*. 2016;7:12468.
- Tobler I. Is sleep fundamentally different between mammalian species? *Behav Brain Res*. 1995;69(1-2):35-41.
- Aleman MM, Williams DC, Holliday T. Sleep and sleep disorders in horses. *AAEP Proceedings* 2008;54:180-185.

27. Campbell SS, Tobler I. Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neurosci Biobehav Rev.* 1984;8(3):269-300.
28. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature.* 2005;437(7063):1264-71.
29. Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport.* 2002;13(11):1387-90.
30. Capellini I, Barton RA, McNamara P, Preston BT, Nunn CL. Phylogenetic analysis of the ecology and evolution of mammalian sleep. *Evolution.* 2008;62(7):1764-76.
31. Hunter P. Sophisticated sleep improves our brains: Our advanced cognitive and social skills might derive from the evolution of improved sleep quality; today, sleep therapy could help with mental health issues and learning. *EMBO Rep.* 2016;17(3):296-9.
32. Romanovsky AA. The thermoregulation system and how it works. *Handb Clin Neurol.* 2018;156:3-43.
33. Harding EC, Franks NP, Wisden W. Sleep and thermoregulation. *Curr Opin Physiol.* 2020;15:7-13.
34. Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian Sleep. 2005. Available at: www.semel.ucla.edu/sites/default/files/sleep/publications/Mammalian_Sleep.pdf
35. Kumar D, Mallick HN, Kumar VM. Ambient temperature that induces maximum sleep in rats. *Physiol Behav.* 2009;98(1-2):186-91.
36. Kirischuk S, Sinning A, Blanquie O, Yang J, W, Luhmann H, J, Kilb W. Modulation of neocortical development by early neuronal activity: physiology and pathophysiology. *Front. Cell. Neurosci.* 2017;11:379.
37. Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC. What Is REM Sleep? *Curr Biol.* 2020;30(1):R38-R49.
38. Li W, Ma L, Yang G, Gan WB. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci.* 2017;20(3):427-437.
39. Boyce R, Glasgow SD, Williams S, Adamantidis A. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science.* 2016;352(6287):812-6.
40. Hayashi Y, Kashiwagi M, Yasuda K, et al. Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. *Science.* 2015;350(6263):957-61.
41. Allison T, Van Twyver H, Goff WR. Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. I. Waking and sleep. *Arch Ital Biol.* 1972;110(2):145-84.
42. Siegel JM, Manger PR, Nienhuis R, Fahringer HM, Pettigrew JD. The echidna *Tachyglossus aculeatus* combines REM and non-REM aspects in a single sleep state: implications for the evolution of sleep. *J Neurosci.* 1996;16(10):3500-6.
43. Siegel JM, Manger PR, Nienhuis R, Fahringer HM, Shalita T, Pettigrew JD. Sleep in the platypus. *Neuroscience.* 1999;91(1):391-400.
44. Siegel JM, Manger PR, Nienhuis R, Fahringer HM, Pettigrew JD. Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1998;353(1372):1147-57.
45. Funato H, Miyoshi C, Fujiyama T, et al. Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature.* 2016;539(7629):378-383.
46. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 2017;93(4):747-765.
47. Singh C, Oikonomou G, Prober D. A, et al. Norepinephrine is required to promote wakefulness and for hypocretin-induced arousal in zebrafish. *eLife* 2015;4:e07000.

BÖLÜM 219

UYKUNUN ONTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

Nezir ÖZGÜN¹

GİRİŞ

Uyku doğadaki canlıların çoğunda gözlenen, elektrofizyolojik ve davranışsal kriterler üzerinden tanımlanan, bilinç, hareket ve metabolizmada azalma ile karakterize geriye dönüşlü çevreden kopma halidir. Tüm duyuşsal yanıt biçimleri uyku siklusunun evresine bağlı olarak, değişen oranlarda azalır. Çok karmaşık hücresel, biyolojik ve genetik kontrol mekanizmalarının rol aldığı fizyolojik bir süreçtir. Korteks, bazal ön beyin, talamus, hipotalamus başta olmak üzere birçok beyin bölgesi, nöromediyatörler aracılığıyla hem kendi aralarında, hem periferik sistemler ile karmaşık sinyaller aracılığıyla uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler. Uykunun yapısı ve özellikleri, yenidoğandan yetişkinlik dönemine kadar, beynin gelişmesi ve olgunlaşmasına paralel olarak devamlı gelişir ve değişir.^{1,2}

UYKUNUN ONTOGENEZİ

Ontogenez ('Ontos' olmak + 'Genesis' köken, doğuş) canlının bir özelliğinin, döllenmeyi takiben türe özgü yapı ve biçim alınca kadarki gelişim ve değişimini ifade eder. Beyin gelişimi hayatın ilk bir yılında en hızlı olduğundan,

uykudaki en hızlı ve belirgin değişimler de bu dönemde olur.³

Yenidoğanlarda Uyku Gelişimi

Uyku durumu, erken fetal dönemde kortikal ve subkortikal nöronal yapılar arasında bağlantı ve etkileşimlerin gelişmesi ile ortaya çıkar.⁴ Ultrasonda fetüsta uyku-uyanıklık işaretçisi sayılabilecek dinlenme-aktivite paternleri ve aktif uykunun tipik davranışı sayılan spontan gülümseme şeklindeki yüz hareketleri 20. gebelik haftasından itibaren ortaya çıkar.^{4,5,6} Elektroensefalografi (EEG) çalışmalarında 24 haftalık ileri prematüre bebeklerde bile tam gelişmemiş bir uyku durumunun olduğu ortaya konulmuştur.⁷ İntrauterin dönemde üçüncü trimestirin başlarında uyku durumu belirtmeye başlar.^{4,5,6}

Gebeliğin 28-29 haftaları arasında daha belirgin ve kayda değer uyku ortaya çıkmaya başlar.⁸ Yenidoğan ve bebeklik döneminde uyku aşamaları aktif, pasif ve belirsiz uyku olarak isimlendirilir. Bu farklı isimlendirmeye rağmen yine de aktif uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (**R**apid **E**ye **M**oment) ve sakin uyku hızlı göz hareketlerinin olmadığı NREM (**N**on **R**apid **E**ye **M**oment)'e benzer özelliklerle

¹ Doç. Dr., Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., nezirozgun@hotmail.com

fonksiyonlarında görev alan proteomların döngüsünün uyku ile düzenlendiği gösterilmiştir.^{57,58,59} Özellikle REM uykunun nörogelişimde etkin rol oynadığı ve fetal gelişimde endojen uyaran görevi gördüğü iddia edilmiştir. Hayvan çalışmalarında REM uyku yoksunluğunun hipokampusta nörogenezi bozduğu ve REM uykunun progenitör hücrelerin nöronlara proliferasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Ancak REM uyku yoksunluğunda gözlenen baskılanmış progenitör hücre büyümesinin, uyku deprivasyonunun kendisine ve/veya azalmış metabolit klirensi gibi başka faktörlere bağlı olabileceği de ileri sürülmüştür.⁴²

Yakın zamanda sinaptik plastisite için sinaptik homeostasis hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre, öğrenme ve gelişme ile artan sinaptogenezin daha fazla enerji, hücresel kaynak ve destek glia hücresi ihtiyacını doğurduğunu, uykunun bu sinaptik homeostazı sağladığını ileri sürülmüştür. Başka bir deyişle, uykunun beynin plastisite için ödediği bedel olduğu iddia edilmiştir.⁶⁰

KAYNAKLAR

1. Falup-Pecurariu C, Diaconu Ş, Tînt D, Falup-Pecurariu O. Neurobiology of sleep (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):272.
2. Feriante J, Araujo JF. Physiology, REM Sleep. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021;Jan. PMID: 30285349.
3. Franco P, Putois B, Guyon A, et al. Sleep during development: Sex and gender differences. *Sleep Med Rev*. 2020; 51:101276
4. Bourel-Ponchel E, Hasaerts D, Challamel MJ, Lamblin MD. Behavioral-state development and sleep-state differentiation during early ontogenesis. *Neurophysiol Clin*. 2021;51(1):89-98.
5. Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB Jr, Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*. 1982; 6:177-195.
6. Kurjak A, Stanojević M, Predojević M, Laušin I, Salihagić-Kadić A. Neurobehavior in fetal life. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(6):319-23.
7. Vecchierini MF, d'Allest AM, Verpillat P. EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitative data. *Brain Dev*. 2003; 25:330-337.
8. Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev*. 2003;7(4):321-34.
9. Dereymaeker A, Pillay K, Vervisch J, et al. Review of sleep-EEG in preterm and term neonates. *Early Hum Dev*. 2017;113:87-103.
10. Wielek T, Del Giudice R, Lang A, Wislowska M, Ott P, Schabus M. On the development of sleep states in the first weeks of life. *PLoS One*. 2019 ;14(10):e0224521.
11. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(6):785-6.
12. Curzi-Dascalova L. Between-sleep states transitions in premature babies. *J Sleep Res*. 2001;10(2):153-8.
13. Groome LJ, Swiber MJ, Atterbury JL, Bentz LS, Holland SB. Similarities and differences in behavioral state organization during sleep periods in the perinatal infant before and after birth. *Child Dev*. 1997;68(1):1-11.
14. MacLean JE, Fitzgerald DA, Waters KA. Developmental changes in sleep and breathing across infancy and childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16(4):276-84.
15. Louis J, Cannard C, Bastuji H, Challamel MJ. Sleep ontogenesis revisited: a longitudinal 24-hour home polygraphic study on 15 normal infants during the first two years of life. *Sleep*. 1997;20(5):323-33.
16. Peirano P, Algarín C, Uauy R. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *J Pediatr*. 2003;143(4 Suppl):70-9.
17. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(2):29-42.
18. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatrics*. 2003;112(2):373-81.
19. Jawabri KH, Raja A. Physiology, Sleep Patterns. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 31869144.
20. Nayak CS, Anilkumar AC. EEG Normal Sleep. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30725708.
21. Fernandez LMJ, Lüthi A. Sleep Spindles: Mechanisms and Functions. *Physiol Rev*. 2020;100(2):805-868.
22. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology, Sleep. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29494118.
23. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci*. 2016;3(1):67-104. doi: 10.3934/Neuroscience.2016;1.67.
24. Wolfe K, Ralls FM. Rapid eye movement sleep and neuronal development. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(6):555-560.
25. Chen L, Yin D, Wang TX, et al. Basal Forebrain Cholinergic Neurons Primarily Contribute to Inhibition of Electroencephalogram Delta Activity, Rather Than Inducing Behavioral Wakefulness in Mice. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(8):2133-46.
26. Jouvet M, Michel F. [Release of the "paradoxal phase" of sleep by stimulation of the brain stem in the

- intact and chronic mesencephalic cat]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1960;154:636-41.
27. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Curr Biol.* 2017;27(22):R1237-R1248.
 28. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-31.
 29. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr.* 2016 Feb;29(1):5-9.
 30. Le Bon O. Relationships between REM and NREM in the NREM-REM sleep cycle: a review on competing concepts. *Sleep Med.* 2020;70:6-16.
 31. L. Schneider, Chapter 1 - Anatomy and Physiology of Normal Sleep, Editor(s): Mitchell G. Miglis, Sleep and Neurologic Disease, Academic Press, 2017;1-28.
 32. Borbely, A. A. A two-process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.*, 1982;1: 195-204.
 33. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131-43.
 34. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou ML, et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *Eur J Neurosci.* 2003;17(2):221-8.
 35. Shestopalov VI, Panchin Y, Tarasova OS, Gaynullina D, Kovalzon VM. Pannexins Are Potential New Players in the Regulation of Cerebral Homeostasis during Sleep-Wake Cycle. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:210.
 36. Baño-Otálora B, Piggins HD. Contributions of the lateral habenula to circadian timekeeping. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;162:46-54.
 37. Frank MG, Heller HC. The Function(s) of Sleep. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;253:3-34.
 38. Assefa SZ, Diaz-Abad M, Wickwire ME, Scharf MS. The Functions of Sleep. *AIMS Neuroscience* 2015;3:155-171.
 39. Jung CM, Melanson EL, Frydendall EJ, Perreault L, Eckel RH, Wright KP. Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol.* 2011;589(Pt 1):235-44.
 40. Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, Sterpenich V, Bonjean M, Maquet P. Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep.* 2010;33(12):1589-1603.
 41. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res.* 2000;9(3):207-231.
 42. Miletinová E, Bušková J. Functions of Sleep. *Physiol Res.* 2021;70(2):177-182.
 43. Klingenberg L, Sjödin A, Holmbäck U, Astrup A, Chaput JP. Short sleep duration and its association with energy metabolism. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2012;13(7): 565-577.
 44. McDermott CM, LaHoste GJ, Chen C, Musto A, Bazan NG, Magee JC. Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *J Neurosci.* 2003;23(29):9687-9695.
 45. Mander BA, Santhanam S, Saletin JM, Walker MP. Wake deterioration and sleep restoration of human learning. *Curr Biol.* 2011;21(5)
 46. Yoo S-S, Hu PT, Gujar N, Jolesz Fa, Walker MP. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci.* 2007;10(3):385-392.
 47. E.H. During, M. Kawai, Chapter 3 - The Functions of Sleep and the Effects of Sleep Deprivation, Editor(s): Mitchell G. Miglis, Sleep and Neurologic Disease, Academic Press, 2017;55-72.
 48. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93:681-766.
 49. Li W, Ma L, Yang G, Gan WB. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci.* 2017;20(3):427-437.
 50. Kirischuk S, Sinning A, Blanquie O, Yang JW, Luhmann HJ, Kilb W. Modulation of Neocortical Development by Early Neuronal Activity: Physiology and Pathophysiology. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:379.
 51. Yamazaki R, Toda H, Libourel PA, Hayashi Y, Vogt KE, Sakurai T. Evolutionary Origin of Distinct NREM and REM Sleep. *Front Psychol.* 2020;11:567618.
 52. Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC. What Is REM Sleep? *Curr Biol.* 2020;30(1):R38-R49.
 53. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron.* 2002;35(1):205-11.
 54. Nishida M, Walker MP. Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PloS One* 2007;2(4): e341.
 55. Adam K. Sleep as a restorative process and a theory to explain why. *Prog Brain Res* 1980;53: 289-305.
 56. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342: 373-377.
 57. F. Brüning, S. B. Noya, T. Bange, S, et al. Sleep-wake cycles drive daily dynamics of synaptic phosphorylation. *Science*, 2019;366, eaav3617.
 58. S. B. Noya, D. Colameo, F. Brüning, et al. The forebrain synaptic transcriptome is organized by clocks but its proteome is driven by sleep. *Science*, 2019;366, eaav2642.
 59. Cao J, Herman AB, West GB, Poe G, Savage VM. Unraveling why we sleep: Quantitative analysis reveals abrupt transition from neural reorganization to repair in early development. *Sci Adv.* 2020;6(38):eaba0398.
 60. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* 2014;81(1):12-34.

BÖLÜM 220

UYKU HASTALIKLARI SINIFLAMASI

Nezir ÖZGÜN¹

GİRİŞ

Uyku bozukluklarını sınıflamak, sistematik tanısal yaklaşım, tanı standardizasyonu, ayırıcı tanı ve farkındalık yaratma açısından önemlidir. Uyku tıbbındaki gelişmelere paralel olarak her biri birkaç kere güncellenmiş sınıflandırma sistemleri vardır. Kullanılan sınıflandırma sistemlerinin en güncel durumları aşağıdaki gibidir.

1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması-3 - **ICSD-3** (International Classification for Sleep Disorder) ¹
2. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 -**DSM-5-TR** (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) ²
3. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Klinik Modifikasyon -**ICD-10-CM** (International Classification of Diseases, Clinical Modification) ³
4. Tanısal Sınıflandırma, Sıfırdan Üç - **DC: 0-5** (Diagnostic Classification, Zero to Three) ⁴

ICSD uyku bozuklukları için kullanılan en yaygın sınıflandırma sistemidir. 1990 yılında ICSD-1, 1997'de revizyonu yayınlanmıştır. 2005 yılında ICSD -2, 2014 yılında ICSD -3 yayınlanmıştır. ICSD-3, yedi ana uyku bozukluğu kategorisi ve 60 spesifik tanının yanı sıra

tıbbi ve nörolojik bozukluklarla ilişkili uyku bozukluklarının sınıflandırılması için bir ek içerir (**Tablo 1**). Her bir spesifik tanıya karşılık gelen Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-10-CM) kodları ICSD-3'te bulunabilir. Bebek ve süt çocuklarında DC:0-5, daha büyük çocuklar ve ergenlerde ICSD-3 veya DSM-5 sınıflandırma sistemlerinin uygulanması daha uygun olabilir.^{5,6}

Bu bölümde uyku hastalıklarının ICSD-3'e göre sınıflaması ve ICSD-3'ün önceki sınıflamalardan ayrılan yanları anlatılacaktır. Çocukluk yaş grubunda sık görülen uyku bozuklukları ayrı bölümlerde genişçe anlatılacağı için, bu bölümde ICSD-3 tanı kriterleri bağlamında kısaca anlatılacaktır.

Tablo 1: ICSD-3 Sınıflamasına Göre Ana Uyku Hastalıkları 1

İnsomni
Uyku ilişkili Solunum Hastalıkları
Santral Hipersomniler
Sirkadiyen Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
Parasomniler
Uyku ilişkili Hareket Bozuklukları
Diğer Uyku Bozuklukları

¹ Doç. Dr., Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., nezirozgun@hotmail.com

dik epilepside nöbetlerin uykuda ortaya çıkma eğilimi belirgindir.

Epileptik nöbetler uykudan uyanmalara neden olabilir ancak nadiren uykusuzluk şikayetine yol açar. Uykuda sık nöbet geçirme hipersomniye yol açacak şekilde uykuyu bozabilir, benzer şekilde antikonvülzan ilaçların sedatif etkileri de aşırı uyumaya yol açabilir.

Uykuda yürüme veya uyku terörü gibi motor aktivite ile ilişkili uyku bozukluklarının altından nadiren epileptik bir etyoloji çıkabilir. Epilepsi, bazen uyku sırasında solunum güçlüğüne de neden olabilir, bu durum, diğer uyku ilişkili solunum bozukluklarından ayırt edilmelidir.¹

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. text revision.
3. International classification of diseases, tenth revision, clinical modification (ICD- 10-CM). Available at: http://www.cms.hhs.gov/ICD10/02m_2009_ICD_10_CM.asp#TopOfPage.
4. Zero to Three.DC:0-5:diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood. Arlington (VA): Zero to Three; 2016.
5. BG Judd, MJ Sateia. Classification of sleep disorders 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-sleep-disorders/print>
6. Trosman I, Ivanenko A. Classification and Epidemiology of Sleep Disorders in Children and Adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2021 Jan;30(1):47-64.
7. Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, Glazemakers I, Van Hoorenbeeck K, Verhulst SL. Sleep disorders during childhood: a practical review. Eur J Pediatr. 2018 May;177(5):641-648.
8. Ozgun N, Sonmez FM, Topbas M, Can G, Goker Z. Insomnia, parasomnia, and predisposing factors in Turkish school children. Pediatr Int. 2016 Oct;58(10):1014-1022.
9. Terence K. Trow. Classification of Sleep Disorders (updated 2018 Nov). Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T919769> Registration and login required
10. Genç S, Dikmen Nursel. The new Classification of Sleep Disorders (ICSD-3): The Changes in The Classification Of Sleep Related Breathing Disorder with ICSD-3. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg. 2017; 8(31): 23-31
11. Petit D, Touchette E, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir J. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. Pediatrics 2007;119: e1016-25.
12. Sheldon SH. Parasomnias in childhood. Pediatr Clin North Am 2004; 51:69.
13. Kotagal S. Parasomnias of childhood, including sleepwalking. last updated: Oct, 2019 Available at: <https://www.uptodate.com/contents/parasomnias-of-childhood-including-sleepwalking>.

BÖLÜM 221

İNSOMNİ

F. Müjgan SÖNMEZ¹

GİRİŞ

Uykusuzluk veya insomni; yeterli zaman veya fırsat olmasına rağmen uykuya dalmada güçlük, uykunun devamını sağlamada veya her ikisini sağlamada güçlük, uyku bütünlüğünde ve kalitesinde yetersizlik, ve gün içine yansıyan olumsuz sonuçları olarak tanımlanır.¹⁻⁴

İnsomni kriterleri tekrar gözden geçirilerek 2014 yılında ICSD-3 olarak yayınlanmış, 3 aydan uzun sürmesi kronik insomni kriteri olarak getirilmiş ve haftada en az üç gün insomni varlığı kriterlere eklenmiştir (Tablo 1).¹

ICSD-3 kriterlerine göre insomni üç ana grupta toplanmıştır.¹

1. Kronik insomni
2. Kısa süreli insomni bozuklukları
3. Diğer insomni bozuklukları.

Genel popülasyondaki çocukların yaklaşık %25'inde insomni görülür.⁵⁻⁸ İnsomni tanımı ve tanısı ile ilgili kriterler mevcut çalışmalarda ve değişik toplumlarda geniş çaplı değişiklikler gösterdiğinden değişken çalışma sonuçları sözkonusudur.^{3,7,9} Bu nedenle kesin prevalans bilinmemekle birlikte insomni çocuklarda uyku bozukluklarının %3-41' ini oluşturmaktadır.^{10,11} Üç yaş altındaki çocukların yaklaşık

%20-30'unda yatma zamanı güçlükleri ve sık gece uyanmaları bildirilmiştir.⁴ Üç ve 9. aylarda ebeveynleri ile birlikte yatan çocuklarda gece 2'den fazla uyanma yatmayanlara göre 2 kat daha fazladır,¹² 4-10 yaş arasında oran %25-40 arasında değişmekte olup, bu çocukların %15'inde yatağa gitmeye direnç sözkonusudur.¹³ Ergenlerde ise bu oran %10.7 olup,^{2,13} 11-12 yaş grubu kızlarda muhtemelen hormon ile ilişkili değişikliklere bağlı olarak oran %30'a çıkmaktadır.^{4,14} Trabzon ilinde yaptığımız 18 ilköğretim ve 10 orta öğretim okulunda 4144 öğrencinin 84 soruluk anket ile değerlendirildiği çalışmamızda insomni (%18.8) Parasomni (% 47.8) oranında saptanmıştır.¹⁵ Nörogelişimsel, psikiyatrik ve kronik tıbbi problemi olan çocuklarda insomni riski daha yüksektir.⁷

Patofizyoloji: İnsomninin patofizyolojisi bilinmemektedir. Biyolojik, sirkadien, nörogelişimsel, çevresel ve davranışsal değişiklikleri içeren karma nedenlere bağlıdır.³ Aşırı uyanıklık ve aşırı duyarlılık, GABA-ergic interneuronların bozukluğu özellikle otistik spektrum bozukluğu olan çocuklarda insomniyi tetikleyebilir. Bu çocuklar çevresel uyaranlara karşı aşırı duyarlıdır ve kendi düzenlemelerini sağlamalarında sorun vardır.^{3,16,17} İnsomnia

¹ Prof. Dr., KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli Öğretim Üyesi), mjpgsonmez@yahoo.com

Melatonin; Melatonin (N-acetyl-5-met-hoxytryptamine) uyku/uyanıklık siklus bo-zukluklarında kullanılır. Karanlıkta salgılanır. Yapım ve sekresyonu akşam üzeri başlar ve gece 2-4 arası pik seviyeye gelir. 0.5-6 mg doz-larında yatmadan 1-2 saat önce kullanılabilir. Çocuklarda etkili doz 0.05 mg/kg dır . Otistik çocuklarda uykuya dalma süresini kısaltarak veya total uyku süresini artırarak veya her iki yolla etkili olur. Yan etkileri; baş ağrısı, halsizlik, öksürük, döküntüler ve bulantıdır.^{3,49,55}

Pediyatrik uzun salınımlı melatonin çocuk-lardaki uyku bozuklukları için Avrupa'da onay-lanmıştır. Total uyku süresinde düzelme ve uyku bölünmesi ve uyku latansında azama sağ-layarak çocukluk çağı insomnisinde etkilidir.⁵⁶

Demir; Tirozin hidroksilaz'ın kofaktörüdür. Demir desteği ile uyku süresi daha uzaya-bilir.^{3,49}

Vitamin D; Dopamin metabolizması ile ilişkili olması nedeniyle vitamin D eksikliğinde uyku bozuklukları görülebilir. 20-50 yaş arasındaki uyku bozukluğu olanlarda vitamin D takviyesi ile uyku kalitesinde, uyku süresinde artış ve uyku latansında azalma gözlenmektedir.⁵⁷ 1500 ünite vitamin D₃ içeren az yağlı süt'ün insomni semptomlarını ve takiben yaşam kalitesini düzelttiği saptanmıştır.⁵⁸

Clonidine santral alfa agonisti olup ADHD li çocuklardaki uyku başlangıç gecikmesinde 0.05-0.1 mg dozunda kullanılabilmeyle birlikte çocuklarda kullanımı ile ilgili randomize çalışma yoktur.^{3,49} Yan etkileri; hipotansiyon, bradikardi, iritabilite, antikolinergik etkiler ve REM supresyonudur.

Clonazepam; Benzodiazepinler GABA nörotransmitterinin inhibitör etkisini artırır-lar. Ancak kognitif bozukluk ve rebound in-somni oluşturmaları ve ayrıca bağımlılık riski nedeniyle risklidir. Çocukluk yaş grubunda sınırlı veri söz konusudur.⁸ Yan etkileri gündüz uyku hali, hipotoni, rebound insomni ve psi-komotor/kognitif bozulma ve solunum fonksiyonlarında bozulmadır.

Zolpidem benzodiazepin olmayan reseptör agonistidir ve yavaş dalga uykuyu hafif artırarak uyku yapısını etkiler. Gecikmiş uyku başlangıçlı primer insomni'de endikedir. Çocuk-larda etkin değil.⁵⁹ En sık yan etkiler (>5 %) halsizlik, baş ağrısı ve halüsinasyonlardır.

Antidepresanlar; Trisiklik ve atipik anti-depresanlar (Mirtazapin, nefazodon ve trazo-do) insomni'de en sık reçete edilen antidepre-sanlardır. Uyku regülasyonunda önemli olan serotonin, histamin ve asetilkolin gibi farklı nörotransmitterler aracılığıyla uyku üzerine etki ederler.⁴⁹ Erişkinlerde kullanılmaktadır .Yan etkileri hipotansiyon, aritmiler ve sereto-nin sendromudur.

Sonuç olarak çocukluk yaş grubunda in-somni tedavisi ile ilgili farmakolojik tedavi için bir uzlaşma protokolü yoktur.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, 3 rd Ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Medalie L, Gozal D Pediatric Insomnia: Update and future directions. J Child Science 2018; 8
3. Nunes ML, Bruni O. Insomnia childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. J pediatri(Rio J) 2015; 91 (6 suppl1): S26-S35
4. Bruni O, Angriman M. Pediatric insomnia. (Eds.) : Nevsimalova S, Bruni O . Sleep disorders in children. Springer International Publishing Switzerland 2017: 155-184.
5. Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. Prim Care 2008; 35: 533-546.
6. Honaker SM, Meltzer LJ. Sleep in pediatric primary care: a review of the literature. Sleep Med Rev 2016; 25: 31-39.
7. Owens JA, Mindel JA. Pediatric insomnia. Pediatr Clin North Am. 2011; 58: 555-569.
8. Owens JA. Update in pediatric sleep medicine. Curr Opin Pulm Med 2011; 17: 425-430.
9. Biggs SN, Pizzorno VA, van den Heuvel CJ et al. Differences in parental attitudes towards sleep and associations with sleep-wake patterns in Caucasian and Southeast Asian school-aged children in Australia. Behav. Sleep Med. 2010; 8: 207-18
10. Ram S, Seirawan H, Kumar SK et al. Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. Sleep Breath. 2010; 14: 63-70.

11. Meltzer LJ. Clinical management of behavioral insomnia of childhood: Treatment of bedtime problems and night wakings in young children. *Behav Sleep Med*. 2010; 8: 172–89.
12. Bruni O, Baumgartner E, Sette S, Ancona M, Caso G, Di Cosimo ME, et al. Longitudinal study of sleep behavior in normal infants during the first year of life. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1119–27.
13. Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, Glazemakers I, Hoorenbeeck KV, Verhulst SL. Sleep disorders during childhood: a practical review. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 641–648.
14. Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Vgontzas AN, Li Y, Gaines J, Liao D, Bixler EO. Insomnia phenotypes based on objective sleep duration in adolescents; depression risk and differential behavioral profiles. *Brain Sci* 2016; 6: E59.
15. Ozgun N, Sonmez FM, Topbas M, Can G, Goker Z. Insomnia, parasomnia, and predisposing factors in Turkish school children. *Pediatrics International* 2018; 58: 1014–1022
16. Levitt, P., K.L. Eagleson, and E.M. Powell, Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. *Trends Neurosci*, 2004; 27: 400–406.
17. Brown KM, Malow BA. Pediatric Insomnia. *Chest* 2015; 149: 1332–1339.
18. Owens JA, Moore M. Insomnia in infants and young children. *Pediatr Ann* 2017; 46: e321–e326.
19. Li L, Ren J, Shi L, et al. Frequent nocturnal awakening in children: prevalence, risk factors, and associations with subjective sleep perception and daytime sleepiness. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 204.
20. Charuvastra, A. and M. Cloitre, Safe enough to sleep: sleep disruptions associated with trauma, posttraumatic stress, and anxiety in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2009. 18(4): p. 877–91.
21. Miano S, Peraita-Abrados R. Pediatric insomnia: clinical, diagnosis and treatment. *Rev Neurol* 2014; 58: 35–42
22. Palermo TM, Wilson AC, Lewandowski AS, Toliver-Sokol M, Murray CB. Behavioral and psychosocial factors associated with insomnia in adolescents with chronic pain. *Pain* 2011; 152: 89–94.
23. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Palmieri A, Nunes ML. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia*. 2012; 53: 1519–1525.
24. Barclay NL, Gehrman PR, Gregory AM, Eaves LJ, Silberg JL: The heritability of insomnia progression during childhood/adolescence: results from a longitudinal twin study. *Sleep* 2015; 38: 109–118
25. Billings ME, Hale L, Johnson DA. Physical and Social Environment Relationship With Sleep Health and Disorders. *Chest*. 2020; 157:1304–1312
26. Fernandez-Mendoza J, Bouchtein E, Calhoun S, Puzino K, Snyder CK, He F, et al. Natural history of insomnia symptoms in the transition from childhood to adolescence: population rates, health disparities, and risk factors. *Sleep*. 2021;44:zsaa187. doi: 10.1093/sleep/zsaa187
27. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014;146:1387–94.
28. Kang EK, Kim SS. Behavioral insomnia in infants and young children. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64:111–116.
29. Mindell JA, Meltzer LJ, Carskadon MA, Chervin RD: Developmental aspects of sleep hygiene: findings from the 2004 National Sleep Foundation sleep in America Poll. *Sleep Med* 2009; 10: 771–779.
30. Merikanto I, Lahti T, Puusniekka R, Partonen T. Late bedtimes weaken school performance and predispose adolescents to health hazards. *Sleep Med* 2013; 14: 1105–1111.
31. Bruni O, Sette S, Angriman M, Baumgartner E, Selvaggini L, Belli C, et al. Clinically oriented subtyping of chronic insomnia of childhood. *J Pediatr* 2018;196:194–200.
32. Monti J. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 269–281.
33. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 65–74.
34. Harvey CJ, Gehrman P, Espie CA. Who is predisposed to insomnia: a review of familial aggregation, stress-reactivity, personality and coping style. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 237–247.
35. Becker SP, Sidel CA, Van Dyk TR, Epstein JN, Beebe DW. Intraindividual variability of sleep/wake patterns in relation to child and adolescent functioning: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 94–121.
36. Sivertsen B, Harvey AG, Reichborn-Kjennerud T, torgersen L, Ystrom E, Hysing M. Later emotional and behavioral problems associated with sleep problems in toddlers: a longitudinal study *JAMA Pediatr* 2015; 169: 575–582.
37. Hill CM, Everitt H. Assessment and initial management of suspected behavioural insomnia in pre-adolescent children. *BMJ* 2018;363:k3797
38. Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep Med* 2005;6:63–9.
39. Owens JA, Moore M. Insomnia in infants and young children. *Pediatr Ann* 2017;46:e321–6.
40. Nunes ML, Kampff JP, Sadeh A. Brief questionnaire for infant sleep assessment: translation into Brazilian Portuguese. *Sleep Sci* 2012; 5: 89–91.
41. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F. The sleep disturbance scale for children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbance in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996;5:251–61.
42. Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an internet sample. *Pediatrics* 2004; 113: e570–577.
43. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) : psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep* 2000; 23: 1043–1051

44. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) : validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000; 1: 21-32.
45. Ivanenko A, Barnes ME, Crabtree VM, Gozal D. Psychiatric symptoms in children with insomnia referred to a pediatric sleep medicine center. *Sleep Med* 2004; 5: 253-259.
46. Camerota M, Tully KP, Grimes M, Gueron-Sela N, Propper CB. Assessment of infant sleep: how well do multiple methods compare? *Sleep* 2018;41:zsy146.
47. Heussler H, Chan P, Price AMH, Waters K, Davey M, Hiscock H. Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian paediatric research network survey. *Sleep Med* 2013; 76: 725-33.
48. Stores G. Children's sleep disorders: modern approaches, developmental effect and children at special risk. *Dev Med&Child Neurol* 1999; 41: 568-573.
49. Bruni O, Angriman M, Melegari MG, Ferri R. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. *Expert Opinion Pharmacother* 2019; DOI: 10.1080/14656566.2019.1674283.
50. Morgenthaler TI, Owens J, Alessi C, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, American Academy of Sleep Medicine . Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep* 2006; 29: 1277-1281.
51. Meltzer JA, Mindell JA. Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. *J Pediatr Psychol* 2014; 39: 932-948.
52. Blake MJ, Sheeber LB, Youssef GJ, Raniti MB, Allen NB. Systematic review and meta-analysis of adolescent cognitive-behavioral sleep interventions. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2017; 20: 227-249.
53. Pelayo R, Yuen K. Pediatric sleep pharmacology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012; 21: 861-883.
54. Bravo R., Matito S., Cubero J., Paredes S., Franco L., Rivero M., Rodríguez A., Barriga C. Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *J. Am. Aging Assoc.* 2013;35:1277-1285.
55. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Genova LD, Fattorusso A, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med* 2019; 17: 77.
56. Gringras P, Nir T., Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 56: 948-957
57. Majid MS, Ahmad HS, Bizhan H, Hosein HZM, Mohammad A. The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20-50 year-old people with sleep disorders compared with control group. *Nutr Neurosci.* 2018; 21: 511-519
58. Sharifan P, Khoshaklagh M, Khorasanchi Z, Raroudi S, Rezaie M, Safarian M, et al. Efficacy of low-fat milk and yogurt fortified with encapsulated vitamin D3 on improvement in symptoms of insomnia and quality of life: Evidence from the SUVINA trial. . 2020 Jul 6;8(8):4484-4490.
59. Blumer JL, Findling RL, Shih WJ, Soubrane C, Reed MD. Controlled clinical trial of zolpidem for the treatment of insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in children 6 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009; 123: e770-776.

BÖLÜM 222

ÇOCUKLARDA UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Kutluhan YILMAZ¹

GİRİŞ

Amerikan Uyku Akademisi Birliği tarafından 2014 yılında güncellenen uyku bozuklukları 7 ana grupta sınıflanmakta (ICSD-3) olup bunlardan birisi de Uyku ile İlişkili Solunum Bo-

zukluklarıdır.¹ Bu gruptaki bozukluklar uyku sırasında solunumsal bozulmaları kapsamakta olup 5 alt grupta tanımlanmaktadır (Tablo 1). Bu hastalıkların bir kısmında uyanıklıkta da solunum sorunları mevcuttur.

Tablo 1: Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları.¹

- I) Obstrüktif uyku apne sendromu
 - 1. Erişkin
 - 2. Pediyatrik
- II) Santral uyku apne sendromları
 - 1. Cheyne-Stokes solunumlu santral uyku apnesi
 - 2. Cheyne-Stokes solunumu olmaksızın bir tıbbi bozukluğa bağlı santral uyku apnesi
 - 3. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu
 - 4. İlaç veya maddeyle ortaya çıkan santral uyku apne sendromu
 - 5. Primer santral uyku apne
 - 6. Bebeklerin primer santral uyku apnesi
 - 7. Prematürelerin primer santral uyku apnesi
 - 8. Tedaviyle oluşan santral uyku apnesi
- III) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları
 - 1. Obezite hipoventilasyon sendromu
 - 2. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
 - 3. Hipotalamik geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
 - 4. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
 - 5. Bir ilaç veya madde nedeniyle uyku ilişkili hipoventilasyon
 - 6. Tıbbi bir hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
- IV) Uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu
- V) İzole semptom ve varyantlar
 - 1. Horlama
 - 2. Katatreni

¹ Prof. Dr., Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drkutluhan@yahoo.com

Çocuklarda PSG’de toplam uyku süresinin %25’inden fazlasında arteriyel, transkütanöz veya end-tidal karbondioksit basıncının >50 mmHg olması hipoventilasyon olarak tanımlanır. Uyanıklık hipoventilasyonu ise $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg olup obezite-hipoventilasyon sendromu tanısı için şarttır; diğer hipoventilasyon sendromlarında görülebilse de onların tanısı için şart değildir.¹ PSG’de arteriyel oksijen desaturasyonu ve santral apneler görülebilir ama temel bulgu tidal volümün azalmasıdır. Bu grup içindeki tablolardan birisi **Konjenital santral alveoler hipoventilasyon (KSAH) sendromudur**. Nadir bir genetik tablo olan KSAH (“Ondine’in laneti sendromu”) tablosunda solunumun otonomik kontrolünde yetersizlik ve ayrıca otonom sinir sistemi disfonksiyonu mevcut olup en sık neden PHOX2B gen mutasyonudur. Ortaya çıkışı ile ri ay ya da yaşlara kadar gecikebilse de genellikle yenidoğan döneminde apneler, siyanoz ve hipoventilasyonu takiben solunum desteği ihtiyacı ile başlar. Bunlara oftalmolojik bulgular (tembel pupiller, şaşılık, konverjans yetersizliği, Marcus Gunn fenomeni), kardiyovasküler bulgular (hasta sinüs sendromu, azalmış kalp hızı variablitesi, eksersize azalmış kalp hızı cevabı, postural hipotansiyon), gastrointestinal bulgular (ösefageal dismotilite, Hirschsprung hastalığı (%20)), endokrin (hipoglisemi ya da hiperglisemiye yol açabilen anormal glikoz metabolizması), nöral krest tümörleri (gangliyonöromalar, gangliyonöroblastomalar (%6)) ve termoregulasyon düzensizlikleri (düşük vücut sıcaklığı, sıcak intoleransı sporadik terleme (tek taraflı olabilir) eşlik edebilir. Tanısı için uyku ile ilişkili hipoventilasyon ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) ve PHOX2B gen mutasyonunun varlığı aranır.¹ Olguların büyük çoğunluğunda PHOX2B geninde polialanin tekrar genişlemesi mutasyonu görülmektedir; %10 olguda ise başka mutasyonlar vardır. Öte yandan, KSAH sendromunda PHOX2B gen mutasyonu ile ilişkili olmayan olgular da görülebilmektedir;

ROHHAD (“Rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic dysfunction, and autonomic dysregulation”) sendromu bir konjenital santral alveoler hipoventilasyon nedeni olup PHOX2B geniyle ilişkisizdir.¹⁷ Genellikle 2-9 yaşlarında hiperfajiyle başlar. Hipotalamik disfonksiyonla ilişkili santral hipotroidi, büyüme hormonu eksikliği, hiperprolaktinemi, erken yada gecikmiş puberte, hiponatremi ya da hipernatremiye neden olabilir.

Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları uykuda arteriyel oksijen saturasyonunun en az 5 dakika boyunca erişkinlerde ≤ 88 , çocuklarda ≤ 90 olması fakat uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmaması durumudur. Obstrüktif veya santral uyku apnesi eşlik edebilse de hipokseminin temel nedeni değildirler.¹

Hem santral uyku apne sendromları, hem de uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları **santral sinir sistemi veya nöromuskular hastalıklar gibi tıbbi durumlar ve ayrıca ilaçlarla ilişkili** olarak da gelişebilecekleri unutulmamalıdır (Tablo 1).

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 3rd ed. Darien, IL, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014; 49-142
2. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016;47:69-94.
3. Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. J Thorac Dis. 2016;8:224-35.
4. Lumeng jC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea, Proc Am Thorac Soc. 2008;15;5:242-52.
5. Bonuck KA, Chervin RD, Cole TJ, et al. Prevalence and persistence of sleep disordered breathing symptoms in young children: a 6-year populationbased cohort study. Sleep. 2011;1;34:875-84.
6. Ersu R, Arman AR, Save D, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in İstanbul. Chest 2004;126:19-24.
7. Evangelisti M, Shafiek H, Rabasco j, et al. Oximetry in obese children with sleep-disordered breathing. Sleep Med. 2016;27-28:86-91.

8. Joosten KF, Larramona H, Miano S, et al. How do we recognize the child with OSAS?. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:260-71.
9. Raynes-Greenow CH, Hadfield RM, Cistulli PA, et al. Sleep apnea in early childhood associated with preterm birth but not small for gestational age: a population-based record analysis. *Sleep* 2012; 35: 1475–1480.
10. Paavonen EJ, Strang-Karlsson S, Raikonen K, et al. Very low birth weight increases risk for sleep-disordered breathing in young adulthood: the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics* 2007; 120: 778–784.
11. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003; 142: 383–389.
12. Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-Disordered Breathing in Children. *Pediatr Rev*. 2019;40:3-13.
13. Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Adolescents with Obesity: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Child Obes*. 2017;13:102-110.
14. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:e714-55.
15. Ferry AM, Wright AE, Ohlstein JF, Khoo K, Pine HS. Efficacy of a Pediatric Sleep Questionnaire for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Cureus*. 2020 Dec 23;12:e12244.
16. Trosman SJ, Eleff DJ, Krishna J, Anne S. Polysomnography results in pediatric patients with mild obstructive sleep apnea: Adenotonsillectomy vs. watchful waiting. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;83:25-30.
17. Özcan G, Özsu E, Şıklar Z, Çobanoğlu N. A Rare Cause of Sleep-Disordered Breathing: ROHHAD Syndrome. *Front Pediatr*. 2020 Nov 20;8:573227.

SANTRAL NEDENLİ HİPERSOMNOLANS

Recep Kamil KILIÇ¹
Ebru ARHAN²

GİRİŞ

Hipersomnolans; uykuda solunum bozuklukları veya sirkadiyen ritim anomalilerinin eşlik etmediği, gündüz aşırı uykululuk hali olarak tanımlanan nadir bir uyku hastalığıdır.¹ Santral nedenli hipersomnolans ise uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden santral sinir sistemi hastalıkları, medikal bozuklukları, madde/ilaç kullanımıyla ilişkili bozuklukları ve psikiyatrik hastalıklara bağlı bozuklukları içerir (Tablo 1).²

Tablo 1: Santral Nedenli Hipersomnolanslar²

Hastalıklar

1. Narkolepsi tip 1
2. Narkolepsi tip 2
3. İdiyopatik hipersomnia
4. Kleine-Levin sendromu
5. Medikal Bozuklukla ilişkili hipersomnia
6. İlaç ya da madde kullanımı ile ilişkili hipersomnia
7. Psikiyatrik hastalığa bağlı hipersomnia
8. Yetersiz uyku sendromu

Gündüz aşırı uykululuk hali; ICSD-3 sınıflamasına göre gündüz epizodik seyirli önlene-meyen uyku ihtiyacı veya uykuya dalma şek-

linde tanımlanmıştır. Narkolepsi ve idiyopatik hipersomni tanısı için bu tanımlamaya ek olarak MSLT (çoklu uyku latansı testi) ile objektif değerlendirmenin gerekliliği gösterilmiştir.²

Hipersomnolansın çocukluk çağı sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte, literatürde çeşitli ülkelerden farklı sıklıklar bildirilmiştir.^{3,4,5} Adölesan dönem öncesinde %4 olarak belirtilen prevelansın adölesan dönem sonrasında %20'ye kadar çıktığı gösterilmiştir.^{3,4,5} Adölesan dönem öncesinde hipersomnolansın değerlendirilmesindeki zorlukların başında, normal uyku ihtiyacı ile patolojik uyku değişimleri arasındaki farkın belirlenememesi gelmektedir.⁶ Bu nedenle hastaların tam ve doğru klinik öykü ile değerlendirilmesi önemlidir. Uykuya geçiş ve uykunun bitiş zamanı, uyku-uyanıklık perodları belirlenerek gündüz aşırı uykululuk hali, uykunun özellikleri ve sabah uyku hali devamlılığı detaylandırılarak iyi tanımlanmalıdır.⁶ Diğer uyku bozukluklarının dışlanması ile birlikte migren, epilepsi, travma veya genetik bozukluklar ayrıca belirlenmelidir. Fizik muayenede büyüme ve gelişme değerlendirilerek vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü ile obezite varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca hasta; kraniyofasiyal anomaliler, tonsiller hipertrofi, nazal septal deviyasyon,

¹ Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., recepkamilkili@gazi.edu.tr

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., petekarhan@yahoo.com.tr

KAYNAKLAR

- Kotagal S. Hypersomnia in children. *Sleep Medicine Clinics*. 2012;7:379-89.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. Third ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Young TB. Epidemiology of daytime sleepiness: definitions, symptomatology, and prevalence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(16):12-6.
- Leger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:307-17.
- Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(4):989-1004.
- Kothare SV, Kaleyias J. The clinical and laboratory assessment of the sleepy child. *Seminars in pediatric neurology*. 2008;15:61-9.
- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiology*. 1973;10: 431-6.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
- Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768-75.
- Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, Pietro B. The paediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep*. 2003;26:455-8.
- Meltzer LJ, Montgomery-Downs HE, Insana SP, Walsh CM. Use of Actigraphy for Assessment in Pediatric Sleep Research. *Sleep Med Review*. 2012;16:463-75.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med*. 2017;13(5):665-6.
- Aurora RN, Lamm CL, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep*. 2012;35:1467-73.
- Sateia, Michael J. "International classification of sleep disorders." *Chest* 146.5 (2014): 1387-1394.
- Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature medicine*. 2000;6:991-7.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27:469-74.
- Krahn LE, Pankratz VS, Oliver L, Boeve BF, Silber MH. Hypocretin (orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1*0602 status. *Sleep*. 2002;25:733-36.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet*. 2000;355:39-40.
- Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet F, Guilleminault C. HLA DQB1* 0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*. 1997;20:1012-20.
- Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nature genetics*. 2009;41:708-11.
- Faraco J, Lin L, Kornum BR, Kenny EE, Trynka G, Einen M, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS genetics*. 2013;9:e1003270.
- Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J et al. AS03 adjuvanted A/H1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012 7:e33 536.
- Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *Journal of sleep research*. 2013;22:482-95.
- Serra L, Montagna P, Mignot E, Lugaresi E, Plazzi G. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23:858-65.
- Plazzi G, Pizza F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghadam KK, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 2011;134:3480-92.
- Pizza F, Franceschini C, Peltola H, Vandi S, Finotti E, Ingravalle F, et al. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 2013;136:3787-95.
- Houghton WC, Scammell TE, Thorpy M. Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep medicine reviews*. 2004;8:355-66.
- Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy--clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nature reviews Neurology*. 2014;10:386-95.
- Overeem S, Reijntjes R, Huyser W, Jan Lammers G, Gert van Dijk J. Corticospinal excitability during laughter: implications for cataplexy and the comparison with REM sleep atonia. *Journal of sleep research*. 2004;13:257-64.
- Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *Journal of sleep research*. 2004;13:395-406.
- Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S. Prevalence and pathologic associations of sleep paralysis in the general population. *Neurology*. 1999;52:1194-94.

32. Ohayon MM, Priest RG, Caulet M, Guilleminault C. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *The British Journal of Psychiatry*. 1996;169:459-67.
33. Nishino S, Mao J, Sampathkumaran R, Shelton J. Increased dopaminergic transmission mediates the wake-promoting effects of CNS stimulants. *Sleep research online: SRO*. 1997;1:49- 61.
34. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep medicine*. 2003;4:579-82.
35. Aran AE, Mali; Lin, Ling; Plazzi, Guiseppe; Nishino, Seiji; Mignot, Emmanuel. *Clinical and Therapeutic Aspects of Childhood Narcolepsy-Cataplexy: A Retrospective Study of 51 Children*. *Sleep*. 2010;33.
36. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers G, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *European journal of neurology*. 2006;13:1035- 48.
37. Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep Med Rev* 2016. pii:S1087-0792(16)30091-0. doi:10.1016/j.smrv.2016.08.005.
38. Rye DB, Bliwise DL, Parker K, et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABAA receptors. *Sci Transl Med* 2012;4(161): 161ra151. doi:10.1126/scitranslmed.3004685.
39. Dauvilliers Y, Evangelista E, Lopez R, et al. Absence of α -aminobutyric acid-a receptor potentiation in central hypersomnolence disorders. *Ann Neurol* 2016;80(2):259Y268. doi:10.1002/ana.24710.
40. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011;12(6):550Y556. doi:10.1016/j.sleep.2011.03.010.
41. Mayer G, Benes H, Young P, et al. Modafinil in the treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time Ya randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res* 2015;24(1):74Y81. doi:10.1111/jsr.12201.
42. Ali M, Auger RR, Slocumb NL, Morgenthaler TI. Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment. *J Clin Sleep Med* 2009;5(6):562Y568.
43. Afolabi-Brown O, Mason TBA. Kleine-Levin syndrome. *Paediatr Respir Rev*. 2018;25:9-13.
44. Lavault S, Golmard JL, Grods E, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients; differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol*. 2015;77:529-40.
45. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11(10):918Y928. doi:10.1016/S1474-4422(12)70187-4.
46. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12): 1667Y1673. doi:10.1136/jnnp.74.12.1667.
47. Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, et al. Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: an open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology* 2015; 85(19):1655Y1662. doi:10.1212/WNL.0000000000002104.
48. Mathias JL, Alvaro PK. Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep medicine*. 2012;13:898-905.
49. Watson NE, Dikmen S, Machamer J, Doherty M, Temkin N. Hypersomnia following traumatic brain injury. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3:363-8.
50. Tham SW, Palermo TM, Vavilala MS, Wang J, Jaffe KM, Koepsell TD, et al. The longitudinal course, risk factors, and impact of sleep disturbances in children with traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2012;29:154-61.
51. Verberne LM, Maurice-Stam H, Grootenhuys MA, Van Santen HM, Schouten-Van Meeteren AY. Sleep disorders in children after treatment for a CNS tumour. *Journal of sleep research*. 2012;21:461-9.
52. Powell C, Guerrero D, Sardell S, Cumins S, Wharram B, Traish D, et al. Somnolence syndrome in patients receiving radical radiotherapy for primary brain tumours: a prospective study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100:131-6.
53. Manni R, Politini L, Nobili L, Ferrillo F, Livieri C, Veneselli E, et al. Hypersomnia in the Prader Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2001;112:800-5.
54. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16:568-73.
55. Nevsimalova S, Vankova J, Stepanova I, Seemanova E, Mignot E, Nishino S. Hypocretin deficiency in Prader-Willi syndrome. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005;12:70-2.
56. De Cock VC, Diene G, Molinas C, Masson VD, Kieffer I, Mimoun E, et al. Efficacy of modafinil on excessive daytime sleepiness in Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155A:1552-7.
57. Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep medicine reviews*. 2012;16:539-45.
58. Puymirat J, Bouchard JP, Mathieu J. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial. *Clinical therapeutics*. 2012;34:1103-11.

59. Gropman AL, Duncan WC, Smith ACM. Neurologic and Developmental Features of the Smith-Magenis Syndrome (del 17p11.2). *Pediatric neurology*. 2006;34:337-50.
60. De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois M-C, Souberbielle J-C, Mogenet A, Delhotal-Landes B, et al. β 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40:74-78.
61. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:16.
62. Nevsimalova S, Malinova V. Cataplexy and sleep disorders in Niemann-Pick type C disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15:522.
63. Ward CD. On doing nothing: descriptions of sleep, fatigue, and motivation in encephalitis lethargica. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26:599-604.
64. Dauvilliers Y, Lopez R, Ohayon M, Bayard S. Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. *BMC Med* 2013;11:78. doi:10.1186/1741-7015-11-78.

BÖLÜM 224

ÇOCUKLARDA SİRKADİYEN RİTİM UYKU UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

Halil ÇELİK¹
Ayşegül DANIŞ²

GİRİŞ

Uyku; sağlıklı bir gelişim, psikolojik ve sosyal durumun iyiliği için gerekli temel bir ihtiyaçtır. Uyku kalitesinin bozulmasının veya uyku problemlerinin olmasının bilişsel gelişim, akademik, sosyal performans, dikkat, immün sistem ve genel yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Uyku bozukluklarının görülme sıklığı çocuk ve ergenlerde tahmini %20-30 oranındadır.¹

Uyku bozukluklarının bir alt tipi olan, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları (SRUB), çevresel ve sosyal koşullara uygun olan uyku-uyanıklık ritminin bozulduğu klinik durumları kapsar. Sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkez olan suprakiazmatik nükleus (SKN), vücut ısı ritmi, uyku-uyanıklık döngüsü ve bazı hormonların (büyüme hormonu, kortizol ve melatonin) salgılanmasını kontrol eder. Işığa duyarlı olan fotosensitif retina ganglion hücrelerinin ilettiği ışık uyarısı, SKN'ye gelir. Buraya ulaşan ışık uyarısı azaldığında melatonin salınımı başlar. Işık uyarısı arttığında ise SKN kortizol salınımı için sinyal verir.² Fizyolojik sirkadiyen ritimde, uykudan kısa süre önce melatonin salınımı en yüksek düzeylere ulaşır.

Kortizol salınımının en yüksek düzeye ulaştığı saatler ise, sabahın erken saatleridir. Bu mekanizma, organizmanın fizyolojik işleyişinin dış çevre ile uyum halinde çalışmasını ve farklı koşullarda ritmik fonksiyonların sürdürülmesini sağlar. Uyku ve sirkadiyen ritim birbiriyle ilişkili olduğundan sirkadiyen ritimdeki bozulmalar uyku uyanıklık döngüsünü de etkileyerek uyku kalitesinde olumsuz değişikliklere yol açabilir. Sirkadiyen ritim bozulduğu zaman, melatonin ve kortizol salınım düzeni bozulur. Bunun sonucu olarak düzensiz uyku ve kronik yorgunluk ortaya çıkar.³

Çocuklar 3 aylık civarına geldiğinde sirkadiyen ritim, gece uykusu gündüze göre daha fazla olacak şekilde aşamalı olarak düzenlenmeye başlar. Bilişsel ve gelişimsel psikoloji alanındaki son çalışmalar, sosyal iletişimin erken gelişiminde motor, duygusal ve kişisel ritimlerin uyumunun önemini vurgulamaktadır. Ritimlerin senkronizasyonu dış ortama uyum ve adaptasyonu sağlar. Sirkadiyen ritim senkronizasyonunun bozulduğu durumlarda motor, duygusal ve kişilerarası ritimlerin işleyişi bozulur ve otizm spektrum bozukluğu gibi sosyal iletişim farklılıkları ile karakterize psikiyatrik bozukluklara karşı olan duyarlılık artar.⁴

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dr.hcelik-40@hotmail.com

² Uzm. Dr., Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, ayseguldanis7@gmail.com

çekilerek) 2-3 saat değiştirecek şekilde öneride bulunularak arzu edilen yatış saatine getirilmeye çalışılır. Uygulama kolay değildir, sosyal hayat, eğitim ve iş hayatı bu tedaviyi uygulamadaki en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir.

- b) **Fototerapi (ışık tedavisi):** Gündüz uyanıklığını belirgin şekilde artırır. Sabah saat 06:00-08:00 arası 1-2 saat süre ile 2000-2500 lux ışık yada kısa sürede daha güçlü ışık da kullanılabilir. (Düzensiz tip uyku-uyanıklık ritim bozukluğunda günün uyanık kalınması istenilen saatleri boyunca)
- c) **Farmakoterapi:** Çocukluk çağında nadiren farmakoterapi tercih edilmekle birlikte; uyku istenilen zamanlarda hipnotik/sedatif özellikli, uyanıklık istenilen zamanlarda stimulan özellikli ilaçlar hastalığın şiddetine göre kullanılabilir. Melatonin etkin bir tedavi olarak bildirilmesine rağmen çocukluk çağında kullanım dozu, süresi ve zamanlaması hakkında net bir görüş birliği bulunmamaktadır.²⁰ Farklı çalışmalarda önerilen melatonin dozu 1-5 mg/gece arasında değişmektedir. 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,15 mg/kg melatonin ve bir plasebo grubuyla yapılan bir doz belirleme çalışması, melatonin kullanımının uykuya başlama zamanını yaklaşık 1 saat öne çektiğini göstermiştir, bu etki plasebodan önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Her 3 melatonin dozu arasında anlamlı klinik farklılık saptanmamıştır.²¹ Çocuklarda ve ergenlerde melatonin kullanımının nöroendokrin sistem üzerine yan etkileri hakkında yapılan çalışmalarda uyku problemleri yaşaması nedeniyle ortalama 3,1 yıl melatonin tedavisi gören çocuklarda ergenlik gelişiminin bozulmadığı gösterilmiştir.²² Malow ve arkadaşlarının otizm spektrum bozukluğu ve/veya Smith-Magenis Sendromu tanısı olan ve melatonin tedavisi alan hastalarda 2 yıl boyunca boy, kilo, vücut kitle indeksi ve ergenlik evrelemesini takip etmiş ve anlamlı fark saptamamışlardır.²³

d) **Genel davranışsal öneriler:** Her hastaya mutlaka genel davranışsal önerilerde bulunulmalıdır. Bu öneriler:

- Uyku hijyeni konusunda özenli olmak
- Yatak odasının havasının yeterli ve temiz tutmak
- Yatak odası sıcaklığının 22-24 derece arasında tutmak
- İstenilen uyku saatinden 1 saat önce gevşeme moduna geçmek (Loş ışık, klasik müzik, kitap okumak gibi aktivitelerde bulunmak)
- Gündüz yapılan kısa uykulardan kaçınmak
- Obezite, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete bozukluğu gibi komorbid durumlar varsa tedavi etmek
- Yatmadan en az 6 saat öncesinde egzersiz yapmak
- Yatış-kalkış saatlerini düzene sokmak
- Hafta içi ve sonu aynı saatlerde uyuyup-uyanmak
- Gece parlak ışığa maruz kalmamak (Akşam uyku saatlerine yakın dönemlerde mavi ışık yayan teknolojik aletlerden uzak durmak)
- Uyku sırasında odayı tam karartmak
- Yataktan çıktıktan sonraki 30 dakika içerisinde en az yarım saat süre ile güneşli ortamda bulunmak
- Gündüz yatakta geçen zamanı sınırlandırmak
- Kafeinli/teofilinli içecekleri sınırlamak (Özellikle akşam saatlerinde)
- Ağır yemeklerden kaçınmak, beslenme saatlerini düzenlemek

KAYNAKLAR

1. Meltzer LJ, Plaufer MR, Thomas JH, Mindell JA. Sleep problems and sleep disorders in pediatric primary care: treatment recommendations, persistence, and health care utilization. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(4):421-426.
2. Zee P, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis)* 19 (1): 132-147. *Sleep Disorders* doi. 2013;10(01)
3. Ciulla L, Moorthy M, Mathew S, et al. Circadian rhythm and glaucoma: what do we know? *Journal of Glaucoma*. 2020;29(2):127-132.

4. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(10):20508-20542.
5. Miller AL, Lumeng JC, LeBourgeois MK. Sleep patterns and obesity in childhood. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015;22(1):41.
6. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS medicine*. 2004;1(3):e62.
7. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(3):164-179.
8. Hybschmann J, Topperzer MK, Gjørde LK, et al. Sleep in hospitalized children and adolescents: A scoping review. *Sleep medicine reviews*. 2021;59:101496.
9. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394.
10. Medicine AAoS. International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*. 2005:51-55.
11. Meltzer LJ, Mindell JA. Behavioral sleep disorders in children and adolescents. *Sleep Medicine Clinics*. 2008;3(2):269-279.
12. Reid KJ, Jaksa AA, Eisengart JB, et al. Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep medicine*. 2012;13(9):1171-1177.
13. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687-701.
14. Jan JE, Reiter RJ, Bax MC, Ribary U, Freeman RD, Wasdell MB. Long-term sleep disturbances in children: a cause of neuronal loss. *European journal of paediatric neurology*. 2010;14(5):380-390.
15. Skene DJ, Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep medicine*. 2007;8(6):651-655.
16. Trosman I, Ivanenko A. Classification and epidemiology of sleep disorders in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2021;30(1):47-64.
17. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of clinical sleep medicine*. 2015;11(10):1199-1236.
18. Eastman CI, Burgess HJ. How to travel the world without jet lag. *Sleep medicine clinics*. 2009;4(2):241-255.
19. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(12):4612-4620.
20. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep*. 2005;28(10):1271-1278.
21. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *European journal of paediatric neurology*. 2015;19(2):122-133.
22. Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology*. 2011;216(1):111-120.
23. Malow B, Adkins KW, McGrew SG, et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(8):1729-1737.

BÖLÜM 225

ÇOCUKLARDA PARASOMNİLER

Kutluhan YILMAZ¹

GİRİŞ

İlk kez 1932 yılında Henri Roger tarafından uyku terörü ve somnambulizm için kullanılan Parasomni terimi en son olarak 2014 yılında Amerikan Uyku Akademisi Birliği tarafından hazırlanan sınıflamada (ICSD-3) ‘uykuya girerken, uykuda ya da uykudan uyanma sırasında ortaya çıkan istenmeyen fiziksel olaylar veya tecrübeler’ olarak tanımlanmakta ve uyku evreleri temelinde 4 alt grupta incelenmektedir (Tablo 1).¹

I. NREM PARASOMNİLERİ

Uyanma bozuklukları da denilen bu parasomniler yavaş dalga uykusu sırasında ortaya çıkan parasomnilerdir. Beş alt başlıkta incelenmekte olup NREM uykunun en yoğun olduğu gece uykusunun ilk 1/3 kısmında ve genellikle uykudan 1-1,5 saat sonra ortaya çıkma gibi ortak özellikleri vardır (Tablo 2).

NREM parasomnileri genç erişkinlerin %1-4’ünü etkilemektedir. Okul öncesi yaşlarda ise çocukların %88’inde en az bir kez parasomni görüldüğü bildirilmiştir. Konfüzyonel uyanma prevelansı 3-13 yaş arasında %17,3, 15 yaşından sonrası için %2,9-4,2 olarak, hayat boyu için ise %18,5 bildirilmektedir; uykuda yürü-

Tablo 1: Parasomniler¹

I. NREM ilişkili parasomniler

1. Konfüzyonel uyanma
2. Uyurgezerlik
3. Gece terörü
4. Uykuya ilişkili yeme bozukluğu
5. Uykuya ilişkili cinsel davranış

II. REM ilişkili parasomniler

1. REM uykusu davranış bozukluğu
2. Tekrarlayan izole uyku paralizisi
3. Kabus bozukluğu

III. Diğer parasomniler

1. Patlayan kafa sendromu
2. Uyku ile ilgili halüsinasyonlar
3. Uykuda enürezis
4. Tıbbi bir bozukluğa bağlı parasomni
5. Bir ilaç veya madde nedeniyle parasomni
6. Parasomni-tanımlanmamış

IV. İzole semptomlar ve normal varyantlar

1. Uykuda konuşma

me için hayat boyu prevelans %18,3 iken 6-16 yaşında %40 olarak saptanmıştır; uyku terörü için ise çocuklarda %1-6,5 ve erişkinlerde %2,2 iken 5 yaşından küçüklerde ise %25 olarak bildirilmektedir.¹⁻³

Uyanık-uyku evrelerinin geçişleri beynin farklı bölümlerinde bir uyum içinde seyredir-

¹ Prof. Dr., Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drkutluhan@yahoo.com

rağmen istemli hareketlerin yapılamamasıdır. Bu sırada solunum korunmuştur. Ataklar saniyeler ile birkaç dakika sürer. Vücudunu hareket ettirememekten kaynaklanan korku ve panik hissi ile göğüs kafesinde baskı hissi eşlik edebilir. Bazı hastalar uyku paralizi episodlarından farklı zamanlarda, uyku öncesinde ya da sonrasında ses, görüntü veya dokunma halüsinasyonları ifade edebilmektedir. Uyku paralizi narkolepsinin önemli bileşenlerinden biridir. Bununla beraber uyku paralizi narkolepsiden bağımsız da olabilir. Kronik yorgunluk, uykusuzluk, anksiyete gibi faktörler buna neden olabilir. Öte yandan konversiyon bozuklukları ve hipokalemi periyodik paralizi gibi geçici güçsüzlük durumları da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Narkolepsi gibi alta başka bir nedenin olmadığı bir kişide tekrarlı olarak görüldüğünde Tekrarlayan izole uyku paralizi terimi kullanılır. Çoğu olguda adolesan dönemde başlar. Seyrek tekrarlayanlarda tedavi gerektirmez. Tüm uyku bozukluklarında olduğu gibi uyku hijyeni düzenlemeleri ve predispozan etkenlerin uzaklaştırılması tedavi yaklaşımının ilk basamağını oluşturur.^{1,4,5}

III. DİĞER PARASOMNİLER

Diğer parasomniler grubu içinde Patlayan kafa sendromu, Uyku ile ilgili halüsinasyonlar, Uykuda enürezis, Tıbbi bir bozukluğa bağlı parasomni, Bir ilaç veya madde nedeniyle parasomni ve Tanımlanmamış parasomniler yer almaktadır. Bunlardan Uyku ile ilgili halüsinasyonlar uykuya dalarken (hipnagojik) ya da uykudan uyanırken (hipnopompik) olabilir. Çoğunlukla görseldir. Bu semptomun narkolepsiyle beraberliği önemlidir. Öte yandan tıbbi durumlar, ilaç (beta bloker) veya madde kullanımıyla ilişkili de olabilir. Bunların olmadığı durumlarda bu tanım kullanılmaktadır.¹

IV. İZOLE SEMPTOMLAR VE NORMAL VARYANTLAR

Uykuda konuşma sık rastlanan ve normal bir varyant kabul edilen bir durumdur. Çocuklarda daha sık olup 3-10 yaşlar arasında %55.5 oranında saptanmıştır.¹ REM ya da NREM uykuda olabilir; nadiren hatırlanır. Öte yandan subklinik REM uykusu davranış bozukluğu ve konfüzyonel uyanma gibi parasomnilerle ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014; 225-280.
2. Lamberge I, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 2000;106:67-74.
3. Hublin C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Med Rev*. 2003;7(5):413-21.
4. Mason TB 2nd, Pack AI. Pediatric parasomnias. *Sleep* 2007;30:141-51.
5. Bruni O, DelRosso LM, Melegari MG, Ferri R. The Parasomnias. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2021 Jan;30(1):131-142.
6. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Sleep Terrors: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16:176-182.
7. Gurbani N, Dye TJ, Dougherty K, Jain S, Horn PS, Simakajornboon N. Improvement of Parasomnias After Treatment of Restless Leg Syndrome/Periodic Limb Movement Disorder in Children. *J Clin Sleep Med*. 2019 May 15;15(5):743-748.
8. Simon SL, Byars KC. Behavioral treatments for non-rapid eye movement parasomnias in children. *Curr Sleep Med Rep* 2016;2(3):152-7.
9. Kotagal S. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder During Childhood. *Sleep Med Clin*. 2015;10:163-7.
10. Lloyd R, Tippmann-Peikert M, Slocumb N, Kotagal S. Characteristics of REM sleep behavior disorder in childhood. *J Clin Sleep Med*. 2012 Apr 15;8(2):127-31.
11. Gaughan T, Buckley A, Hommer R, et al. Rapid Eye Movement Sleep Abnormalities in Children with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS). *J Clin Sleep Med*. 2016;12:1027-32.

BÖLÜM 226

UYKU İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

F. Müjgan SÖNMEZ¹

GİRİŞ

Uyku ilişkili hareket bozuklukları uykuda oluşan basit, sıklıkla stereotipik hareketlerdir ve çocukların %15-20'sini etkiler. Hareketler uyanıklıktan uykuya geçiş, uyku dönemi veya uyanıklık ve uyku döneminin her ikisinde de oluşabilir. Bazı hareketler fizyolojik ve benign olabilirken, diğerleri patolojik olabilir. Çocuk ve gençlerde görülen bozuklukların nedeni, klinik özellikleri, klinik seyri ve tedavi yanıtı değişkendir.¹⁻⁶

ICSD-3'e göre çocukluk çağında ortaya çıkan uyku ilişkili hareket bozuklukları aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.^{1,2} (Şekil 1)⁷

1. Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları (RHB)
2. Restless leg sendromu (Huzursuz bacak sendromu) (HBS)
3. Periodik ekstremite hareket bozuklukları (PEHB)
4. Uyku ilişkili diş gıcırdatma (bruxism)
5. Benign infantil uyku miyoklonusu
6. Uyku ilişkili bacak krampları
7. İzole semptom ve normal varyantlar
 - a. Uyku startı (hipnik jerkler)
 - b. Hipnagogik ayak tremoru ve değişken bacak kas aktivasyonu

UYKUDA RİTMİK HAREKET BOZUKLUKLARI (RHB)

RHB genellikle uykuya başlama öncesinde ve bazen uyku sırasında görülen basit, stereotipik, 0.5-2 Hz sıklığında veya daha fazla sürede tekrarlayabilen, büyük kas grupları hareketi olarak ortaya çıkan hareketlerdir.⁷⁻¹⁰ Uykuya geçiş dönemi, N2 ve REM uyku evrelerinde daha sık olmakla birlikte,⁷ büyük seri çalışmalarında uykunun her fazında ortaya çıkabildiği bildirilmiştir.¹¹⁻¹³ Bir gecelik RHB epizodları saniye veya birkaç dakikadan birkaç saate devam edebilir.^{7,12} PSG kayıtlarına göre değişken süreler içerisinde 0.5-2 Hz sıklığında oluşan minimum 4 hareket oluşumu ile karakterizedir.^{14,15} ICSD-3 e göre bu hareketler normal uykuyu etkileyen, gündüz fonksiyonlarını belirgin bozan (konsantrasyon azlığı, davranış bozukluğu, hafıza ve karar verme kapasitesinde bozulma), kendine vücuduna zarar veren hareketler olarak tanımlanmıştır.^{1,2,12,13}

Ritmik hareket bozuklukları : Tanısal kriter

Kriter A-D tanı için şart

- A. Hasta büyük kas gruplarını tutan tekrarlayıcı, stereotipik ve ritmik hareketler gösterir

¹ Prof. Dr., KTÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., (Emekli Öğretim Üyesi) mjpgsonmez@yahoo.com

Magnezyum eliminasyonunu artıran tüm gıdalardan kaçınmak gerekir.⁷⁹

Hipnogojik Ayak Tremoru

Broughton tarafından 1988 yılında ilk kez tanımlanmıştır.⁸⁰ Uykuya dalma döneminde veya hafif NREM uyku esnasında tüm ayak ve parmaklarda ortaya çıkan hareketlerdir.^{9,81,82} Sıklıkla tek bir bacakta tekrarlayıcı oluşur. Tremorlar 3-5 Hz sıklığında ve 250-1000 ms bürst süresinde oluşan ve 10-15 sn sürelerle devam eden tremorlardır.^{29,81} (Tablo 1)⁷ Cins ayırımı yoktur. Çocuklarda sıklığı bilinmemektedir. Herhangi bir sekel riski olmadığı için tedavi gerekmez.^{18,81}

DEĞİŞKEN BACAK KASI AKTİVASYONU (ALMA)

Uyku veya takip eden arosal döneminde ortaya çıkan, önce bir bacadaki tibialis anterior kasında görülüp daha sonra diğer bacadaki kası etkileyen 0.5-2 Hz sıklıkta ortaya çıkan hareketlerdir.⁸³ (Tablo 1)⁷ Etiyolojisi bilinmemektedir.²⁹ Antidepresan alan hastalarda gözlenmesi ve dopaminerjik ilaçlarla sıklığın azalması nedeniyle serotonin veya dopamin ilişkili spinal kord jeneratörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir.^{18,84,85} Erkeklerde daha sık görülür. Uykuda solunum bozuklukları ve periodik ekstremit hareketleri olan hastalarda görülebilir.⁹ PSG gerekir. Benign niteliktedir ve tedavi gerektirmez.

Aşırı Bölünmüş Miyoklonus

NREM döneminde ortaya çıkan ani, asenkron, asimetrik, izole, el parmağı, ayak parmağı ve ağız kenarında görülen basit seyirme hareketleridir.^{18,86} Sıklıkla başka uyku bozuklukları incelenirken Polisomnografi sırasında EMG kayıtlarında rastlantısal olarak görülür. Bebekler ve sütçocuklarında belirgindir. Nieman Pick Tip C'li hastalarda da bildirilmiştir.⁸⁷

Ayırıcı tanısının HBS, PEHB, epileptik miyok, uyku ilişkili bacak krampları, hipnogojik

ayak tremoru, değişen bacak kası aktivasyonu ve propriospinal miyoklonus ile yapılması gereklidir.⁸⁶

Propriospinal Miyoklonus

Tekrarlayıcı, sıklıkla sabit bir konumda gövde, kalçalar ve dizlerin fleksor, aritmik, kısa hareketleridir.⁸⁷ Semptomlar sıklıkla uyanıklıktan uyku dönemine geçişte hafif NREM döneminde oluşur.^{9,18} Spinal korddaki yayılım sonucu oluştuğu düşünülür.^{88,89} Milisaniye sürelerle, gece çok sayıda oluşabilir. (Tablo 2)⁹ Primer (altta neden bulunmayan) veya sekonder nedenlerle (psikojenik veya fonksiyonel hareket bozuklukları) oluşabilir

Tanı için Polisomnografi sırasında EMG kayıtlarında spinal kaslardan köken alan ve yukarı ve aşağıya doğru yayılan kısa EMG bürstleri görülmesi karakteristik bulgudur.^{18,90}

PEH, hipnik jerkler, fazik REM seyirmeleri ve epileptik miyoklonus ile ayırıcı tanı yapılması gerekir.⁸⁷

KAYNAKLAR

1. International Classification of Sleep disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep medicine, Darien, IL 2014.
2. International classification of Sleep disorders -Third edition highlights and modifications. Michael JS. Chest. 2014; 146: 1397-1394
3. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. J Clin Psychiatry 1999; 60: 268,
4. Lici A. Sleep disorders . Assesment and treatment in preschool aged children. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am 2017; 1-9
5. Meer Ahmad AM, Sinniah D, Habil MH and How SL. A review on sleep-disorders in children and adolescents. AJPR 2019; 2: 1-20
6. Walters AS. Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders. Chest 2007; 131: 1260-
7. Gwyther AR; Walters AS, Hill CM. Rhythmic movement disorder in childhood: an integrative review. Sleep Med Rev 2016; 35: 62-75
8. Manni R, Terzaghi M. Rhythmic movements during sleep: a physiological and pathological profile. Neurol Sci 2005;26: s 181-s185

9. Vaughn BV. Approach to abnormal movements and behaviors during sleep. www.uptodate.com
10. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Yamada T. Diagnosing rhythmic movement disorder with video-polysomnography. *Pediatr Neurol*. 1997; 16: 37-41.
11. Mayer G, Wilde-Frenz J, Kurella B. Sleep related rhythmic movement disorder revisited. *J Sleep Research* 2007; 16: 100-116.
12. Stepanova I, Nevsimalova S, Hanusova J. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood. *Sleep* 2005; 28: 851-857
13. Stores G. Aspects of sleep disorders in children and adolescents. *Dialogues in Clin Neurosci* 2009; 11: 81-90
14. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version. 2.3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2016.
15. Merli E, Ferri R, DelRosso LM, Mignani F, Lodda G, Traverso A et al. Sleep-Related Rhythmic Movements and Sleep Terrors: A Possible Common Neurophysiological Background in a Preschool Boy. *J Clin Sleep Med* 2019; 15:1849-1852
16. Haywood PM; Hill CM. Rhythmic movement disorder: managing the child who head-bangs to get to sleep. *Paediatr Child Health* 2012;22: 207-210.
17. Gogo E, VanSluijs RM, Cheung T, Gaskell, Jones L, Alwan NA et al. Objectively confirmed prevalence of sleep-related rhythmic movement disorder in pre-school children. *Sleep Med* 2019; 53: 16-21.
18. Hamilton-Stubbs PE, Walters AS. Sleep Disorders in Children: Simple Sleep Related Movement Disorders S. Nevšimalová, O. Bruni (eds.), *Sleep Disorders in Children* Springer International Publishing Switzerland 2017 p: 227-255.
19. Singer H. Stereotypic movement disorders. In: Weiner W, Tolosa E, editors. *Hyperkinetic Movement Disorders. Handbook of clinical neurology*. Vol 100 Chapter 45 3rd series. Elsevier, Amsterdam. 2011: p. 632-8.
20. Prihodova I, Skibova J, Nevsimalova S. Sleep-related rhythmic movements and rhythmic movement disorder beyond early childhood. *Sleep Med* 2019; 112-115
21. Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, Glazemakers I, Hoorenbeek KV, Verhulst SL. Sleep disorders during childhood: a practical review. *Europ J Pediatr* 2018; 177: 641-648.
22. Vetrugno R, Montagna P. Sleep-to-wake transition movement disorders. *Sleep Medicine* 2011; 12 suppl 2: S11-16
23. Su C, Miao J, Liu Y, Liu R, Lei G, Zhang W, et al. Multiple forms of rhythmic movements in an adolescent boy with rhythmic movement disorder. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:896-9.
24. Chokroverty S, Bhat S, Allen RP. Motor control and dyscontrol in sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep disorders medicine. Basic science, Technical considerations and clinical aspects*. 4th.ed. New York: Springer; 2017: p: 713-757
25. Laganieri C, Pennestri MH, Rassu AL, Barateau L, Chenini S, Evangelista E, et al. Disturbed nighttime sleep in children and adults with rhythmic movement disorder. *Sleep* 2020; 43: :zsa105.
26. Klackenberg G. Rhythmic movements in infancy and early childhood. *Acta Paediatr Scand* 1971; 224: 74-83
27. Sallustro F AC. Body rocking, head banging, and head rolling in normal children. *The Journal of Pediatrics*. 1978;93:704-8.
28. Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*. 2000;106(1 Pt 1):67-74. 27.
29. Kotagal S. Sleep related movement disorders in childhood. www.uptodate.com
30. Willis T. *The London practice of Physick*, London: Basset & Crock. 1685
31. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Pediatric restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome study Group (IRLSSG) consensus criteria—History, rationale, description and significance. *Sleep Med* 2014; 15: 860-870.
32. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 283-295
33. Pienczk-Ręclawowicz K, Pilarska E, Olszewska A, Ręclawowicz D, Konieczna S, Sławek J. The prevalence of the restless leg syndrome/Willis Ekbom disease among teenagers, its clinical characteristics and impact on everyday functioning. *Sleep Med* 2021; 89: 49-54
34. Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S. A prevalence study of restless legs syndrome in Turkish children and adolescents. *Sleep Med* 2011; 12: 315-321.
35. Sander HH, Eckeli AL, Costa Passos AD, Azevedo L, Fernandes do Prado LB, França Fernandes RM. Prevalence and quality of life and sleep in children and adolescents with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med* 2017; 30: 204-209.
36. Picchietti DL, Allen RP, Walters AS, et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents-The Peds REST study. *Pediatrics* 2007; 120: 253-266.
37. Rye DB. The molecular genetics of restless. *Sleep Med Clin* 2015; 10: 227-233.
38. Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep Med* 2017; 31: 61-70
39. Khan KF, Ahlberg CD, Chow CA, et al. Iron, dopamine, genetics and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurol* 2017; 264: 1634
40. Winkelman J, Schormair B, Xiong L, Dion PA, Rye DB, Rouleau GA. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2017; 31: 18-22

41. Mihle H, Neumann A, Lohmann-Hedrich K, Lohmann T, Lu Y, Winkler S, Waltz S, Fischenbeck A, et al. Childhood-onset restless legs syndrome: clinical and genetic features of 22 families. *Mov Disord* 2008; 23: 1113-1121
42. Burhans MS, Dailey C, Beard Z, Wiesinger J, Murray-Kolb L, Jones BC, et al. Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters *Nutr Neurosci* 2005; 8: 31-38
43. Picchietti DL, Arbuckle RA, Abetz L, Durmer JS, Ivanenko A, Owens JA, et al. Pediatric restless legs syndrome: analysis of symptom descriptions and drawings. *J Child Neurol* 2011; 26: 1365-1121
44. Carter JC, Wrede JE. Overview of sleep and sleep disorders in infancy and childhood. *Pediatr Ann* 2017; 46: e133-e138.
45. Pullen SJ, Wall CA, Angstman ER, et al. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with restless legs syndrome: a retrospective study. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 587-596
46. Walters AS, Gabelia D, Frauscher B. Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? A side-by-side comparison of the diagnostic criteria for both and recommendations for future research. *Sleep Med* 2013; 14: 1247-1252.
47. Hening WA, Caivano CK. Restless leg syndrome : A common disorder in patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 55-62.
48. Weeß HG. Sleep related movement disorders. (In: Practice of sleep medicine. Sleep Disorders in Children and Adults (Eds: Stuck BA, Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß HG). Springer Nature Switzerland AG . 2021; p: 219-236.
49. Rulong G, Dye T, Simakajornboon N. Pharmacological Management of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in children. *Pediatr Drugs* 2018; 20:9-17.
50. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N . Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med* 2017; 32:213-219
51. England S, Picchietti D, Couvadelli B, Fisher B, Siddiqui F, et al. L-Dopa improves restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep but not attention-deficit-hyperactivity disorder in a double-blind trial in children. *Sleep Med* 2011;12:471-477.
52. Catoire H, Dion PA, Xiong L, et al, Restless legs syndrome-associated MEIS1 risk variant influences iron homeostasis. *Ann Neurol* 2011; 70: 170-175.
53. Al-Sahawya B, Ehsan Z, Perry GÖ, Ingram DG. Limb movements during sleep in children: effects of age, sex, and iron status in more than 1,000 patients referred to a pediatric sleep center . *J Clin Sleep Med* 2020; 16: 49-54.
54. Wong MW, Williamson BD, Qiu W, Champion D, Teng A. Growing pains and periodic limb movements of sleep in children. *J Paediatr Child Health* 2014;50:455-460
55. Ferri R, Manconi M, Lanuzza B, Cosentino FI, Bruni O, Ferini-Strambi L, Zucconi M Age-related changes in periodic leg movements during sleep in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:790-798.
56. Scholle S, Scholle HC. Leg movements and periodic leg movements during sleep in the development across childhood and adolescence from 1 to 18 years. *Sleep Med* 2014;15:1068-1074.
57. Gaultney JF, Merchant K, Gingras JL. Parents of children with periodic limb movement disorder versus sleep-disordered breathing report greater daytime mood and behavior difficulties in their child: the importance of using ICSD-2nd edition criteria to define a PLMD study group. *Behav Sleep Med* 2009; 7: 119-135
58. Newcorn JH, Schulz K, Harrison M, DeBellis MD, Udarbe JK, Halperin JM. Alpha 2 adrenergic agonists. Neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45: 1019-1022.
59. Insana S, Gozal D, McNeil D, Montgomery H. Community based study of sleep bruxism during early childhood. *Sleep Med* 2013; 14: 183-188.
60. Sateia M. Sleep related movement disorders. In: International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014. p. 282-320
61. Wieckiewicz M, Bogunia-Kubik K, Mazur, G, Danel, D, Smardz, J, Wojakowska, A, et al. Genetic basis of sleep bruxism and sleep apnea—Response to a medical puzzle. *Sci. Rep.* 2020; 10: 7497 doi: 10.1038/s41598-020-64615-y.
62. Elsayed RM, Hasanein BM, Sayyah HE, El-Auoty MM, Tharwat N, Belal TM. Sleep assessment of children with cerebral palsy: Using validated sleep questionnaire. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16:62-65.
63. Chiang HL, Gau SS, Ni HC, Chiu YN, Shang CY, Wu YY, et al. Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *J Sleep Res* 2010; 19:535-945.
64. Guaita M, Högl B. Current Treatments of Bruxism. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18:10. doi: 10.1007/s11940-016-0396-3
65. Rintakoski K, Kaprio J. Legal psychoactive substances as risk factors for sleep-related bruxism: a nationwide Finnish Twin Cohort study. *Alcohol Alcohol* 2013;48D4:487-94.
66. Manfredini D, Landi N, Fantoni F, Segù M, Bosco M. Anxiety symptoms in clinically diagnosed bruxers. *J Oral Rehabil* 2005;32:584-8
67. Salgueiro DCMM, Bortoletto, CC, Horliana, ACR, Mota ACC, Motta LJ, Motta PB, et al. Evaluation of muscle activity, bite force and salivary cortisol in children with bruxism before and after low level laser applied to acupoints: Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Complement. Altern. Med* 2017; 17: 391 doi: 10.1186/s12906-017-1905-y

68. Bulanda S, Ilczuk-Rypula D, Nitecka-Buchta A, Nowak Z, Baron S, Postek-Stefanska L. Sleep Bruxism in Children: Etiology, Diagnosis, and Treatment—A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, 18(18), 9544; <https://doi.org/10.3390/ijerph18189544>
69. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: An overview for clinicians. *Br. Dent. J* 2018; 225: 497–501
70. Resnick R, Solomn M, Perotta L, Chambers H. Benign neonatal sleep myoclonus. *Arch Neurol* 1986; 43: 266–268.
71. Suzuki Y, Toshikawa H, Kimizu T, Kimura S, Ikeda T, Mogami Y, & Yanagihara, K. Benign neonatal sleep myoclonus: Our experience of 15 Japanese cases. *Brain and Develop* 2015; 37: 71–75.
72. Ghossein J, Pohl D. Benign spasms of infancy: a mimicker of infantile epileptic disorders. *Epileptic Disord.* 2019;21:585–589
73. Baldelli L, Provini F. Fragmentary Hypnic Myoclonus and Other Isolated Motor Phenomena of Sleep. *Sleep Med Clin.* 2021;16:349–361.
74. Walter A. Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders. *Chest* 2007; 131: 1260
75. Serino D., & Fusco L. Epileptic hypnagogic jerks mimicking repetitive sleep starts. *Sleep Medicine*, 2015; 16: 1014–1016
76. Kanann N, Sawaya R. Clinically mysterious and painful-but manageable. *Geriatrics.* 2001;56:34–42.
77. Leung A, Wong B, Chan P, Cho H. Nocturnal leg cramps in children: incidence and clinical characteristics. *J Natl Med Assoc.* 1999;91:329–32
78. Brown TM. Sleep-Related leg cramps: A review and suggestions for future research. 2015; 10: 385–392.
79. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses.* 2001;56:163–70
80. Broughton R. Pathological fragmentary myoclonus, intensified hypnic jerks and hypnagogic foot tremor: three unusual sleep related movement disorders. In: Koella WP, Obal F, Shulz H, Visser P, editors. *Sleep '86*. Stuttgart: G. Fischer Verlag; 1988. p. 240e3.
81. Stefani A, Högl B. Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, and Treatment of Minor Motor Activity and Less Well-Known Movement Disorders of Sleep. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 1
82. Wichniak A, Tracik F, Geisler P, Ebersbach G, Morrissey S, Zulley J. Rhythmic foot movements while asleep. *Mov Disord.* 2001;16:1164–70.
83. Merlino G, Gigli LG. Sleep-related movement disorders. *Neurol Sci.* 2012;33:491–513. 73.
84. Chervin R, Consens F, Kutluay E. Alternating leg muscle activation during sleep and arousals: a new sleep related motor phenomenon? *Mov Disord.* 2003;18:551–9. 74.
85. Cosentino FI, Iero I, Lanuzza B, Tripodi M, Ferri R. The neurophysiology of the alternating leg muscle activation (ALMA) during sleep: study of one patient before and after treatment with pramipexole. *Sleep Med.* 2006;7:63–71.
86. Nepozitek J, Sonka K. Excessive fragmentary myoclonus: What Do we know. 2017; 118: 5–13
87. Sateia M. Sleep related movement disorders. In: *International classification of sleep disorders*, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014 : p. 282–320.
88. Brown P, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Axial myoclonus of propriospinal origin. *Brain* 1991;114:197–214.
89. Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Propriospinal myoclonus: evidence for spinal “pattern” generators in humans. *Mov Disord* 1994;9:571–576.
90. Sandra M.A. van der Salm, Roberto Erro, Carla Cordvari, Mark J. Edwards, Johannes H.T.M. Koelman, Tom van den Ende, Kailash P. Bhatia, Anne-Fleur van Rootselaar, Peter Brown, Marina A.J. Tijssen. Propriospinal myoclonus: Clinical reappraisal and review of literature. *Neurology.* 2014; 83: 1862–1870
91. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *Lancet Neurol* 2012;11:250–260

BÖLÜM 227

ÇOCUKLARDA UYKU BOZUKLUKLARINDA TANI TEDAVİ

Sevda İSMAİLOĞULLARI¹
Şule DUMAN²

GİRİŞ

Optimal uyku süresi ve uyku kalitesi, çocuklarda ve ergenlerde tıbbi ve duygusal sağlık için gereklidir.¹ Uyku sorunları hem pediatrik tıbbi hastalıklarda,^{2 3} hem de psikiyatrik hastalıklarda⁴ yaygındır. Çocuk ve ergenlerde uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük yaygın olarak bildirilen uyku problemleridir. Son yıllarda gece uyku süresinde azalma, gündüz uyku hali ve hafta sonu uyku süresinde artış önceki yıllara göre daha fazla bildirilmektedir.⁴

Uyku bozuklukları, çocuklarda ve ergenlerde sık görülür ve yetersiz teşhis edilir. Çocukların yaklaşık %25'inin çocukluk döneminde uyku sorunu vardır.⁵ Çeşitli çalışmalarda çocukların %19'unda ve ergenlerin %10'unda insomni belirtileri bildirilmiştir.⁶ Horlama ilkokul çocuklarının %3.4 ila %34'ünde, şiddetli uykuda solunum bozukluğu ise %1.0'ında bildirilmiştir.⁷ Ancak çocukların sadece %3.7'sine pediatrik birinci basamaklarda uyku bozuklukları tanısı konmaktadır ve bu durum bu bozuklukların yaygınlığından daha düşüktür.⁸ Uyku sorunlarının taranması da yaşa göre değişmektedir. Bebeklerin sadece %61.7'si, okul

öncesi çocukların %48.8'i, çocukların %36.5'i, çocuklar ve ergenlerin %35.3'ü pediatrik hemşirelik hizmetleri tarafından uyku bozuklukları açısından taranmaktadır.⁹ Bu kitap bölümünde sık görülen bazı uyku bozukluklarının pediatrik yaş grubundaki klinik özellikleri ve tedavilerinden bahsedilecektir.

İNSOMNİ

Uyku, bebeklikten ergenliğe kadar gelişim için hayati öneme sahiptir. Çocukların beyni biçimlendirmeye müsaittir ve eşlik eden nörogeşimsel plastik süreçleri desteklemek için uyku gereklidir.¹⁰ Bununla birlikte, yatma zamanı çocuklar ve ebeveynler için zorlayıcı olabilir. Kabus görme korkusu ve yatma zamanı direnci çocuklarda sık görülmektedir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yaş, cinsiyet ve kültürel alışkanlıklar gibi faktörlere bağlı olarak uyku şikayetlerinin yüzdesi çocuklarda %80'e kadar ulaşabilmektedir.¹¹ Her ne kadar ebeveyn tavırları ve uyku sorunlarının tanımları kültürler arasında farklılık gösterse de çocukların en az %25'inin klinik olarak önemli bir uyku patolojisinden mustarip olduğu düşünülmektedir.⁵ Her beş çocuk ve preergenden biri uykusuzluk sempto-

¹ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., sevdademirci@yahoo.com

² Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Fakültesi, Nöroloji Kliniği, suleduman@erciyes.edu.tr

- Bakım veren veya ailede negatif etki (gece zamanı bozulmaları)
- Davranış problemleri (yatmaktan kaçınma, karanlık korkusu)
- Gün içi uykululuk
- Fatig veya enerji azlığı
- Bozulmuş eğitim/meslek ilişkili fonksiyon
- Bozulmuş kişisel/sosyal fonksiyon

REM Parasomnilerinde Tedavi

RDB:

- Melatonin ve agonistleri
- Klonazepam

Kabus bozukluğu:

- Prazosin

Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi:

- Trisiklik antidepresanlar
- SSRI lar

KAYNAKLAR

1. Gruber R, Carrey N, Weiss SK, et al. Position statement on pediatric sleep for psychiatrists. *Journal of the Canadian academy of child and adolescent psychiatry* 2014;**23**(3):174.
2. Lewandowski AS, Ward TM, Palermo TM. Sleep problems in children and adolescents with common medical conditions. *Pediatric Clinics* 2011;**58**(3):699-713.
3. Matricciani L, Paquet C, Galland B, et al. Children's sleep and health: a meta-review. *Sleep medicine reviews* 2019;**46**:136-50.
4. Baddam SK, Canapari CA, Van Noordt SJ, et al. Sleep disturbances in child and adolescent mental health disorders: A review of the variability of objective sleep markers. *Medical sciences* 2018;**6**(2):46.
5. Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Sleep Medicine Clinics* 2007;**2**(3):353-61.
6. Calhoun SL, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, et al. Prevalence of insomnia symptoms in a general population sample of young children and preadolescents: gender effects. *Sleep medicine* 2014;**15**(1):91-95.
7. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 2009;**32**(6):731-36.
8. Meltzer LJ, Johnson C, Crosette J, et al. Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices. *Pediatrics* 2010;**125**(6):e1410-e18.
9. Mindell JA, Owens JA. Sleep problems in pediatric practice: clinical issues for the pediatric nurse practitioner. *Journal of Pediatric Health Care* 2003;**17**(6):324-31.
10. Frank MG, Issa NP, Stryker MP. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron* 2001;**30**(1):275-87.
11. Sadeh A, Mindell J, Rivera L. "My child has a sleep problem": a cross-cultural comparison of parental definitions. *Sleep medicine* 2011;**12**(5):478-82.
12. Johnson EO, Roth T, Schultz L, et al. Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. *Pediatrics* 2006;**117**(2):e247-e56.
13. Nevšimalová S, Bruni O. Sleep in Neurological and Neurodevelopmental Disorders. *Sleep Disorders in Children*: Springer, 2017:357-87.
14. Carskadon MA. Patterns of sleep and sleepiness in adolescents. *Pediatrician* 1990;**17**(1):5-12.
15. Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, et al. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. *Journal of sleep research* 2013;**22**(5):549-56.
16. Pagel JF, Forister N, Kwiatkowski C. Adolescent sleep disturbance and school performance: the confounding variable of socioeconomic. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007;**3**(01):19-23.
17. O'Brien EM, Mindell JA. Sleep and risk-taking behavior in adolescents. *Behavioral sleep medicine* 2005;**3**(3):113-33.
18. Danner F, Phillips B. Adolescent sleep, school start times, and teen motor vehicle crashes. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008;**4**(6):533-35.
19. Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, et al. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep medicine reviews* 2010;**14**(3):179-89.
20. Medicine AAOs. The International Classification of Sleep Disorders(ICSD-3): American Academy of Sleep Medicine, 2014.
21. Brown KM, Malow BA. Pediatric insomnia. *Chest* 2016;**149**(5):1332-39.
22. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nature and science of sleep* 2018;**10**:193.
23. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep medicine reviews* 2010;**14**(1):9-15.
24. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep medicine reviews* 2010;**14**(1):19-31.
25. Fernandez-Mendoza J, Li Y, Vgontzas AN, et al. Insomnia is associated with cortical hyperarousal as early as adolescence. *Sleep* 2016;**39**(5):1029-36.
26. Drake CL, Cheng P, Almeida DM, et al. Familial risk for insomnia is associated with abnormal cortisol response to stress. *Sleep* 2017;**40**(10).

27. Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep medicine reviews* 2009;**13**(6):403-11.
28. Owens JA. The ADHD and sleep conundrum: a review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 2005;**26**(4):312-22.
29. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, et al. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;**38**(10):1285-93.
30. Ivanenko A, Barnes ME, Crabtree VM, et al. Psychiatric symptoms in children with insomnia referred to a pediatric sleep medicine center. *Sleep medicine* 2004;**5**(3):253-59.
31. Philip P, Guilleminault C. Adult psychophysiological insomnia and positive history of childhood insomnia. *Sleep* 1996;**19**(suppl_3):S16-S22.
32. McGlinchey EL, Courtney-Seidler EA, German M, et al. The role of sleep disturbance in suicidal and nonsuicidal self-injurious behavior among adolescents. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 2017;**47**(1):103-11.
33. Lopes MC, Boronat AC, Wang YP, et al. Sleep complaints as risk factor for suicidal behavior in severely depressed children and adolescents. *CNS neuroscience & therapeutics* 2016;**22**(11):915-20.
34. Zullo L, Horton S, Eaddy M, et al. Adolescent insomnia, suicide risk, and the interpersonal theory of suicide. *Psychiatry research* 2017;**257**:242-48.
35. Cain N, Gradisar M. Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep medicine* 2010;**11**(8):735-42.
36. Fobian AD, Avis K, Schwebel DC. The impact of media use on adolescent sleep efficiency. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP* 2016;**37**(1):9.
37. Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG, et al. The sleep and technology use of Americans: findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America poll. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013;**9**(12):1291-99.
38. Moore MD RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annual review of medicine* 1997;**48**(1):253-66.
39. Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, et al. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015;**112**(4):1232-37.
40. Lunsford-Avery JR, Bidopia T, Jackson L, et al. Behavioral treatment of insomnia and sleep disturbances in school-aged children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics* 2021;**30**(1):101-16.
41. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine* 2016;**12**(6):785-86.
42. Ekambaram V, Owens J. Medications Used for Pediatric Insomnia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics* 2021;**30**(1):85-99.
43. Picchiatti DL, Bruni O, de Weerd A, et al. Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep medicine* 2013;**14**(12):1253-59.
44. Picchiatti D, Allen RP, Walters AS, et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents—the Peds REST study. *Pediatrics* 2007;**120**(2):253-66.
45. Per H, Gunay N, Ismailogullari S, et al. Determination of restless legs syndrome prevalence in children aged 13–16 years in the provincial center of Kayseri. *Brain and Development* 2017;**39**(2):154-60.
46. Picchiatti MA, Picchiatti DL. Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep medicine* 2010;**11**(7):643-51.
47. Benes H, Walters AS, Allen RP, et al. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2007;**22**(S18):S401-S08.
48. Walters AS, Gabelia D, Frauscher B. Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? A side-by-side comparison of the diagnostic criteria for both and recommendations for future research. *Sleep medicine* 2013;**14**(12):1247-52.
49. Picchiatti DL, Arbuckle RA, Abetz L, et al. Pediatric restless legs syndrome: analysis of symptom descriptions and drawings. *Journal of child neurology* 2011;**26**(11):1365-76.
50. Walters AS, Picchiatti DL, Ehrenberg BL, et al. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatric neurology* 1994;**11**(3):241-45.
51. Bruni O, Angriman M. Management of RLS in children (unique features). *Restless legs syndrome/Willis Ekbom disease* 2017:261-78.
52. DelRosso L, Bruni O. Treatment of pediatric restless legs syndrome. *Advances in Pharmacology* 2019;**84**:237-53.
53. Picchiatti DL, Rajendran RR, Wilson MP, et al. Pediatric restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: parent-child pairs. *Sleep medicine* 2009;**10**(8):925-31.
54. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Seminars in Pediatric Neurology*; 2008. Elsevier.
55. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biological psychiatry* 2005;**58**(6):510-14.
56. Hamilton-Stubbs PE, Walters AS. Sleep disorders in children: simple sleep-related movement disorders. *Sleep disorders in children: Springer*, 2017:227-51.

57. Chokroverty S. Differential diagnoses of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: mimics and comorbidities. *Sleep medicine clinics* 2015;**10**(3):249-62.
58. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep medicine* 2008;**9**(7):770-81.
59. Pullen SJ, Wall CA, Angstman ER, et al. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with restless legs syndrome: a retrospective study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2011;**7**(6):587-96.
60. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, et al. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of child neurology* 1998;**13**(12):588-94.
61. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep* 1999;**22**(3):297-300.
62. Amos LB, Grekowitz ML, Kuhn EM, et al. Treatment of pediatric restless legs syndrome. *Clinical pediatrics* 2014;**53**(4):331-36.
63. Bega D, Malkani R. Alternative treatment of restless legs syndrome: an overview of the evidence for mind-body interventions, lifestyle interventions, and nutraceuticals. *Sleep medicine* 2016;**17**:99-105.
64. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IR-LSSG task force report. *Sleep medicine* 2018;**41**:27-44.
65. Earley CJ. Restless legs syndrome. *New England Journal of Medicine* 2003;**348**(21):2103-09.
66. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, et al. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatric neurology* 2000;**22**(3):182-86.
67. DelRosso LM, Bruni O, Ferri R. Restless sleep disorder in children: a pilot study on a tentative new diagnostic category. *Sleep* 2018;**41**(8):zsy102.
68. Grim K, Lee B, Sung AY, et al. Treatment of childhood-onset restless legs syndrome and periodic limb movement disorder using intravenous iron sucrose. *Sleep medicine* 2013;**14**(11):1100-04.
69. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, et al. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome. *Annals of neurology* 2012;**71**(6):834-44.
70. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep medicine* 2017;**32**:213-19.
71. Baykal S, Karakurt MN. The effect of atomoxetine use in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder on the symptoms of restless legs syndrome: a case report. *Clinical neuropharmacology* 2017;**40**(2):93-94.
72. England SJ, Picchietti DL, Couvadelli BV, et al. L-Dopa improves Restless Legs Syndrome and periodic limb movements in sleep but not Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in a double-blind trial in children. *Sleep medicine* 2011;**12**(5):471-77.
73. Konofal E, Arnulf I, Lecendreux M, et al. Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome. *Pediatric neurology* 2005;**32**(5):350-51.
74. Gagliano A, Aricò I, Calarese T, et al. Restless Leg Syndrome in ADHD children: Levetiracetam as a reasonable therapeutic option. *Brain and Development* 2011;**33**(6):480-86.
75. An epidemiological study of narcolepsy in Japanese. Abstracts of the Fourth International Symposium on Narcolepsy, Tokyo, 1994; 1994.
76. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;**37**(6):1035-42.
77. Bonvalet M, Ollila HM, Ambati A, et al. Autoimmunity in narcolepsy. *Current opinion in pulmonary medicine* 2017;**23**(6):522.
78. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *Journal of neuroscience research* 2000;**62**(2):161-68.
79. Franceschini C, Pizza F, Cavalli F, et al. A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. *Neurotherapeutics* 2021;1-14.
80. Miyagawa T, Tokunaga K. Genetics of narcolepsy. *Human genome variation* 2019;**6**(1):1-8.
81. Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical characteristics and burden of illness in pediatric patients with narcolepsy. *Pediatric neurology* 2018;**85**:21-32.
82. Ingravalleo F, Gnucchi V, Pizza F, et al. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep medicine* 2012;**13**(10):1293-300.
83. Bassetti CL, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Journal of sleep research* 2021:e13387.
84. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008;**5**(2):242-52.
85. Yu JL, Afolabi-Brown O. Updates on management of pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatric Investigation* 2019;**3**(4):228-35.
86. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* 2001;**120**(6):1930-35.
87. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008;**5**(2):253-62.
88. Suratt PM, Barth JT, Diamond R, et al. Reduced time in bed and obstructive sleep-disordered breathing in children are associated with cognitive impairment. *Pediatrics* 2007;**119**(2):320-29.

89. Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, et al. Clinical practice guideline: polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011;**145**(1_suppl):S1-S15.
90. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013;**368**:2366-76.
91. Lal C, White DR, Joseph JE, et al. Sleep-disordered breathing in Down syndrome. *Chest* 2015;**147**(2):570-79.
92. Cielo CM, Marcus CL. Obstructive sleep apnoea in children with craniofacial syndromes. *Paediatric respiratory reviews* 2015;**16**(3):189-96.
93. Canto GDL, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, et al. Adenotonsillectomy complications: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;**136**(4):702-18.
94. Marcus CL, Rosen G, Ward SLD, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006;**117**(3):e442-e51.
95. DiFeo N, Meltzer LJ, Beck SE, et al. Predictors of positive airway pressure therapy adherence in children: a prospective study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2012;**8**(3):279-86.
96. Nevsimanova S, Prihodova I, Kemlink D, et al. Childhood parasomnia-A disorder of sleep maturation? *European Journal of Paediatric Neurology* 2013;**17**(6):615-19.
97. Bruni O, Miano S. Parasomnias. *Pediatric Sleep Medicine* 2021:415-29.
98. Proserpio P, Nobili L. Parasomnias in children. *Sleep disorders in children*: Springer, 2017:305-35.
99. Bassetti C, Vella S, Donati F, et al. SPECT during sleepwalking. *The Lancet* 2000;**356**(9228):484-85.
100. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009;**32**(3):409-12.
101. Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, et al. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep* 2000;**23**(6):755-60.
102. Baldini T, Loddo G, Sessagesimi E, et al. Clinical features and pathophysiology of disorders of arousal in adults: a window into the sleeping brain. *Frontiers in neurology* 2019;**10**:526.
103. LaBerge L, Tremblay RE, Vitaro F, et al. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 2000;**106**(1):67-74.
104. Ohayon MM, Priest RG, ZULLEY J, et al. The place of confusional arousals in sleep and mental disorders: findings in a general population sample of 13,057 subjects. *The Journal of nervous and mental disease* 2000;**188**(6):340-48.
105. Petit D, Touchette É, Tremblay RE, et al. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics* 2007;**119**(5):e1016-e25.
106. Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics* 2012;**9**(4):753-75.
107. Mason TB, Pack AI. Sleep terrors in childhood. *The Journal of pediatrics* 2005;**147**(3):388-92.
108. Derry CP, Davey M, Johns M, et al. Distinguishing sleep disorders from seizures: diagnosing bumps in the night. *Archives of neurology* 2006;**63**(5):705-09.
109. Craske MG, Tsao JC. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep medicine reviews* 2005;**9**(3):173-84.
110. Derry CP, Harvey AS, Walker MC, et al. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep* 2009;**32**(12):1637-44.
111. Stefani A, Holzkecht E, Högl B. Clinical neurophysiology of REM parasomnias. *Handbook of clinical neurology* 2019;**161**:381-96.
112. Kotagal S. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder During Childhood. *Sleep medicine clinics* 2015;**10**(2):163-67.
113. Zadra A, Donderi D. Nightmares and bad dreams: their prevalence and relationship to well-being. *Journal of abnormal psychology* 2000;**109**(2):273.
114. Sharpless BA, Kliková M. Clinical features of isolated sleep paralysis. *Sleep medicine* 2019;**58**:102-06.
115. Sharpless BA. A clinician's guide to recurrent isolated sleep paralysis. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2016;**12**:1761.

BÖLÜM 228

ÇOCUKLARDA UYKU HİJYENİ

Gülnur ESENÜLKÜ¹
Fatma HANCI²

GİRİŞ

Çocuklarda uyku sorunları pediatrik popülasyonun %25-40'ını etkiler. Obstrüktif uyku apnesi veya huzursuz bacak sendromu gibi fizyolojik temelli uyku bozukluklarının ötesinde, çoğu uyku problemi, kısmen yetersiz uyku hijyeninden kaynaklanan davranışsal uyku bozukluklarındandır. “Uyku hijyeni”, kaliteli iyi uykuyu destekleyen, yeterli uyku süresine izin veren ve gündüz uykululuğunu önleyen değiştirilebilir ebeveyn ve çocuk alışkanlıklarını tanımlayan bir terimdir. Uyku hijyeni uygulamaları, uyku ortamı, uyku rutini ve gündüz aktiviteleri dahil olmak üzere bir dizi alanı kapsar.¹⁻⁶

UYKU, UYKU FİZYOLOJİSİ, GEREKLİLİĞİ, UYKU HİJYENİNİN ÖNEMİ

Uyku, aktif bir nörofizyolojik süreç ve gelişmekte olan beynin birincil aktivitesidir.¹⁻⁵ Yeterli uyku çocuklarda normal büyüme ve gelişmenin yanında aile refahı için de gereklidir.⁶ Uyanıklık ve uyku, beyin sapından serebral kortekse uzanan yolların kısmen anlaşılmış karmaşık aktivasyon ve supresyon ağı aracılığıyla

düzenlenen fizyolojik süreçlerdir.⁷ Uyku bozukluklarının prevalansı çocukluk döneminde yüksektir ve okul çağındaki çocukların %30'unu etkileyebilir.^{8,9} Bu bozukluklar sadece çocuğun kendisini değil ailelerini ve toplumu da olumsuz etkileyebilir.⁸ Kronik uyku bozukluğu olan bir çocukta öğrenme ve bellek bozukluğu, sinirlilik ve duygu durum değişiklikleri, dikkati sürdürmede güçlük ve saldırganlık, hiperaktivite gibi davranış değişiklikleri olabilir.¹⁰⁻¹³

Uyku hijyeni, uyku kalitesini artıran tutum ve davranışlar olarak tanımlanmaktadır. Günlük aktiviteler, beslenme, alışkanlıklar, çevresel faktörler, uyku zamanı ve süresi uyku hijyenini belirler.^{14,15} Yetersiz ve dengesiz uykunun nöro-davranışsal ve bilişsel işlevlerde, büyüme ve gelişme üzerine olumsuz etkileri olduğu açıkça gösterilmiştir.⁶ Yetersiz ve dengesiz uyku aynı zamanda sosyal ve akademik yaşamı da etkilemektedir. Oldukça etkin ve ucuz bir yöntem olan uyku hijyeninin sağlanması uyku sorunlarını önleyebilir ya da yönetilebilir hale getirebilirken, uyku hijyeninin sağlanamaması çocuklarda güvenli uyku ortamının oluşmasını engelleyerek yetersiz uykuya sebep olabilir.^{14,16}

¹ Uzm. Dr., SBÜ Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., dr.gesenulku@gmail.com

² Doç. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

KAYNAKLAR

1. LLAGUNO, Nathalie Sales; PINHEIRO, Eliana Moreira; AVELAR, Ariane Ferreira Machado. Development and validation of the "Sleep Hygiene for Children" booklet. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2021, 34.
2. Bonuck KA, Schwartz B, Schechter C. Sleep health literacy in head start families and staff: exploratory study of knowledge, motivation, and competencies to promote healthy sleep. *Sleep Health*. 2016;2(1):19-24.
3. Buxton OM, Chang AM, Spilsbury JC, Bos T, Emsellem H, Knutson KL. Sleep in the modern family: protective family routines for child and adolescent sleep. *Sleep Health*. 2015;1(1):15-27.
4. de Almondes KM, Leonardo ME. Study Protocol of Sleep Education Tool for Children Serious Game "Perfect Bedroom: Learn to Sleep Well". *Front Psychol*. 2018;9:1016.
5. Reynaud E, Vecchierini MF, Heude B, Charles MA, Plancoulaine S. Sleep and its relation to cognition and behaviour in preschool-aged children of the general population: a systematic review. *J Sleep Res*. 2018;27(3):e12636.
6. BATHORY, Eleanor; TOMOPOULOS, Suzy. Sleep regulation, physiology and development, sleep duration and patterns, and sleep hygiene in infants, toddlers, and preschool-age children. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 2017, 47.2: 29-42.
7. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* 2011;34(7):845.
8. HALAL, Camila SE; NUNES, Magda L. Education in children's sleep hygiene: which approaches are effective? A systematic review. *Jornal de pediatria*, 2014, 90: 449-456.
9. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, Meltzer LJ, Sadeh A. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006;29:1263-76.
10. Hale L, Berger LM, LeBourgeois MK, Brooks-Gunn J. A longitudinal study of preschoolers' language-based bedtime routines, sleep duration, and wellbeing. *J Fam Psychol*. 2011;25:423-33.
11. Blunden SL, Chapman J, Rigney GA. Are sleep education programs successful? The case for improved and consistent research efforts. *Sleep Med Rev*. 2012;16:355-70.
12. Quach J, Gold L, Arnup S, Sia K-L, Wake M, Hiscock H. Sleep well-be well study: improving school transition by improving child sleep: a translational randomised trial. *BMJ Open*. 2013;3:e004009.
13. Owens J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care Clin Office Pract*. 2008;35:533-46.
14. İşsever O, Akçay N, Bal H. Çocuk Bakımında Önemli Bir Konu: Güvenli Uyku ve Uyku Eğitimi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6.2: 157-161.
15. Zhou Y, Aris IM, Tan SS, Cai S, Tint MT, Krishnaswamy G. Sleep duration and growth outcomes across the first two years of life in the GUSTO study. *Sleep Med*. 2015; 16(10): 1281-6.
16. Bartel K, Gradisar M, Williamson P. Protective and risk factors for adolescent sleep: a meta-analytic review. *Sleep Med Rev*. 2015; 21: 72- 85.
17. Heraghty, JL, Hilliard, TN, Henderson, AJ, Fleming, PJ. The physiology of sleep in infants. *Arch Dis Child*, 2008; 93(11), 982-985.
18. Borb AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1999;14(6):559-70.
19. Blunden S, Galland B. The complexities of defining optimal sleep: empirical and theoretical considerations with a special emphasis on children. *Sleep Med Rev* 2014;18(5):371-8.
20. Daan S, Beersma D, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984;246(2):R161-83.
21. Herman J. Chronobiology of sleep in children. In: SH Sheldon, R Ferber, MH Kryger, (eds). *Principles and practice of sleep medicine in the child*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. pp. 85-99.
22. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatrics* 2003;112(2):373-81.
23. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004; 73(6):379-96.
24. Mindell JA, Owens JA. *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009
25. Güneş Z. Uyku sağlığının korunmasında uyku hijyeninin rolü ve stratejileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2018; 27(2): 188-98.
26. Sadeh A, Kohyama J, Howd H. Parental behaviors and sleep outcomes in infants and toddlers: A Cross-Cultural Comparison. *Sleep Med*. 2010; 11(4): 393-99.
27. Ferber R. *Solve Your Child's Sleep Problems*. New York, NY: Simon & Schuster, 2006.
28. France KG, Blampied NM. Infant sleep disturbance: description of a problem behaviour process. *Sleep Med Rev* 1999; 3(4):265-80.
29. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2012;16(3):213-22.
30. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966;152 (3722):604-19.
31. Sleep in America Poll 2004; <http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/FINAL%20SOF%202004.pdf>. Accessed January 1, 2013.
32. Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, How TH, Goh DY. Cross cultural differences in infant and toddler sleep. *Sleep Med* 2010;11(3):274-80.

33. O'Connor TG, Caprariello P, Blackmore ER, Gregory AM, Glover V, Fleming P. Prenatal mood disturbance predicts sleep problems in infancy and toddlerhood. *Early Hum Dev* 2007;83(7):451-8.
34. Meltzer LJ, Mindell JA, Levandoski LJ. The 24-hour sleep patterns interview: a pilot study of validity and feasibility. *Behav Sleep Med* 2007;5(4):297-310.
35. Matricciani LA, Olds TS, Blunden S, Rigney G, Williams MT. Never enough sleep: a brief history of sleep recommendations for children. *Pediatrics* 2012;129(3):548-56.
36. Garrison MM, Christakis DA. The impact of a healthy media use intervention on sleep in preschool children. *Pediatrics* 2012;130(3):492-9.
37. Rideout V, Saphir M. Zero to Eight: Children's Media Use in America. Common Sense Media Research Study; San Francisco, CA, 2011.
38. Paavonen EJ, Penonen M, Roine M, Valkonen S, Lahikainen AR. TV exposure associated with sleep disturbances in 5-to 6-year-old children. *J Sleep Res* 2006;15(2):154-61.
39. Garrison MM, Liekweg K, Christakis DA. Media use and child sleep: the impact of content, timing, and environment. *Pediatrics* 2011;128(1):29-35.
40. Weissbluth M. Healthy Sleep Habits, Happy Child: A Step-ByStep Program for a Good Night's Sleep. New York: Ballantine Books, 2003.
41. Brockmann PE, Diaz B, Damiani F, Villarroel L, Núñez F, Bruni O. Impact of television on the quality of sleep in preschool children. *Sleep Med* 2015;20:140-4.
42. Hale L, Berger LM, LeBourgeois MK, Brooks-Gunn J. Social and demographic predictors of preschoolers' bedtime routines. *J Dev Behav Pediatr* 2009;30(5):394-402.
43. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437(7063):1257-63.
44. Sytsma SE, Kelley ML, Wymer JH. Development and initial validation of the Child Routines Inventory. *J Psychopathol Behav Assess* 2001;23(4):241-51.
45. Mindell JA, Telofski LS, Wiegand B, Kurtz ES. A nightly bedtime routine: impact on sleep in young children and maternal mood. *Sleep* 2009;32(5):599-606.
46. Galland BC, Mitchell EA. Helping children sleep. *Arch Dis Child* 2010;95(10):850-3.
47. Dworak M, Schierl T, Bruns T, Strüder HK. Impact of singular excessive computer game and television exposure on sleep patterns and memory performance of school-aged children. *Pediatrics* 2007;120(5):978-85.
48. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2008;12(2):153-62.
49. Garrison MM, Liekweg K, Christakis DA. Media use and child sleep: the impact of content, timing, and environment. *Pediatrics* 2011;128(1):29-35.
50. Weissbluth M. Healthy Sleep Habits, Happy Child: A Step-ByStep Program for a Good Night's Sleep. New York: Ballantine Books, 2003.
51. Kaur J, Sharma C. Exercise in sleep disorders. *Delhi Psychiatry Journal*. 2011; 14: 133-42

BÖLÜM 229

TÜRKİYEDE NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARIN TARİHÇESİ

Gülten ÖZTÜRK¹
Olca ÜNVER²

GİRİŞ

Nöromusküler hastalıklar kas, kas-sinir kavşağı ve periferik sinirler ile ilişkili hastalıklar olup çoğunluğu nadir görülen genetik hastalıklar grubunda yer almaktadır. Çok yakın zamana kadar bu hastalıkların pek çoğu tanılandıktan sonra tedavisi olmadığından hayat kalitesini arttırmaya yönelik bakım ve uygun fizyoterapi yaklaşımları ile multi-displiner olarak izlenmekteydi. Dünyada yıllardır süregelen bilimsel çalışmalar ve tedavi arayışında olan hasta ve yakınları tarafından kurulan derneklerin de yoğun çabaları ile SMA tedavisi için geliştirilen Nusinersen'in 23 Aralık 2016 tarihinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(FDA) ve 30 Mayıs 2017'de Avrupa İlaç Kurumu(EMA) tarafından SMA tedavisinde onaylanmasından sonra tüm dünyada nöromusküler hastalıklar ile ilgili farkındalık artmış ve bu hastaların takip ve tedavisi ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

Ülkemizde uzun yıllar boyunca hastalar kas hastalığı şüphesi ile başvurdukları çocuk nörolojisi ve nöroloji kliniklerinden tanı aldıktan sonra takiplerine nöromusküler hastalıklar konusunda bireysel ilgi ve çabası olan uzmanların bulunduğu merkezlerde devam etmiştir. Bu

merkezlerin sayısının çok sınırlı olması hastaların takip ve tedavisinde büyük aksamalar yaratmış ve hastaların ihtiyaçlarının karşılanmasında yetersizliklere neden olmuştur.

Türkiye'de nöromusküler hastalığı tanısı alan çocuk hastalar 1960 yılından itibaren Ankara'da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Yavuz Renda ve Prof. Dr. Kalbiye Yalaz; İstanbul'da Prof. Dr. Selçuk Apak önderliğinde çocuk nörolojisinin bağımsız bir bölüm olarak kabul edilmesinden sonra bu alanda kişisel ilgisi olan çocuk nörolojisi uzmanlarının olduğu merkezlerde takip edilmeye başlanmıştır.

Çocuk nörolojisi uzmanlık eğitimi ülkemizde 1963 yılında başlamış olup 1973 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yan dal olarak kabul edilmiştir ve o tarihten itibaren ülkemizde çocuk nörolojisi alanında pek çok değerli uzman yetişmiştir.

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu'nun 2000 yıllarında Bethesda, ABD'de Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde yan dal eğitimini tamamlayarak Hacettepe Üniversitesi'ne dönüş yapmıştır. Sonrasında çocuklarda görülen kas hastalıkları konusunda ulusal ve uluslararası alandaki

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, gulten@thomas.md

² Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, olcaymd@hotmail.com

çabalarıyla sadece üniversite hastanelerinde sınırlı sayıda çocukta kas hastalıkları konusunda uzmanlaşmış merkez mevcut iken özellikle 2016 yılında Nusinersen'in SMA hastalığının tedavisinde onaylanması ile birlikte derneklerin ve sağlık bakanlığının çabaları ile donanımlı merkezlerin sayısının artırılması konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Sağlık bakanlığının yürüttüğü çalışmalar sonucunda 10 Ekim 2016 tarihinde nöromusküler hastalıklar ile ilgili tanı, tedavi, rehabilitasyon ve eğitim hizmetlerinin sunulduğu merkezlerin personel, eğitim ve fiziki alt yapı standartları ile işleyişine ilişkin usul ve esasları düzenleyen 'Nöromusküler Hastalıklar Merkezleri Yönergesi' yayınlandı ve en son 4 Haziran 2021 tarihinde güncellendi. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından ülkemizde belirlenmiş nöromusküler hastalıklar merkezleri en son 22 Nisan 2022 tarihinde güncellenerek liste şeklinde açıklanmıştır (-Çukurova Üniversite Hastanesi, Ankara Şehir Hastanesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa Şehir Hastanesi, Eskişehir Şehir Hastanesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi). Belirlenmiş bu merkezlerin fiziki alt yapı ve donanımlarının saptanmış genel kriterlerine uygun hale getirilmesi ve merkez sayısının artırılması ile ilgili bakanlığın çalışmaları devam etmektedir.

AİLELER TARAFINDAN KURULMUŞ DERNEKLER

Duchenne Kas Hastalığı ile Mücadele Derneği 2016 yılında, İstanbul'da Duchenne Kas Hastalığı (DMD) olan çocukların aileleri tarafından kurulmuş olup tedaviye yönelik çalışmaları hızlandırmak ve DMD ile ilgili farkındalık oluşturmak amacı gütmektedir.

SMA (Spinal Muskuler Atrofi) Hastalığı ile Mücadele Derneği 17 Nisan 2017 tarihinde

SMA hastaları ve gönüllüleri tarafından SMA hastalığı ile ilgili farkındalık oluşturmak ve ailelere danışmanlık ile destek vermek amaçlı kurulmuştur.

SMA Benimle Yürü Derneği de 18 Mayıs 2017 tarihinde SMA Hastaları ve gönüllüleri tarafından benzer amaçla kurulmuştur.

Nadir hastalar ve yakınları tarafından kurulmuş olan **Nadir Hastalıklar Ağı** da bu hastalıklara dikkat çekerek toplumda farkındalık oluşturmak ve hastaların yaşadıkları sorunların otoritelere ulaştırılmasında aracı olarak çözüm önerileri sunmak amacı gütmektedir.

Bilim dünyasında yaşanan SMA tedavisindeki güncel gelişmeler tüm kas hastalarına ümit olmuş ve bu hastalara hizmet veren klinisyenleri hastaların bakım standartlarını yükseltmek amacıyla yeni arayışlara iterek motive etmiştir. Bilim dünyasında yaşanan hızlı gelişmeler ile çok yakın bir gelecekte nöromusküler hastalıkların mapus kaderinin değişmesi ve bu hastalıkların tanısı kolay konan ve tedavi seçenekleri olan hastalıklar grubuna dahil olması ümit edilmektedir.

Teşekkür: Bu yazının hazırlanmasında Prof. Dr. Haluk Topaloğlu, Prof. Dr. Uluç Yiş ve Prof. Dr. Ayşe Karaduman'a kaynak sağlama aşamasında verdikleri değerli bilgiler için teşekkürü borç biliriz..

KAYNAKLAR

1. www.sma.org.tr
2. <https://smabenimleyuru.org.tr/>
3. www.kasder.org.tr
4. www.resmigazete.gov.tr
5. www.shgmnadirdb.saglik.gov.tr
6. www.noroloji.org.tr
7. <https://akts.hacettepe.edu.tr/>
8. <http://cnd.org.tr/>
9. www.noromuskuler.org.tr
10. <https://smabenimleyuru.org.tr/>

BÖLÜM 230

NORMAL KAS VE KAS HİSTOPATOLOJİSİ

Beril TALİM¹

GİRİŞ

Çizgili kas dokusunda görülen histopatolojik değişiklikler çocukluk çağıının birçok kas hastalığının tanısında yol gösterici olmakta ve önemli yer tutmaktadır. Kas biyopsisine hangi durumlarda başvurulacağının belirlenmesi, biyopsinin uygun şekilde yapılarak laboratuvara ulaştırılması, laboratuvarında uygun teknikler kullanılarak detaylı mikroskopik inceleme yapılması ve bulguların klinik bilgilerle birlikte yorumlanması aşamalarının her biri kas biyopsisi ile tanı koyma sürecinin başarıya ulaşması için önemli ve birbirini tamamlayan özelliklerdir.

Burada öncelikle normal çizgili kas yapısından bahsedilecek, biyopsiden en verimli sonucu alabilmek için yukarıda belirtilen aşamalarda dikkat edilmesi gerekenler ve sonuçların yorumlanmasındaki özellikli durumlar vurgulanacak, kas biyopsisinin tanısal bulgular gösterdiği çocukluk çağı nöromusküler hastalıklarına ana hatları ile yer verilecek ve klinisyen için önemli noktalara dikkat çekilecektir.

Normal Çizgili Kas Yapısı

Çizgili kas dokusunun temel bileşeni kas lifleridir; yavaş kasılan tip 1 (kırmızı) ve hızlı kasılan tip 2 (beyaz) kas liflerinden oluşur. Enine kesitlerde birbirine benzer boyutta ve poligonal yapıda görülen kas lifleri endomisyum adı verilen ince bir bağ dokusuyla çevrilidir (Resim 1). Kas lifleri bir araya gelerek fasikülleri oluşturur. Fasiküller perimisyum adı verilen bağ dokusu ile çevrilidir. Fasikül gruplarını çevreleyen epimisyum ise çizgili kasın en dışındaki daha kalın bağ dokusudur. Perimisyumda periferik sinirler ve orta çaplı damarlar, endomisyumda ise kapiller damarlar yer almaktadır. Kas lifleri hayatın ilk yıllarında yaklaşık olarak 15-20 µm, erişkinde 40-80 µm'dir; liflerin uzunluğu 10 cm'ye kadar ulaşabilir. Çizgili kas lifleri çok çekirdekli, çekirdekler sarkolemmanın hemen altında yerleşim gösterir. Sarkoplazmadaki ana çatıyı oluşturan miyofibriller, uzunlamasına geçen kesitlerde kasa çizgili görünüm verir.¹ Miyofibriller arasında mitokondriler homojen olarak dağılım gösterir. Kas hastalıklarında bu yapıların hemen hepsinde farklı histopatolojik değişiklikler ortaya çıkabilir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Patoloji Ünitesi, btalim@hacettepe.edu.tr

Bazı hastalarda öncelikle genetik inceleme tercih edilmekte, sonuç alınamazsa kas biyopsisi yapılmaktadır. Biyopsi tanısal bulgular verirse daha ileri genetik incelemeler için yol gösterici olabilir:

Özellikle distrofinopati gibi hastalıklarda tanıda ilk tercih distrofin gen analizi olup, normal bulunursa kas biyopsisine başvurulmaktadır. Biyopside distrofin eksikliği gösterilirse tüm gen sekanslaması gibi ileri incelemelere geçilmektedir.

nDNA analizi normal bulunup, sonrasında kas biyopsisi ile mitokondriyal miyopati tanısı alan hastalarda da yine biyopsi sonrası kanda veya kas dokusunda mtDNA analizi ile genetik tanı konabilmektedir.

Kapsamlı genetik incelemelerde saptanan genetik varyasyonların gerçekten hastalıktan sorumlu (patojenik) olup olmadığının belirlenmesi amacıyla veya saptanan varyasyonlar hastanın klinik bulguları ile uyumlu olmadığı için yapılan kas biyopsileri yeni bir grubu oluşturmaya başlamıştır.

Genetik ve histopatolojik bulgular arasında bir uyumsuzluk olması durumunda hem biyopsi hem de genetik veriler klinik bulgular ışığında dikkatle yeniden gözden geçirilmeli, teknik veya yoruma ait hatalar ortaya konmaya çalışılmalı, uyumsuzluğu açıklayacak diğer etkenler düşünülmeli (fokal veya geç çıkan bulgular gibi), gerekiyorsa tanıyı doğrulayacak ek incelemeler planlanmalıdır.

Moleküler analizlerin farklı formlarını bütünleştiren “omics” teknolojileri son yıllarda mitokondriyal hastalıktan şüphelenilen hastalarda kullanılmaya başlanmıştır ve bundan sonra kas patolojisinde daha ağırlıklı olarak kendine yer edineceği düşünülmektedir.⁵ Bu nedenle gelecekte kas biyopsisinin kliniğe katkısının histopatolojik ve bunu tamamlayıcı moleküler çalışmalarla daha da artacağı öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. Normal Muscle. In: Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A, editors. *Muscle Biopsy, A Practical Approach*. 5th ed. Elsevier; 2020. P.24-45.
2. Cai C, Anthony DC, Pytel P. A pattern-based approach to the interpretation of skeletal muscle biopsies. *Mod Pathol*. 2019;32:462-83.
3. Meola G, Bugiardini E, Cardani R. Muscle biopsy. *J Neurol*. 2012;259:601-10.
4. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. The Procedure of Muscle Biopsy. In: Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A, editors. *Muscle Biopsy, A Practical Approach*. 5th ed. Elsevier; 2020. P.2-13.
5. Cotta A, Carvalho E, Lopes da-Cunha-Jr A, et al. Muscle biopsy essential diagnostic advice for pathologists. *Surg Exp Pathol*. 2021;4:3.
6. Jungbluth H. Myopathology in times of modern imaging. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017;43:24-43.
7. Talim B. Kas Histopatolojisi. Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer Y, editörler. *Çocuk Nörolojisi*. 1. Baskı. Ankara. Anıl Grup Matbaacılık; 2010. p. 489-96.
8. Gaspar BL, Vasishta RK, Radotra BD. A Pathologists's Expectation from the Clinician. In: Gaspar BL, Vasishta RK, Radotra BD, editors. *Myopathology. A Practical Clinico-pathological Approach to Skeletal Muscle Biopsies*. Springer; 2019. P.67-71.
9. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. How to read a biopsy. In: Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A, editors. *Muscle Biopsy, A Practical Approach*. 5th ed. Elsevier; 2020. P.183-95.
10. Nix JS, Moore S. What every neuropathologist needs to know: The muscle biopsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020;79:719-733.
11. Haliloglu G, Talim B, Sel CG, Topaloglu H. Clinical characteristics of megaconial congenital muscular dystrophy due to choline kinase beta gene defects in a series of 15 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:1099-108.
12. Phadke R. Myopathology of Congenital Myopathies: Bridging the Old and the New. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;29:55-70.
13. Gempel K, Topaloglu H, Talim B, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain*. 2007;130:2037-44.
14. Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:161-71.
15. Gaspar BL, Vasishta RK, Radotra BD. Recent Advances and Controversies in Myopathology. In: Gaspar BL, Vasishta RK, Radotra BD, editors. *Myopathology. A Practical Clinico-pathological Approach to Skeletal Muscle Biopsies*. Springer; 2019. P.291-93.
16. Schuelke M, Oien NC, Oldfors A. Myopathology in the times of modern genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017;43:44-61.

BÖLÜM 231

HİPOTONİK İNFANT

Selcan ÖZTÜRK¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

GİRİŞ

Kasların gerilmeye karşı gösterdiği direnç tonus olarak adlandırılmaktadır.^{1,2} Tonusun normal olması için santral ve periferik sinir sisteminin sağlam olması gerekmektedir.² Değişik nedenlere bağlı tonusun azalmasına, kasların direncinin azalmasına ise hipotoni denilmektedir. Hipotoni; beyin, spinal kord, ön boynuz hücreleri, periferik sinirler, nöromusküler kavşak ve kasların hastalığına bağlı olarak nörolojik disfonksiyon gelişmesi sonucu ortaya çıkan bir semptomdur.^{3,4}

Santral sinir sistemini ve/veya periferik sinir sistemini tutan primer patolojiler ile nöromusküler hastalıklar, doğuştan metabolik hastalıklar, genetik sendromlar ve benign konjenital hipotoni gibi durumlar çocukluk döneminde infantın etiyolojik nedenleri arasında sıralanabilir.^{1,5} Çocukluk döneminde bazı durumlarda hipotonisite sebebini bulmak zor olabilir. Doğru teşhis klinik seyir, komplikasyonları yönetmek, genetik danışmanlık ve varsa spesifik tedavi yönünden çok önemlidir. Yanlış değerlendirmeler ise gereksiz araştırmalara yol açmaktadır.⁶

Klinik olarak iki tip tonus ile karşılaşılır: fazik ve postural tonus. Postural tonus aksiyel kasların pasif hareketlere karşı direnci iken; fazik tonus ekstremitenin hareketlere karşı pasif direncidir.^{2,7} Postural tonus deprese olduğunda, gövde ve ekstremitte kasları kendini yerçekimine karşı koruyamaz ve bebek hipotonik görülür. Hipotoni ve güçsüzlük eş anlamlı kelimeler değildir.⁸ Örneğin; Down sendromu gibi santral kaynaklı hipotonisite olan infantlarda kas gücü normal olabilir.⁶ Güçsüzlük, daha çok periferik kaynaklı hipotoni ile ilişkilidir.

Prematüre doğum, kafa içi kanama, sepsis, enfeksiyon, hipoglisemi, hipotiroidizm ve ilaç toksisitesi (örneğin, magnezyum sülfata perinatal maruziyet) gibi durumlarda hipotonisite görülebilmektedir. Hipotoni durumu bazı bebeklerde geçici olabilmektedir. Geçici hipotoni, en sık akut enfeksiyon dönemlerinde, prematüre doğum ve antenatal ilaç maruziyeti gibi durumlarda gözlenmektedir.³

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hipotoni değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayene önemli bir rol oynamaktadır.³ Hatta öykü ve detaylı nörolojik muayene ile hipotoni

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, drselcanozturk@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., skumandas@hotmail.com

yonlarından kaynaklanabilir. Klinik özellikler, enzim etkinliklerinin azalma yüzdesine ve kas harici diğer organlarda mitokondriyal enzim eksikliklerine göre değişebilmektedir. İzole miyopatiden ölümcül bir infantil kardiyoen-sefalomiyopatiye kadar değişen klinik bulgulara neden olabilir. Solunum yetersizliği ve beslenme güçlüklerine neden olabilen ağır kas güçsüzlüğü, şiddetli laktik asidoz; proteinüri, glikozüri, fosfatüri ve genel aminoasidüriden oluşan de Toni-Fankoni-Debre sendromu bütün sendromu tanımlamaktadır. Hastalarda hepatomegali, kardiyomiyopati ve makroglossi olabilir. Hipotonik bir süt çocuğunda laktik asidoz bulunması, serum CPK düzey yüksekliği, normal EMG bulguları ve kas biyopsisinde tip I liflerinde anormal glikojen ve lipit içeren vakuoller ile sayıca artmış, büyük mitokondri-ler tanıya yardımcı olmaktadır.²

Yönetim ve Prognoz

Hipotonik infant değerlendirirken, semptomların başlangıç zamanı çok önemlidir. Özellikle yenidoğan döneminde semptomların başlaması, interkostal kasların zayıflığı, dolayısıyla solunum yolu hastalıklarına bağlı komplikasyonlar kötü prognozla ilişkilidir.⁵⁷ Daha hafif olgularda ise, spinal musküler atrofi nedeniyle 6 ay civarında desteksiz oturma bile olsa, solunum komplikasyonlarının değişken olabileceği ve postür bozukluğuna bağlı skolyoz gelişebileceği bildirilmiştir. Skolyozun önlenmesi ve düzeltilmesi çok önemlidir.²⁹ Konjenital musküler distrofide ise gelişme potansiyeli olan deformiteler ve kontraktürler önlenmelidir, çünkü klinik stabil kalmakta, hatta iyileşme göstermektedir. Bu nedenle düzenli olarak skolyoz ve kontraktür gelişimi açısından hastalarının dikkatli takibi ve ortopedi konsültasyonları kemik sağlığı açısından uygun olacaktır. Çocuklar sürekli ve düzenli olarak fizyoterapi almalıdır.²⁸

Hastalar düzenli olarak solunum desteği açısından invaziv veya non-invaziv ventilasyon gereksinimi, hatta gerekirse trakeostomi

ihtiyacı yönünden değerlendirilmelidir. Hastaların beslenmesi, yeterli kalori alımı, gerekirse nazogastrik sonda ya da gastrostomi ile yapılmalıdır. Gelişebilecek gastroözefageal reflü yönünden olguların takbinde dikkatli olunmalı ve gerekli olgularda reflü tedavisi düzenlenmelidir.⁸

Hipotonik infantlar için multidisipliner destekleyici tedavi çok önemlidir. Konuşma ve dil terapisi ile görme ve işitmeye dikkat edilmesi, gerekirse ergoterapiye yönlendirilmelidir. Aşı takvimine uyulmalı, yıllık influenza ve pnömokok aşıları gözardı edilmemelidir.²⁸ Hipotonik infantın, yaşına ve cinsiyetine göre beslenmesi çok önemlidir. Genellikle nazogastrik yoldan ya da gerekirse perkütan gastrostomi ile beslenme sağlanmalıdır.¹¹ Yapılan genetik çalışmalar sonrası genetik geçişli bir durum ortaya konulabilirse, aileye genetik danışmanlık verilmelidir.¹²

Kavşak hastalıklarından Miyastenia Gravis'te genetik raporuna göre ilaç tedavisi düzenlenmelidir. Metabolik hastalıklardan, özellikle glikojen depo hastalığı saptanırsa, eksik olan enzime göre tedavi verilmelidir.¹²

Konjenital miyopati gibi nöromusküler hastalıklarda cerrahi sırasında depolarizan anestetiklerden ve süksinilkolin kas gevşeticilerden uzak durulmalı; ayrıca cerrahi sırasında malign hipertermi riski olduğu için, Dantrolen tedavisi hazır bulundurulmalıdır.¹²

KAYNAKLAR

1. Nimmo GAM CR. The Floppy Infant. In: Swaiman KF, Aswal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AI, Pearl PI SM, ed. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. Sixth Ed. Elsevier Saunders, UK/USA; 2017:1051-1056.
2. J. Eric Piña-Garza Kaitlin C. James. The Hypotonic Infant. In: Fenichel's Clinical Pediatric Neurology 8th Edition A Signs and Symptoms Approach. Elsevier; 2019:150-171.
3. Harris SR. Congenital hypotonia: Clinical and developmental assessment. Dev Med Child Neurol. 2008;50(12):889-892. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03097.x

4. Igarashi M. Floppy Infant Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2004;6(2). https://journals.lww.com/jcnmd/Fulltext/2004/12000/Floppy_Infant_Syndrome.3.aspx
5. Kumandas S. Hipotonik Infantta Etiyoloji ve Klinik Bulgular. *Guncel Pediatr.* 2007;(5):85-87.
6. Jan MMS. The hypotonic infant: Clinical approach. *J Pediatr Neurol.* 2007;5(3):181-187. doi:10.1055/s-0035-1557381
7. Bayram E, İş UY, Kurul SHIZ. Hipotonik İnfant : Klinik Ve Etiyolojik Değerlendirme. 2012;(1):219-228.
8. Peredo DE, Hannibal MC. The Floppy Infant : Evaluation of Hypotonia. 2014;30(9).
9. Kaler J, Hussain A, Patel S, Majhi S. Neuromuscular Junction Disorders and Floppy Infant Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2020;12(2). doi:10.7759/cureus.6922
10. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(2):99-108. doi:https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.11.002
11. Kaur J, Punia S. Floppy Infant Syndrome: Overview. *Int J Physiother Res.* 2016;4(3):1554-1563. doi:10.16965/ijpr.2016.134
12. Ölmez A, Topaloglu H. Hipotonik Bebek. In: Kalbiye Yalaz, ed. *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi.* 3. Baskı. Hipokrat Yayıncılık; 2021:281-290. isbn: 978-625-7399-13-5
13. Gerald M. Fenichel. Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach. In: Gerald M. Fenichel, ed. *Clinical Pediatric Neurology.* 6rd ed. Elsevier Health Sciences; 2009:153-176.
14. Walk D. Clinical handbook of neuromuscular medicine. *Clin Handb Neuromuscul Med.* Published online 2018:1-220. doi:10.1007/978-3-319-67116-1
15. Pérez IST, Vergara ACZ. Initial Approach Hypotonic Syndrome. Floppy Infant™ *EC Neurol.* 2018;10:720-726.
16. Leyenaar JA, Camfield P, Camfield C. A schematic approach to hypotonia in infancy. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2005;10(7):397-400. doi:10.1093/pch/10.7.397
17. Ferrière G, Guzzetta F, Kulakowski S, Evrard P. Nonprogressive Type II Hereditary Sensory Autonomic Neuropathy: A Homogeneous Clinicopathologic Entity. *J Child Neurol.* 1992;7(4):364-370. doi:10.1177/088307389200700406
18. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15(1):10-20. doi:10.1016/j.spen.2008.01.003
19. Amiel-Tison C, Maillard F, Lebrun F, Bréart G, Papiernik E. Neurological and physical maturation in normal growth singletons from 37 to 41 weeks' gestation. *Early Hum Dev.* 1999;54(2):145-156. doi:10.1016/S0378-3782(98)00087-5
20. Apak S, Özmen M. Yenidoğanın Gelişim Nörolojisi. In: Selçuk Apak, ed. *Gelişim Nörolojisi.* 2. baskı. Bayrak; 1989:95-161.
21. Yapıcı Z. Çocukta Nörolojik Gelişim ve Muayeneye Genel Bakış. In: Oge E, Baykan B. *Sinir Sistemi Semiyolojisi.* İkinci Bas. ; 2011:117-125.
22. Tatlı B, Özmen M. Yenidoğan Nörolojik Muayenesi. In: Tatlı Burak ÖM, ed. *Yenidoğan Nörolojisi.* Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:7-18.
23. Chae JH. Floppy Infant Syndrome. *Int Neurol A Clin Approach.* 2010;38105:596-599. doi:10.1002/9781444317008.ch156
24. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Chapter 21 - Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. In: de Vries LS, Glass HCBT-H of CN, eds. *Neonatal Neurology.* Vol 162. Elsevier; 2019:435-448. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00021-7
25. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003;25(7):457-476. doi:10.1016/S0387-7604(03)00066-4
26. Kumandas S, Gumus H. Hipotonik İnfant. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloglu H, Tekgül H, Gurer YKY, ed. *Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği Çocuk Nörolojisi.* İkinci Bas. Anıl Grup Matbaacılık; 2010:475-482.
27. Hartley L, Ranjan R. Evaluation of the floppy infant. *Paediatr Child Heal (United Kingdom).* 2015;25(11):498-504. doi:10.1016/j.paed.2015.07.004
28. Jain RK, Jayawant S. Evaluation of the floppy infant. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2011;21(11):495-500. doi:10.1016/j.paed.2011.06.002
29. Tirado Pérez IS; Vergara Zárate AC. Initial Approach Hypotonic Syndrome "Floppy Infant." *EC Neurol.* 2018;10(8):720-726. doi:10.1016/ec.neurology.2018.10.007
30. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol.* 2004;19(6):439-442. doi:10.1177/088307380401900608
31. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: An 11-year study. *Pediatr Neurol.* 2001;25(1):32-37. doi:10.1016/S0887-8994(01)00277-6
32. Convertino I, Sansone AC, Marino A, et al. Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects. *Drug Saf.* 2016;39(10):903-924. doi:10.1007/s40264-016-0435-8
33. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach.* Saunders/Elsevier; 2009. <https://books.google.co.in/books?id=uRg-cYkT-T1AC>
34. Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020;10:39-47. doi:10.2147/DNND.S246907
35. Iannaccone ST. Spinal muscular atrophy. *Int Pediatr.* 1998;13(2):90-93.
36. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-1049. doi:10.1177/0883073807305788

37. Bharucha-Goebel D, Kaufmann P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(11):1-7. doi:10.1007/s11910-017-0798-y
38. Monani UR, Sendtner M, Coover DD, et al. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn(-/-)* mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2000;9(3):333-339. doi:10.1093/hmg/9.3.333
39. Kolb SJ, Professor A, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004
40. Aguerre V, De Castro F, Mozzoni J, Gravina LP, Araoz H V., Monges S. Natural History of Type 1 Spinal Muscular Atrophy in a Series of Argentinian Children. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(4):453-458. doi:10.3233/JND-200508
41. Mph JL, Frcpc PC, Frcpc CC. N Eurology S Ubspecialty a Rticle. *Heal (San Fr.* 2005;10(7):397-400.
42. Catteruccia M, Vuillerot C, Vaugier I, et al. Orthopedic Management of Scoliosis by Garches Brace and Spinal Fusion in SMA Type 2 Children. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2(4):453-462. doi:10.3233/JND-150084
43. Salort-Campana E, Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr.* 2020;27(7):7S23-7S28. doi:10.1016/S0929-693X(20)30273-6
44. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;82(6):883-891. doi:10.1002/ana.25101
45. Grohmann K, Schuelke M, Diers A, et al. Mutations in the gene encoding immunoglobulin μ -binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet.* 2001;29(1):75-77. doi:10.1038/ng703
46. Grohmann K, Varon R, Stolz P, et al. Infantile Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1 (SMARD1). *Ann Neurol.* 2003;54(6). doi:10.1002/ana.10755
47. Plante-Bordeneuve V, Said G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. *Muscle and Nerve.* 2002;26(5):608-621. doi:10.1002/mus.10197
48. Cherington M. Botulism: Update and review. *Semin Neurol.* 2004;24(2):155-163. doi:10.1055/s-2004-830901
49. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):57. doi:10.1186/s13023-019-1025-5
50. Yis U, Topaloglu H. Konjenital Miyopatiler. In: Gökçay Erdal, Sönmez Müjgan, Topaloglu Haluk, Tekgül Hasan GYY, ed. *Çocuk Nörolojisi. İkinci Bas. Anıl Grup Matbaacılık;* 2010:503-508.
51. Monnier N, Lunardi J. [Biology of malignant hyperthermia: a disease of the calcium channels of the skeletal muscle]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2000;58(2):147-156.
52. Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(5):575-582. doi:10.1097/00019052-200110000-00005
53. Fujimura-Kiyono C, Racz G, Nishino I. Myotubular/centronuclear myopathy and central core disease. *Neurol India.* 2008;56(3). doi:10.4103/0028-3886.43451
54. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010;12(7):446-463. doi:10.1097/GIM.0b013e3181e655b6
55. Premasiri MK, Lee YS. The myopathology of floppy and hypotonic infants in Singapore. *Pathology.* 2003;35(5):409-413. doi:10.1080/00313020310001602648
56. Plantone D, Pardini M, Rinaldi G. Riboflavin in Neurological Diseases: A Narrative Review. *Clin Drug Investig.* 2021;41(6):513-527. doi:10.1007/s40261-021-01038-1
57. Pérez IST, Vergara ACZ. Initial Approach Hypotonic Syndrome. *Floppy Infant™ EC Neurol.* 2018;10(July):720-726. doi:10.1016/ec.neurology.2018.10.007

BÖLÜM 232

ARTROGRİPOZİS

Pınar ÖZBUDAK¹
Ercan DEMİR²

GİRİŞ

Konjenital kontraktür, bir eklemden pasif ve aktif hareket açıklığını kısıtlayan, eklemi çevreleyen eklem kapsülü ve periartiküler ligamentler gibi dokuların yapısal ve/veya fonksiyonel anormallikleri olarak tanımlanır.¹

Konjenital kontraktürler iki gruba ayrılır: izole ve çoklu kontraktürler.

- İzole konjenital kontraktürler vücudun sadece tek bir bölgesini etkiler; en yaygın izole kontraktür konjenital pes equino varus'tur (club foot).
- Artrogripozis veya Artrogripozis multipleks konjenita (AMK); iki veya daha fazla vücut bölgesinde, ikiden fazla eklemi tutan ve ilerleyici olmayan kontraktürler olarak tanımlanmaktadır.²

AMK' da ilgili vücut bölgelerinde kas güçsüzlüğü olsun veya olmasın eklem hareketleri sınırlıdır. Artrogripozis terimi Latince de kanca eklem anlamına gelmektedir ve basitçe deformasyon veya sert eklemleri ifade eder.³ Tarihsel olarak ilk kez 1841 yılında Otto tarafından doğuştan kontraktürleri olan vakalar tanımlanmış, Stern 1923'te artrogripozis multipleks konje-

nita terimini kullanarak hastalığı günümüzde bilinen haliyle tanımlamıştır.⁴

Tüm dünyada herhangi bir konjenital kontraktürün insidansı her 100-200 canlı doğumda birdir. Pes equino varus ve doğuştan kalça çıkığı gibi izole konjenital kontraktürler nispeten daha yaygındır. AMK nadir görülen bir durum olarak düşünülse de 3000 canlı doğumda bir ortaya çıkar. Hastalığın Finlandiya ve İsrail gibi ülkelerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.³ En yaygın AMK alt tipi olan amyoplazinin sıklığı 10.000'de birdir, diğer alt gruplar ise daha nadir görülür.⁶

ETİYOLOJİ

AMK, fetal hareket azalmasına (fetal akinezi) bağlı gelişir. Çoğu AMK tipinde, embriyogenez sırasında eklem gelişimi normaldir. Ancak eklemlerin etrafındaki fibrozis, eklemlerle ilişkili kasların kullanılamaması, kas atrofisi ve eklemleri hareket ettirme çabalarıyla eklem yüzeylerinde küçük kırıklara yol açabilen anormal eklem yüzeyleri hareketin azalmasına katkıda bulunur.⁶

Ratlarda yapılan çalışmalarda erken fetal gelişim esnasında intrauterin hareketin en-

¹ Uzm. Dr., Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği drpinaroz@yahoo.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., ercdemir28@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci.* 2016;1;12(1):10-24.
2. Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91 Suppl 4:40-6.
3. Hall JG, Vincent A. Arthrogryposis. In: H Jones, DC De Vivo, BT Darris. (Eds.), *Neuromuscular Diseases of Infancy, Childhood, Adolescence – A Clinician's Approach.* Butterworth-Heinemann Medical, Boston, 2003; p. 123–41.
4. Cachecho S, Elfassy C, Hamdy R, Rosenbaum P, Dahan-Oliel N. Arthrogryposis multiplex congenita definition: Update using an international consensus-based approach. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(3):280-87.
5. Hall JG, Aldinger KA, Tanaka KI. Amyoplasia revisited. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(3):700-30.
6. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):464-72.
7. Hall JG. Pena shokeir phenotype (Fetal akinesia deformation sequence) revisited. *Birth Defects Res A.* 2009;85:677e94.
8. Banker BQ. Arthrogryposis multiplex congenita: spectrum of pathologic changes. *Hum Pathol.* 1986;17: 656–72.
9. Haliloglu G, Topaloglu H. Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;13:1311-9.
10. Hall JG. Arthrogryposes (multiple congenital contractures). In: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR. (Eds.) *Emery and Rimoin's principle and practice of medical genetics.* 6. ed. New York: Churchill Livingstone; 2013b; pp. 1e161. Chapter 161.
11. Vogt J, Harrison BJ, Spearman H, et al. Mutation analysis of CHRNA1, CHRNA1, CHRNA1, and RAPSN genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet.* 2008;82(1):222-227.
12. Hall JG, Kiefer J. Arthrogryposis as a Syndrome: Gene Ontology Analysis. *Mol Syndromol.* 2016;7(3):101-9.
13. Bass, H. N.; March, S. M.; Sparkes, R. S.; Crandall, B. F. Congenital Contractural Arachnodactyly, Keratoconus and Probably Marfan Syndrome in the Same Pedigree. *J. Pediatr.* 1981, 98, 591–5.
14. Currarino, G.; Friedman, J. M. A Severe Form of Congenital Contractural Arachnodactyly in Two Newborn Infants. *Am. J. Med. Genet.* 1986, 25, 763–73.
15. Beeson, D.; Higuchi, O.; Palace, J.; Cossins, J.; Spearman, H.; Maxwell, S., et al. Dok-7 Mutations Underlie a Neuromuscular Junction Synaptopathy. *Science* 2006, 313, 1975–8.
16. Vogt, J.; Harrison, B. J.; Spearman, H.; Cossins, J., et al. Mutation Analysis of CHRNA1, CHRNA1, CHRNA1, and RAPSN Genes in Multiple Pterygium Syndrome/Fetal Akinesia Patients. *Am. J. Hum. Genet.* 2008, 82, 222–7.
17. Van Den Berg-Vos RM, Van Den Berg LH, Visser J, de Visser M, Franssen H, Wokke JH. The spectrum of lower motor neuron syndromes. *J Neurol.* 2003;250(11):1279-92.
18. Bürglen L, Amiel J, Viollet L, et al. Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenita-spinal muscular atrophy association. *J Clin Invest.* 1996;98(5):1130-1132.
19. Vuopala K, Herva R, Pedrosa-Domellöf F, Thornell LE. Myosin heavy chain expression in muscles of two cases of lethal congenital contracture syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1996;30(1):369-78.
20. Van Den Berg-Vos RM, Van Den Berg LH, Visser J, de Visser M, Franssen H, Wokke JH. The spectrum of lower motor neuron syndromes. *J Neurol.* 2003;250(11):1279-92.
21. Filges I, Hall JG. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenat Diag.* 2013;33:61e74.
22. Palmer PM, Mac Ewen GD, Bowen JR, Mathew PA. Passive motion therapy for infants with arthrogryposis. *Clin Orthop Rel Res* 1985;194: 54-62.
23. Hall JG. Arthrogryposis. In: SB Cassidy, JE Allanson (Eds.), *Management of Genetic Syndromes.* 2nd edn. Wiley-Liss, New Jersey, 2005; pp. 63–75.
24. Darin N, Kimber E, Kroksmark AK, Tulinius M. Multiple congenital contractures: birth prevalence, etiology, and outcome. *J Pediatr.* 2002;140(1):61-7.
25. Bevan WP, Hall JG, Bamshad M, Staheli LT, Jaffe KM, Song K. Arthrogryposis multiplex congenita (amyoplasia): an orthopaedic perspective. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 594-600.

BÖLÜM 233

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ VE HEREDİTER NÖROPATİLER

Şeyda BEŞEN¹
İlknur EROL²

GİRİŞ

Periferik sinirler, merkezi sinir sistemi ile kas-iskelet sistemi, deri ve diğer organlar arasındaki iletişimi sağlar. Motor, duysal ve otonom fonksiyonları vardır.

ANATOMİ

Periferik sinir sisteminin başlıca elemanları: kranyal sinirler, spinal sinirler, spinal sinir kökleri ve dalları, periferik sinirler ve otonom gangliyonlardan oluşur. Spinal sinir ön köklerin motor, arka köklerin ise duysal fonksiyonu vardır. Otonom fonksiyon ise parasempatik ve sempatik lifler aracılığı ile sağlanır. Motor fonksiyonda merkezi sinir sisteminden alınan hareket emri ilgili kaslara efferent lifler aracılığı ile iletilirken duysal fonksiyonda deri, duyu organları, kas ve iskelet sisteminden aldığı duyu uyarılarını (ağrı, ısı, vibrasyon, ışık vb.) merkezi sinir sistemine afferent lifler aracılığı ile iletilir. Omurilik ön boynuza yerleşmiş olan alt motor nöron, merkezi sinir sistemini ön kök olarak terk ederken arka kök gangliyonuna yerleşmiş olan duysal psödonipolar nöron da arkadan gelerek birleşir ve spinal sinirleri oluşturur. 31 çift spinal sinir vardır ve ilişkili

oldukları vertebraya göre adlandırılır: sekiz servikal, 12 torasik, beş lomber, beş sakral ve bir koksigealspinal sinir mevcuttur. Yapısal olarak spinal sinirler arka ve ön dallara ayrılır. Arka dallar hem duysal hem de motor işleve sahip olup paraspinal bölgeyi innerve ederken ön dallar pleksus yapılarına katılır ve periferik sinirleri oluşturur. Servikal, brakiyal, lomber ve sakralpleksus yapılarını oluşturur. Kranyal sinirler ise 12 çift olup doğrudan beyinden veya beyin sapından çıkarlar. Otonom sinir sistemini oluşturan sempatik ve parasempatik liflerin pregangliyonik aksonları da merkezi sinir sistemini ön kök lifleri veya kranyal sinirler lifleri içinde terk eder. Sempatik sinir sisteminin gangliyonları omurga kanalına yakın yerleşimli iken parasempatik sistemin gangliyonları ilgili organa yakın yerleşimlidir.¹

Periferik sinir sistemi fonksiyonel olarak da somatik ve otonom sinir sistemi olarak iki gruba ayrılır. Somatik sinir sistemi motor ve duysal periferik sinir liflerin oluşur ve bilinçli olarak yapılan hareketleri kontrol eder. Duysal sinirler duyu organları ile kas-iskelet sisteminde aldığı uyarıları merkezi sinir sistemine taşır, motor sinirler ise alınan duysal uyarılar merkezi sinir sisteminde işlendikten sonra

¹ Öğr. Gör. Dr., Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji BD. seyda_besen2000@gmail.com

² Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nörolojisi BD. ilknur_erol@yahoo.com

len göreceli güvenli ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle IVIg tercih edilmektedir. Ancak hangi tedavinin üstün olduğuna dair veriler yetersizdir. Ehil ve deneyimli merkezlerde kliniği çok hızlı ilerleyen vakalarda TPE uygulanabilir. Hafif, ilerleyici olmayan hastalığı olan GBS'li ambulator çocuklar veya semptomları stabilize olan çocuklar için IVIG ve plazma değişimi önerilmez. Veriler yetersiz olmakla birlikte, IVIG tedavisinin ilk iki haftada, en geç ilk 4 haftada etkili olduğu kabul edilmektedir. İntravenöz immunglobulin total dozu 2gr/kg olup, 2 ya da 5 günde verilebilir. İlk iki hafta içinde iyileşme gözlenmezse, veriler yeterli olmamakla birlikte, ikinci bir IVIG ya da TPE tedavisi uygulanabilir. Özkale ve ark. Ülkemizden yaptığı TPE ile ilgili bir çalışmada sekiz GBS olgusunda TPE'nin başarı ile uygulandığı bildirilmiştir.⁵⁴ Glukokortikoidler, GBS için faydalı değildir ve tedavisinde yeri yoktur.^{53,55-57}

Çocuklarda GBS prognozu erişkinlerden daha iyidir. Vakaların %85-92'sinde tam iyileşme gözlenir. Mortalite %3-4 olup, solunumsal ya da kardiyak komplikasyonlara bağlıdır. Olguların %88'i ilk altı ay, neredeyse tümü birinci yılın sonunda bağımsız yürür. Varyant GBS'lerde de prognoz benzerdir. %2-5 oranında rekürrens olabilir. Küçük yaş, başlangıçta aşırı güçsüzlük, kranyal sinir tutulumu, 10. Günde halen kuadriparetik olmak, ventilator desteğine ihtiyaç duymak ve elektrofizyolojik çalışmalarda sinirlerin uyartılamaması kötü prognostik faktörlerdir.^{44-46,52}

KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİZAN POLİNÖROPATİ

Subakut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP); GBS'nin tersine, belirtilerin ilerlemesi 4 haftadan fazla sürer, bu süre 4-8 hafta olursa subakut, 8 haftayı geçerse kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) terimleri kullanılır. GBS'de olduğu gibi otoimmün mekanizma ile gelişen ve periferik sinirlerde multifokal demiyelinizasyonla

seyreden bir hastalıktır. Hem hücrel hem de humoral immünite, KİDP ve varyantlarının patogeneğinde rol oynar. Bununla birlikte, kesin nedeni belirsizdir. Guillain-Barre sendromunun demiyelinizan formu olan AIDP; monofaziktir ve kliniğin en şiddetli durumu ilk 4 haftada oluşmaktadır. Hastalığın başlangıcında bu ayırım güç olmakta, klinik seyir AIDP VE KİDP ayırımının yapılmasını sağlamaktadır. Kronikleşme dışında bazı özellikler de AIDP ile KİDP'yi ayırtetmede kullanılabilir. Guillain-Barre sendromunun başlangıcı çok belirgindir, KİDP'de ise bulgular çok daha az belirgindir. Genel olarak, ekstremitelerin distal ve proksimallerini oldukça simetrik şekilde tutan kas kuvvetsizliği söz konusudur. Hastalığın erken evrelerinde kuvvetsizlik distal kaslara sınırlı bulunabilir. GBS'den farklı olarak, kas kuvvetsizliği aylar içerisinde yavaş ve düzenli, basamaklı ya da remisyon ve alevlenmelerle giden bir progresyon gösterir. Guillain-Barre sendromu öncesi olguların %70'inde ÜSYE ya da GIS bulguları mevcuttur. KİDP'de ise bu oran %30'un altındadır. KİDP'de 3 veya daha fazla klinik kötüleşme ve kranyal sinir tutulumunun olmaması da ayırıcı tanıda kullanılabilir. Guillain-Barre sendromlu (AIDP) olguların %2'si kronik, tekrarlayıcı KİDP formu geliştirebilir. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; düzelme ve kötüleşme dönemleri ile kronik, dalgalı seyir gösterebilir. Tedavide oral steroidler, IVIG, TPE, immünsupresif ilaçlar kullanılır.^{58,59}

KAYNAKLAR

1. Snell RS. Clinical Neuroanatomy. 7th
2. Blumenfeld H. Neuroanatomy Through Clinical Cases. Sinauer Associates; 2002.
3. Brazis PW, Masdeu J, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins;
4. Biller J, Gruener G, Brazis P. DeMyer's The Neurologic Examination: A Programmed Text. 6th ed.
5. O'Brien M. Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. 5th ed. Saunders Elsevier; 2010.
6. Jose Biller. Practical Neurology. 4th. Lippincott Williams and Wilkins;

7. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:940-951.
8. Levine TD, Saperstein DS. Laboratory evaluation of peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 2013;31(02):363-376
9. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol* 2015;72(12):1510-1518
10. Callaghan B, McCammon R, Kerber K, Xu X, Langa KM, Feldman E. Tests and expenditures in the initial evaluation of peripheral neuropathy. *Arch Intern Med* 2012;172(02):127-132
11. Siao P, Kaku M. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol.* 2019 Oct;39(5):519-530.
12. Barohn RJ, Amato AA. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol Clin.* 2013;31:343-61
13. Murphy SM, Laura M, Fawcett K et al. (2012a). Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 706-710.
14. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69:22.
15. Landrieu P, Baets J (2013). Early onset (childhood) monogenic neuropathies. *Handb Clin Neurol* 115: 863-891.
16. Pisciotta C, Shy ME. Neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:653-665.
17. Katona I, Weis J. Diseases of the peripheral nerves. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:453-474.
18. King R (2014). Hereditary sensory and autonomic neuropathy. In: JM Vallat, J Weis (Eds.), *Peripheral nerve disorder. Pathology and genetics.* Wiley Blackwell, Chichester)
19. Fridman V, Reilly MM. Inherited Neuropathies. *Semin Neurol* 2015;35:407-423.
20. Incecik F, Herguner OM, Ceylaner S, et al. Giant axonal disease: Report of eight cases. *Brain Dev* 2015; 37:803.
21. Johnson-Kerner BL, Roth L, Greene JP, Wichterle H, Sproule DM. Giant axonal neuropathy: An updated perspective on its pathology and pathogenesis. *Muscle Nerve* 2014; 50:467-476
22. Erol I, Alehan F, Alkan O, Bruno C. Involvement of the globus pallidus in giant axonal neuropathy. *Pediatr Neurol* 2012;47:382-384
23. Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve* 2013; 48:604-622
24. Tsang SH, Sharma T. Inborn Errors of Metabolism: Refsum Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:191-192.
25. Mercan M, Yayla V, Altınay S, Seyhan S. Peripheral neuropathy in Tangier disease: A literature review and assessment. *J PeripherNerv Syst* 2018; 23:88.
26. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2014 May;37(3):333-9.
27. Finsterer J, Löscher WN, Wanschitz J, Iglseder S. Orphan Peripheral Neuropathies. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(1):1-23.
28. Menezes MP, Ouvrier RA. Peripheral neuropathy associated with mitochondrial disease in children. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:407.
29. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, et al. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience* 2007; 145:1388.
30. Burns TM, Mauermann ML. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology.* 2011;76(7 suppl 2):S6-13.
31. Jin PH, Shin SC. Neuropathy of Connective Tissue Diseases and Other Systemic Diseases. *Semin Neurol.* 2019;39:651-68.
32. Walter-Hölinier I, Barbarini DS, Lütshg J, et al. High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study. *Pediatr Neurol* 2018; 80:51.
33. Khedr EM, El Toony LF, Tarkhan MN, Abdella G. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. *Neuropsychobiology* 2000; 41:88.
34. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113:1672.
35. Al-Wahaibi AK, Kumar S, Al-Risi A, Wali F. Thyrotoxic Neuropathy: A rare cause of acute flaccid paraplegia. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2017;17:e460-e463
36. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve.* 2020 Jul;62(1):13-29.
37. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann DN, Howard JF Jr, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ; American Academy of Neurology. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2009;72: 185-92
38. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum (MinneapMinn)* 2014;20:1293-1306
39. Anand P, Kharal GA, Reda H, Venna N. Peripheral Neuropathies in Infectious Diseases. *Semin Neurol.* 2019;39:640-50
40. Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995; 37 Suppl 1:S131.

41. Beachy N, Satkowiak K, Gwathmey KG. Vasculitic Neuropathies. *Semin Neurol.* 2019;39:608-19.
42. Mahmoud RA, Abrams CK. Acute demyelinating neuropathy in a patient with neurolymphomatosis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. pii: bcr-2017-222814.
43. Antoine JC, Camdessanche JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:513-20.
44. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol.* 2019;39:589-95.
45. Bourque PR, Chardon JW, Massie R. Autoimmune peripheral neuropathies. *Clin Chim Acta.* 2015;449:37-42.
46. Willison HJ, Jacobs BV, van Doorn PA. Guillain-Barre Syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27
47. Hao Y, Wang W, Jacobs BC, Qiao B, Chen M, Liu D, Feng X, Wang Y. Antecedent infections in Guillain-Barre' syndrome: A single-center, prospective study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(12):2510-7.
48. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barre syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics* 2007; 38:10.
49. Gregory MA, Gregory RJ, Podd JV. Understanding Guillain-Barre syndrome and central nervous system involvement. *RehabilNurs.* 2005 Sep-Oct;30(5):207-12.
50. Roodbol J, de Wit MY, van den Berg B, Kahlmann V, Drenthen J, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *J Neurol.* 2017 May;264(5):856-861. doi: 10.1007/s00415-017-8429-8.
51. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S, Noroozpour Z, Aheta Sham M, Prasad N, Sunny SP, Mohammed MD, Gangadharappa R, Nidsale Sudarshan R. Guillain-Barre syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci.* 2015 Sep 21;13:Doc16.
52. Estrade S, Guiomard C, Fabry V, et al. Prognostic factors for the sequelae and severity of Guillain-Barre syndrome in children. *Muscle Nerve* 2019; 60:716.
53. Bowyer HR, Glover M. Guillain-Barre syndrome: management and treatment options for patients with moderate to severe progression *J NeurosciNurs.* 2010 Oct;42(5):288-93.
54. Özkale M, Erol I, Özkale Y, Kozanoğlu İ. Overview of therapeutic plasma exchange in pediatric neurology: a single-center experience. *Acta Neurol Belg.* 2018 Sep;118(3):451-458.
55. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD002063.
56. Shahar E, Leiderman M. Outcome of severe Guillain-Barre syndrome in children: comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:84.
57. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 78:1009.
58. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Sep;90(9):981-987.
59. Rodríguez Y, Vatti N, Ramírez-Santana C, Chang C, Mancera-Páez O, Gershwin ME, Anaya JM. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2019 Aug;102:8-37.

ÖN BOYNUZ MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

Ercan DEMİR¹
Pınar ÖZBUDAK²

GİRİŞ

Ön boynuz motor nöron hastalıkları, başlangıç yaşı doğumdan yetişkin dönemine kadar değişebilen, yürüme, hareket, solunum ve yutma bozukluklarına yol açabilen heterojen bir grup hastalıktan oluşur.¹⁻⁵ Ön boynuz motor nöron bozukluğuna bağlı kaslarda güçsüzlük, atrofi, tonus kaybı, derin tendon reflekslerinin kaybı, fasikülasyonlar ve duyu fonksiyonlarının korunduğu bir klinik tablo gelişir. Etyolojik faktörler arasında kalıtsal, enfeksiyöz, travma, vasküler nedenlere bağlı veya sporadik gelişebilen bir çok hastalık yer almaktadır (Tablo1).

Genel değerlendirme yapılırken, belirti ve bulguların başlangıç yaşına, güçsüzlüğün başlangıç ve ilerleyiş hızına, güçsüzlüğün simetrik olup olmadığına, proksimal/distal ve üst/alt ekstremitelerde kas grupları tutulumunun karşılaştırılmasına, bulber, aksiyel, solunum kaslarının tutulumuna, üst motor nöron tutulum bulgularına, ailede benzer hastalık öyküsü ve anne baba arasında akrabalık varlığına dikkat edilmelidir.¹⁻⁵ Görme, iştme, bilişsel fonksiyonlar, gelişim basamakları ve diğer sistemlerin değerlendirilmesi tanı için ipuçları verebilir. Akut başlangıç ve hızlı ilerleyiş enfeksiyonlarla

ilişkili olabilir. Yavaş başlangıç ve yavaş ilerleyiş kalıtsal hastalıkları akla getirmelidir. Kalıtsal ön boynuz motor nöron hastalıkları genel olarak Spinal Musküler Atrofi (SMA) olarak adlandırılır ve bunların çoğunu, survival motor nöron 1 (SMN1) geninin mutasyonlarına bağlı gelişen 5q-SMA (SMN1 ilişkili SMA) oluşturur. Diğerlerinde klinik tablolar değişkenlik gösterebilir. Genellikle belirtiler ön boynuz motor nöron tutulumu ile sınırlı olsa da, 5q-dışı SMA'larda (SMA plus, atipik SMA) yaygın nörolojik veya multisistem tutulumunu yansıtan sağırlık, epilepsi, spastisite veya diğer üst motor nöron tutulum bulguları, görme bozukluğu, ensefalopati ve serebellar bulgular da tabloya eşlik edebilir.¹⁻⁵ Bazen multisistemik hastalıklarda kas güçsüzlüğü ve atrofisi tabloya geç katılabilir ve ana belirti olmayabilir.¹ Moleküler genetik testler SMA'da standart tanı aracıdır. Moleküler testlerin etkinliği, hipotonik bebeklerde SMA'nın artmış sıklığı ve ayrıca son dönemde gelişen tedavi olanakları nedeniyle, güçsüz veya hipotonik bebeklerde klinikde SMA tanısı şüpheleniliyorsa SMN1 geni delesyon analizi ilk başta yapılmalıdır.⁶⁻⁸ Atipik klinik bulguları olan veya SMN1 gen delesyonu veya mutasyonu bulunmayan hastalarda ayırıcı

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., ercdemir28@yahoo.com

² Uzm. Dr., Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, drpinaroz@yahoo.com

VASKÜLER LEZYONLARA BAĞLI ÖN BOYNUZ MOTOR NÖRON HASTALIĞI

Spinl kord'da ön boynuz motor nöronlar anterior spinal arterler tarafından kanlanır. Anterior spinal arter oklüzyon veya iskemisi, lezyon düzeyinin altında ön boynuz motor nöron ve kortikospinal yolların hasarına bağlı akut güçsüzlük, lezyon düzeyi ve altında spinotalamik yol tutulumuna bağlı ağrı, ısı kaybı ve otonomik bozukluklara yol açar. Çocuklarda nadiren duyu kaybı veya otonomik bozukluk olmadan sadece spinal kord gri cevherin tutulduğu kısmi lezyonlar da oluşabilir. Nedenler arasında aort cerrahisi, anemi, polistemi, emboli, atlantookspital dislokasyon, servikal spinal travmalar, kokain kullanımı ve enfeksiyonlar sayılabilir.^{3,189} Spinal arteriovenöz malformasyonlarda kanama sonucunda motor nöron bozukluğunun yanında duyu bozukluğu, mesane ve barsak fonksiyonlarında değişikliğe görülebilir.³

TRAVMAYA BAĞLI ÖN BOYNUZ MOTOR NÖRON HASTALIĞI

Spinal kord travmaları, doğum travması, düşmeler, motorlu araç kazaları, delici yaralanmalar sonrası gelişip, spinal kordda tam veya kısmi kesiye yolaçabilir. Lezyon düzeyi altında güçsüzlüğe ek olarak dorsal kolon ve lateral spinotalamik trakt bozukluğu da eklenir. Spinal kordda ön boynuz sınırlı bir harabiyet sadece anterior spinal arterler primer olarak etkilense oluşabilir. Elektrik çarpması ve yıldırım düşmesi sonrası da motor nöron harabiyetine bağlı güçsüzlük gelişebilir. Ancak mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır.^{3,190}

TEDAVİ

SMA ve riboflavin transporter eksikliği dışında ön boynuz motor nöron hastalıkları için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavinin temelini fizik tedavi ve rehabilitasyon, pulmoner, beslenme, ortopedik ve kas-iskelet sistem komplikasyon-

larının önlenmesi gibi bakım hizmetleri ve gerekirse cerrahi çözümler oluşturmaktadır.^{1,3}

KAYNAKLAR

1. Teoh HL, Carey K, Sampaio H, Mowat D, Roscioli T, Farrar M. Inherited paediatric motor neuron disorders: Beyond spinal muscular atrophy. *Neural Plast.* 2017;2017:1–22.
2. Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(6):474–83.
3. Yang ML, Connolly AM, Swaiman KF, Ashwal S. *Other Motor Neuron Diseases of Childhood.* 6. th. Elsevier; 2018. e2384–2389.
4. Turner MR, Talbot K. Mimics and chameleons in motor neurone disease. *Pract Neurol.* 2013;13(3):153–64.
5. Verschueren A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(5):320–5.
6. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103–15.
7. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era: Spinal Muscular Atrophy. *Muscle Nerve.* 2015;51(2):157–67.
8. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):71.
9. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):743–66.
10. Han JJ, McDonald CM. Diagnosis and clinical management of spinal muscular atrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(3):661–80, xii.
11. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting *Neuromuscul Disord.* Vol. 2. 1992; 2(5–6):423–8.
12. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831–46.
13. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol.* 2012;46(1):1–12.
14. Nance JR. Spinal muscular atrophy. *Continuum (Minneapolis).* 2020;26(5):1348–68.
15. Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: Progress and challenges. *Neurotherapeutics.* 2015;12(2):290–302.
16. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain.* 2014;137(Pt 11):2879–96.
17. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of > 72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(2732).
18. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2).

19. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forkert R, Wirth B. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet*. 1995;346(8983):1162.
20. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027–49.
21. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(10):883–9.
22. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2020;21(1):231–61.
23. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:38–43.
24. Macleod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):65–72.
25. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155–65.
26. Gennarelli M, Lucarelli M, Capon F, et al. Survival motor neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular atrophy patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;213(1):342–8.
27. Helmken C, Hofmann Y, Schoenen F, et al. Evidence for a modifying pathway in SMA discordant families: reduced SMN level decreases the amount of its interacting partners and Htra2-beta1. *Hum Genet*. 2003;114(1):11–21.
28. Thelen MP, Kye MJ. The Role of RNA Binding Proteins for Local mRNA Translation: Implications in Neurological Disorders. *Front Mol Biosci*. 2020;6:1–6.
29. Jablonka S, Sendtner M. Developmental regulation of SMN expression: pathophysiological implications and perspectives for therapy development in spinal muscular atrophy. *Gene Ther*. 2017;24(9):506–13.
30. Schrank B, Götz R, Gunnensen JM, et al. Inactivation of the survival motor neuron gene, a candidate gene for human spinal muscular atrophy, leads to massive cell death in early mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(18):9920–5.
31. Lorson CL, Strasswimmer J, Yao JM, et al. SMN oligomerization defect correlates with spinal muscular atrophy severity. *Nat Genet*. 1998;19(1):63–6.
32. Otter S, Grimm M, Neuenkirchen N, Chari A, Sickmann A, Fischer U. A comprehensive interaction map of the human survival of motor neuron (SMN) complex. *J Biol Chem*. 2007;282(8):5825–33.
33. Liu Q, Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J*. 1996;15(14):3555–65.
34. Zhang Z, Lotti F, Dittmar K, et al. SMN deficiency causes tissue-specific perturbations in the repertoire of snRNAs and widespread defects in splicing. *Cell*. 2008;133(4):585–600.
35. Bäumer D, Lee S, Nicholson G, et al. Alternative splicing events are a late feature of pathology in a mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS Genet*. 2009;5(12):e1000773:1–14.
36. Donlin-Asp PG, Fallini C, Campos J. The Survival of Motor Neuron Protein Acts as a Molecular Chaperone for mRNP Assembly. *Cell Rep*. 2017;14;18(7):1660–1673.
37. Tadesse H, Deschênes-Furry J, Boisvenue S, Côté J. KH-type splicing regulatory protein interacts with survival motor neuron protein and is misregulated in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2008;17(4):506–24.
38. Akten B, Kye MJ, Hao LT, et al. Interaction of survival of motor neuron (SMN) and HuD proteins with mRNA cpg15 rescues motor neuron axonal deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(25):10337–42.
39. Fallini C, Zhang H, Su Y, et al. The survival of motor neuron (SMN) protein interacts with the mRNA-binding protein HuD and regulates localization of poly(A) mRNA in primary motor neuron axons. *J Neurosci*. 2011;31(10):3914–25.
40. Fallini C, Donlin-Asp PG, Rouanet JP, Bassell GJ, Rossoll W. Deficiency of the survival of motor neuron protein impairs mRNA localization and local translation in the growth cone of motor neurons. *J Neurosci*. 2016;36(13):3811–20.
41. Rihan K, Antoine E, Maurin T, et al. A new cis-acting motif is required for the axonal SMN-dependent Anxa2 mRNA localization. *RNA*. 2017;23(6):899–909.
42. Saal L, Briese M, Kneitz S, Glinka M, Sendtner M. Subcellular transcriptome alterations in a cell culture model of spinal muscular atrophy point to widespread defects in axonal growth and presynaptic differentiation. *RNA*. 2014;20(11):1789–802.
43. Donnelly CJ, Park M, Spillane M, et al. Axonally synthesized β -actin and GAP-43 proteins support distinct modes of axonal growth. *J Neurosci*. 2013;33(8):3311–22.
44. Lefebvre S, Sarret C. Pathogenesis and therapeutic targets in spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr*. 2020 Dec;27(7S):7S3–7S8.
45. Martinez TL, Kong L, Wang X, Osborne MA, Crowder ME, Van Meerbeke JP, et al. Survival motor neuron protein in motor neurons determines synaptic integrity in spinal muscular atrophy. *J Neurosci*. 2012;32(25):8703–15.
46. Boido M, Vercelli A. Neuromuscular junctions as key contributors and therapeutic targets in spinal muscular atrophy. *Front Neuroanat*. 2016;10:6.
47. Khalil B, Morderer D, Price PL, Liu F, Rossoll W. mRNP assembly, axonal transport, and local translation in neurodegenerative diseases. *Brain Res*. 2018;1693:75–91.
48. Goulet B, Kothary R, Parks R. At the “junction” of spinal muscular atrophy pathogenesis: The role of neuromuscular junction dysfunction in SMA disease progression. *Curr Mol Med*. 2013;13(7):1160–74.

49. Boyer JG, Deguise M-O, Murray LM, et al. Myogenic program dysregulation is contributory to disease pathogenesis in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2014;23(16):4249–59.
50. Kim J-K, Jha NN, Feng Z, et al. Muscle-specific SMN reduction reveals motor neuron-independent disease in spinal muscular atrophy models. *J Clin Invest.* 2020;130(3):1271–87.
51. Bertrand S, Burlet P, Clermont O, et al. The RNA-binding properties of SMN: deletion analysis of the zebrafish orthologue defines domains conserved in evolution. *Hum Mol Genet.* 1999;8(5):775–82.
52. Nery FC, Siranosian JJ, Rosales I, et al. Impaired kidney structure and function in spinal muscular atrophy. *Neurol Genet.* 2019;5(5):e353.
53. Rudnik-Schöneborn S, Heller R, Berg C, et al. Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 2008;45(10):635–8.
54. Nash LA, Burns JK, Chardon JW, Kothary R, Parks RJ. Spinal muscular atrophy: More than a disease of motor neurons? *Curr Mol Med.* 2016;16(9):779–92.
55. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech.* 2017;10(8):943–54.
56. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: Mutations, testing, and clinical relevance. *Appl Clin Genet.* 2021;14:11–25.
57. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):358–68.
58. Hahnen E, Schönling J, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Wirth B. Hybrid survival motor neuron genes in patients with autosomal recessive spinal muscular atrophy: new insights into molecular mechanisms responsible for the disease. *Am J Hum Genet.* 1996;59(5):1057–65.
59. Steege G, Grootsholten PM, Cobben JM, et al. Apparent gene conversions involving the SMN gene in the region of the spinal muscular atrophy locus on chromosome 5. *Am J Hum Genet.* 1996;59:834–38.
60. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat.* 2000;15(3):228.
61. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet.* 2009;125(1):29–39.
62. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat.* 2000;15(3):228.
63. Calucho M, Bernal S, Alías L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208–15.
64. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A.* 2004;130A(3):307–10.
65. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3):408–13.
66. Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science.* 2008;320(5875):524–7.
67. Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, et al. Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis. *Am J Hum Genet.* 2017;100(2):297–315.
68. Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet.* 2009;46(9):641–4.
69. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol.* 2005;57(5):704–12.
70. Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020.
71. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med.* 2020;22(3):557–65.
72. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, et al. One year of newborn screening for SMA - results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503–15.
73. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145–58.
74. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97–100.
75. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy -insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol.* 2020;Dec;16(12):706–715.
76. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: Positive results and new challenges. *J Clin Med.* 2020;9(7):2222.
77. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time is motor neuron: Therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol.* 2018;55(8):6307–18.

78. Cartwright MS, Upadhy S. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2021;(mus.27358). Epubahead of print. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27358>
79. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(3):155–61.
80. Dubowitz L, Dubowitz V, Mercuri E, et al. Hammersmith Neurological Examinations. Available from: <https://hammersmith-neuro-exam.com>. Accessed December 8, 2020.
81. Lennon EM, Gardner JM, Karmel BZ, Flory MJ. Bayley scales of infant development. In: *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*. Elsevier; 2008. p. 145–56.
82. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSA). [Columbiasma.org](http://columbiasma.org/docs/hfmse_2019_manual.pdf). Available from: http://columbiasma.org/docs/hfmse_2019_manual.pdf. Accessed December 8, 2020
83. Mazzone ES, Mayhew A, Ramsey D, et al. Revised upper limb module for SMA (RULM for SMA). http://columbiasma.org/docs/cme-2010_rulm-generic-manual-16-dec-2014.pdf. Accessed December 8, 2020
84. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C, MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(8):1555–61.
85. Rigo F, Hua Y, Krainer AR, Bennett CF. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Cell Biol*. 2012;199(1):21–5.
86. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(1723).
87. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(625).
88. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29:842–856.
89. Spinraza (nusinersen) injection, for intrathecal use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf. Accessed December 8, 2020.
90. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):317–325.
91. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2021;(mus.27363). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27363>
92. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi). Package insert. AveXis, Inc, 2021. <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zolgensma.pdf>. Accessed March 19, 2021
93. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713–22.
94. Shell R, Day JW, Chiriboga C. Onasemnogene abeparvovec-xioi gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Phase 3 US Study (STRIVE) Update (1828. *Neurology*. 2020;94(1828).
95. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):284–93.
96. Results from the ongoing presymptomatic SMA study of zolgensma. <https://www.zolgensma.com/clinical-studies/presymptomatic-studyresults>. Accessed December 8, 2020.
97. Feldman AG, Parsons JA, Dutmer CM, et al. Subacute liver failure following gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1. *J Pediatr*. 2020;225:252–258.e1.
98. Chand DH, Zaidman C, Arya K, et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: A case series. *J Pediatr*. 2021;231:265–8.
99. European Medicines Agency. Zolgensma summary of product characteristics [Europa.eu](https://www.ema.europa.eu/). Available from: <https://www.ema.europa.eu/> Accessed December 8, 2020.
100. Poirier A, Weetall M, Heinig K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(6):e00447.
101. Baranello G, Servais L, Day JW. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in babies with type 1 SMA (S25. 003. *Neurology*. 2019;92(Suppl.):00329.
102. Baranello G, Servais L, Masson R, et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). In: *Paediatric respiratory physiology and sleep*. European Respiratory Society; 2020.
103. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384(10):915–23.
104. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, et al. Update from SUNFISH Part 1: Safety, Tolerability and PK/PD from the Dose-Finding Study. In 2019.
105. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, et al. SUNFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA) (1260). *Neurology*. 2020;94:1260.
106. Evrysdi (risdiplam) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf Accessed on April 14, 2021.

107. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol*. 2005;57(5):704–12.
108. Finkel RS. Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(2):112–5.
109. Darras BT, Crawford TO, Finkel RS, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(5):932–44.
110. Wadman RI, Vrancken AFJE, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012;79(20):2050–5.
111. Khirani S, Dabaj I, Amaddeo A, et al. Effect of salbutamol on respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol*. 2017;73:78–87.e1.
112. Pera MC, Luigetti M, Sivo S, et al. Does albuterol have an effect on neuromuscular junction dysfunction in spinal muscular atrophy? *Neuromuscul Disord*. 2018;28(10):863–4.
113. Messina S, Sframeli M, Maggi L, et al. Spinal muscular atrophy: state of the art and new therapeutic strategies. *Neurol Sci*. 2021; Epubahead of print. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05258-3>
114. Hwee DT, Kennedy A, Ryans J, et al. Fast skeletal muscle troponin activator tirasemtiv increases muscle function and performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS mouse model. *PLoS One*. 2014;9(5):e96921.
115. Long KK, O'Shea KM, Khairallah RJ, et al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Hum Mol Genet*. 2019;28(7):1076–89.
116. Markström A, Cohen G, Katz-Salamon M. The effect of long term ventilatory support on hemodynamics in children with spinal muscle atrophy (SMA) type II. *Sleep Med*. 2010;11(2):201–4.
117. Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*. 2009;123 Suppl 4(Supplement 4):S245–9.
118. Gilgoff IS, Kahlstrom E, MacLaughlin E, Keens TG. Long-term ventilatory support in spinal muscular atrophy. *J Pediatr*. 1989;115(6):904–9.
119. Iannaccone ST. Modern management of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):974–8.
120. Durkin ET, Schroth MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg*. 2008;43(11):2031–7.
121. Sproule DM, Montes J, Montgomery M, et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(6):391–6.
122. Kinali M, Banks LM, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F. Bone mineral density in a paediatric spinal muscular atrophy population. *Neuropediatrics*. 2004;35(6):325–8.
123. Fujak A, Kopschina C, Gras F, Forst R, Forst J. Contractures of the lower extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2011;13(1):27–36.
124. Fujak A, Ingenhorst A, Heuser K, Forst R, Forst J. Treatment of scoliosis in intermediate spinal muscular atrophy (SMA type II) in childhood. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2005;7(2):175–9.
125. Rudnik-Schöneborn S, Sztriha L, Aithala GR, et al. Extended phenotype of pontocerebellar hypoplasia with infantile spinal muscular atrophy: Extended Phenotype of PCH-1. *Am J Med Genet A*. 2003;117A(1):10–7.
126. Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, et al. Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRK1 gene. *Am J Hum Genet*. 2009;85(2):281–9.
127. Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Jen JC, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations. *Neurology*. 2013;80(5):438–46.
128. Halevy A, Lerer I, Cohen R, et al. Novel EXOSC3 mutation causes complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2014;261(11):2165–9.
129. Boczonadi V, Müller JS, Pyle A, et al. EXOSC8 mutations alter mRNA metabolism and cause hypomyelination with spinal muscular atrophy and cerebellar hypoplasia. *Nat Commun*. 2014;5:4287.
130. Yildiz EP, Yesil G, Bektas G, et al. Spinal muscular atrophy with progressive myoclonic epilepsy linked to mutations in ASAH1. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:47–9.
131. Topaloglu H, Melki J. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonus epilepsy. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):128–34.
132. Rubboli G, Veggianti P, Pini A, et al. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonic epilepsy: A rare condition caused by mutations in ASAH1. *Epilepsia*. 2015;56(5):692–8.
133. Chen Y, Xu Y, Li G, Li N, Yu T, Yao R-E, et al. Exome sequencing identifies DE Novo DYNC1H1 mutations associated with distal spinal muscular atrophy and malformations of cortical development. *J Child Neurol*. 2017;32(4):379–86.
134. Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, et al. DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. *Am J Med Genet A*. 2020;182(9):2049–57.
135. Storbeck M, Horsberg Eriksen B, Unger A, et al. Phenotypic extremes of BICD2-opathies: from lethal, congenital muscular atrophy with arthrogryposis to asymptomatic with subclinical features. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(9):1040–8.
136. Koboldt DC, Waldrop MA, Wilson RK, Flanigan KM. The genotypic and phenotypic spectrum of BICD2 variants in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2020;87(4):487–96.

137. Biasini F, Portaro S, Mazzeo A, et al. TRPV4 related scapuloperoneal spinal muscular atrophy: Report of an Italian family and review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(4–5):312–5.
138. Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papić L, et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet.* 2010;42(2):160–4.
139. Knierim E, Hirata H, Wolf NI, et al. Mutations in subunits of the activating signal cointegrator 1 complex are associated with prenatal spinal muscular atrophy and congenital bone fractures. *Am J Hum Genet.* 2016;98(3):473–89.
140. Wang XH, Zhang LM, Yang X, Zhou SZ. A pathogenic missense variant (c.1617G>A, p.Met539Ile) in UBA1 causing infantile X-linked spinal muscular atrophy (SMAX2). *Front Pediatr.* 2020;8:64.
141. Ramser J, Ahearn ME, Lenski C, et al. Rare missense and synonymous variants in UBA1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2008;82(1):188–93.
142. Vuopala K, Ignatius J, Herva R. Lethal arthrogryposis with anterior horn cell disease. *Hum Pathol.* 1995;26(1):12–9.
143. Nousiainen HO, Kestilä M, Pakkasjärvi N, et al. Mutations in mRNA export mediator GLE1 result in a fetal motoneuron disease. *Nat Genet.* 2008;40(2):155–7.
144. Jaksch M, Horvath R, Horn N. Homozygosity (E140K) in SCO2 causes delayed infantile onset of cardiomyopathy and neuropathy. *Neurology.* 2001;57(8):1440–1446.
145. Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, Tanji K, Nishino I, Sadlock JE, et al. Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nat Genet.* 1999;23(3):333–7.
146. Mancuso M, Ferraris S, Pancrudo J, Feigenbaum A, Raiman J, Christodoulou J, et al. New DGK gene mutations in the hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62(5):745–7.
147. Mancuso M, Salviati L, Sacconi S, et al. Mitochondrial DNA depletion: mutations in thymidine kinase gene with myopathy and SMA. *Neurology.* 2002;59(8):1197–202.
148. Jaeger B, Bosch AM. Clinical presentation and outcome of riboflavin transporter deficiency: mini review after five years of experience. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(4):559–64.
149. O'Callaghan B, Bosch AM, Houlden H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2019;42(4):598–607.
150. Manole A, Jaunmuktane Z, Hargreaves I, et al. Clinical, pathological and functional characterization of riboflavin-responsive neuropathy. *Brain.* 2017;140(11):2820–37.
151. Elektronik veri tabanı: <https://www.omim.org> (Temmuz 2021).
152. Saladini M, Nizzardo M, Govoni A, et al. Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1: Clinical phenotypes, molecular pathogenesis and therapeutic insights. *J Cell Mol Med.* 2020;24(2):1169–78.
153. Jędrzejowska M, Madej-Pilarczyk A, Fidziańska A, et al. Severe phenotypes of SMARD1 associated with novel mutations of the IGHMBP2 gene and nuclear degeneration of muscle and Schwann cells. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(2):183–92.
154. Luan X, Huang X, Liu X, Zhou H, Chen S, Cao L. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type I presenting without respiratory involvement: Novel mutations and review of the literature. *Brain Dev.* 2016;38(7):685–9.
155. Yuan J-H, Hashiguchi A, Yoshimura A, et al. Clinical diversity caused by novel IGHMBP2 variants. *J Hum Genet.* 2017;62(6):599–604.
156. Ververis A, Dajani R, Koutsou P, et al. Distal hereditary motor neuropathy of the Jerash type is caused by a novel SIGMAR1 c.500A>T missense mutation. *J Med Genet.* 2020;57(3):178–86.
157. Maystadt I, Rezsöházy R, Barkats M, et al. The nuclear factor kappaB-activator gene PLEKHG5 is mutated in a form of autosomal recessive lower motor neuron disease with childhood onset. *Am J Hum Genet.* 2007;81(1):67–76.
158. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):6–14.
159. Stögbauer F, KuhlénbÄumer G. Distal hereditary motor neuropathies (dHMN). In: *Hereditary Peripheral Neuropathies.* Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 2005. p. 146–56.
160. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1293–9.
161. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSLC2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(3):271–6.
162. Beetz C, Pieber TR, Hertel N, et al. Exome sequencing identifies a REEP1 mutation involved in distal hereditary motor neuropathy type V. *Am J Hum Genet.* 2012;91(1):139–45.
163. Ingram G, Barwick KES, Hartley L, et al. Distal hereditary motor neuropathy with vocal cord paresis: from difficulty in choral singing to a molecular genetic diagnosis. *Pract Neurol.* 2016;16(3):247–51.
164. Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papić L, et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet.* 2010;42(2):160–4.
165. Tsai P-C, Soong B-W, Mademan I, et al. A recurrent WARS mutation is a novel cause of autosomal dominant distal hereditary motor neuropathy. *Brain.* 2017;140(5):1252–66.
166. Altuame FD, Foskett G, Atwal PS, et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):109.

167. Ramaekers VT, Lake BD, Harding B, et al. Diagnostic difficulties in infantile neuroaxonal dystrophy. A clinicopathological study of eight cases. *Neuropediatrics*. 1987;18(3):170-5.
168. Pierson TM, Torres PA, Zeng B-J, et al. Juvenile-onset motor neuron disease caused by novel mutations in β -hexosaminidase. *Mol Genet Metab*. 2013;108(1):65-9.
169. Gitiaux C, Chemaly N, Quijano-Roy S, et al. Motor neuropathy contributes to crouching in patients with Dravet syndrome. *Neurology*. 2016;87(3):277-81.
170. Sferra A, Baillat G, Rizza T, et al. TBCE mutations cause early-onset progressive encephalopathy with distal spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2016;99(4):974-83.
171. Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, Scavina M, Chance PF, Cornblath DR. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 1999;122(8):1539-50.
172. Hamida MB, Hentati F, Hamida CB. Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis). Conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy. *Brain*. 1990;113(2):347-363.
173. Yang Y, Hentati A, Deng HX, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 2003;29(2):160-5.
174. Sheerin U-M, Schneider SA, Carr L, et al. ALS2 mutations: juvenile amyotrophic lateral sclerosis and generalized dystonia. *Neurology*. 2014;82(12):1065-7.
175. Kress JA, Kühnlein P, Winter P, et al. Novel mutation in the ALS2 gene in juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2005;58(5):800-3.
176. Chen Y-Z, Bennett CL, Huynh HM, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1128-35.
177. B. A. Rabin, J. W. Griffin, B. J. Crain, M. Scavina, P. F. Chance, and D. R. Cornblath, Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 1999;122(8):1539-50.
178. Jonghe PD, Auer-Grumbach M, Irobi J. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain*. 2002;125, Part 6:1320-1325.
179. Orlacchio A, Babalini C, Borreca A, et al. SPATAC-SIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2010;133(Pt 2):591-8.
180. Hamida MB, F. Hentati. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis and related syndromes. *Advances in Neurology*. 1991;56:175-9.
181. Zou Z-Y, Liu M-S, Li X-G, Cui L-Y. Mutations in SOD1 and FUS caused juvenile-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis with aggressive progression. *Ann Transl Med*. 2015;3(15):221.
182. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2009;323(5918):1205-8.
183. Conte A, Lattante S, Zollino M, et al. P525L FUS mutation is consistently associated with a severe form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(1):73-5.
184. Yan J, Deng H-X, Siddique N, Fecto F, Chen W, Yang Y, et al. Frameshift and novel mutations in FUS in familial amyotrophic lateral sclerosis and ALS/dementia. *Neurology*. 2010;75(9):807-14.
185. Al-Saif A, Al-Mohanna F, Bohlega S. A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70(6):913-9.
186. Hassan KM, Sahni H. Nosology of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: from monomelic amyotrophy to Hirayama disease--Indian perspective. *Biomed Res Int*. 2013;2013:478516.
187. Murphy OC, Messacar K, Benson L, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet*. 2021;397(10271):334-46.
188. Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC, et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur J Pediatr*. 2019;178(9):1305-15.
189. Vargas MI, Gariani J, Sztajzel R, Barnaure-Nachbar I, Delattre BM, Lovblad KO, Dietemann JL. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 May;36(5):825-30.
190. Abhinav K, Al-Chalabi A, Hortobagyi T, Leigh PN. Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):450-3

NÖROMUSKÜLER BİLEŞKE HASTALIKLARI

M. Özlem HERGÜNER¹

GİRİŞ

Çocukluk döneminde nöromusküler bileşke hastalıkları edinsel veya kalıtsal olabilir. Bu hastalıkları şu şekilde gruplandırmak mümkündür:

- Juvenil (Otoimmün) Miyastenia Gravis
- Geçici Neonatal Miyasteni
- Konjenital Miyastenik Sendromlar
- Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu
- Botulizm
- Diğer Endüstriyel ve Hayvan Toksinleri

Bu hastalıkları anlayabilmek için öncelikle nöromusküler bileşkenin normal yapısını bilmek gerekir. Asetilkolin (Ach) nöromusküler bileşkenin doğal nörotransmitteridir. Gestasyonun 20. haftasından itibaren terme kadar oluşumu tamamlanır. In utero Ach reseptör (AchR) kümelenmesi için ise muscle-spesific receptor tyrozine kinase (MuSK) ve rapsine ihtiyaç vardır. Asetilkolin, motor sinir terminallerinde sentezlenip veziküller içinde depolanır. İstirahat durumunda presinaptik bölgedeki salınım bölgelerinden az miktarda salınan veziküllerin içerdiği Ach, postsinaptik membrandaki AchR'lerine bağlanarak kas tonusu için gerekli olan minyatür son plak potansiyelini oluşturur.

Presinaptik bölgede akson uyarımı ile birlikte sinir aksiyon potansiyeli oluştuğunda ise bu minyatür potansiyelin yerini depolarizasyon alır. Depolarizasyon motor terminallerde kalsiyum iyonlarının girişine ve fazla miktarda Ach vezikülünün ekzositozuna neden olur (son plak potansiyeli). Oluşan kas aksiyon potansiyeli de kasın kasılmasını sağlar. Son plak potansiyelinin amplitüdü direk olarak AchR'lerine bağlanan Ach miktarına bağlıdır. Olay, görevini tamamlayan ve asetilkolinesteraz (AchE) ile hızla hidrolize edilen Ach'in sinapstan geri emilimiyle tamamlanır.^{1,2}

Nöromusküler bileşkenin düzgün çalışması için agrin-MuSK yolağı da önemlidir. Agrin presinaptik sinir ucundan salınır ve postsinaptik low density lipoprotein 4'e (LRP4) bağlanır. LRP4 de MuSK'a bağlanıp onu fosforilize ederek aktiveleştirir. MuSK bir reseptör tirozin kinazdır ve nöromusküler bileşkenin gelişimi için esansiyel bir komponenttir. Docking protein 7 (DOK7) de MuSK'ı aktive eden bir başka proteindir. Fosforile MuSK, rapsin aracılığıyla AchR'nin postsinaptik yarıklarda kümelenmesini sağlar. Bu kümelenme iletimin sağlıklı olması için gereklidir. ColQ proteininin de MuSK'ı sinapsa bağlı tutarak etkili olduğu düşünülmektedir (Şekil 1).³

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., oherguner@gmail.com

Tanıda öncelikle benzer bulgulara neden olabilen sistemik infeksiyonlar, organofosfat zehirlenmesi, Guillain-Barre sendromu ile konjenital ve otoimmün miyasteniler ekarte edilmelidir. Elektrofizyolojik çalışmalar tanıya yardımcıdır. Duysal sinir ileti çalışmaları normaldir. Bileşik kas aksiyon potansiyelleri normal veya azalmış olabilir. Repetitif sinir uyarı çalışmaları presinaptik tutulum lehine bulgu verir. Düşük hızda uyarımda oluşan dekremental yanıt, yüksek hızda uyarımda artış şeklini alır. Post-tetanik gevşemenin daha uzun olması ile Lambert-Eaton sendromundan ayırt etmek mümkündür. İğne elektromiyografisinde ise vakaların yarısında fibrilasyon potansiyelleri, çoğunda ise kısa süreli, düşük amplitüdü motor ünitler saptanır. Tanı organizma veya toksinin gaita örneklerinde saptanması ile kesinleştirilebilir. Toksin nadiren serumda bulunur.

Tedavi suportiftir. Ağır vakalarda yardımcı solunum desteği gerekebilir. Tam iyileşme hafta veya ayları alabilir.⁴²⁻⁴⁴

DİĞER ENDÜSTRİYEL VE HAYVAN TOKSİNLERİ

Özellikle organofosfat ve bazı insektisitler nöromusküler, santral ve otonomik sinapslarda AchE'ı geri dönüşümsüz inhibe ederek bileşkede blokaja neden olurlar. Yılan, karadul, kene ve akrep gibi haşaratlar da Ach salınımını bozabilir veya AchR'nü bloke edebilir. Bu nedenle akut miyastenik bulgularla gelen hastalar bu açıdan da gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe GI, Barohn RJ. Disease of the neuromuscular junction. Swaimann KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. Pediatric Neurology: principles & practice. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p.1941-1968.
2. Peragallo JH. Pediatric myasthenia gravis. Semin Pediatr Neurol. 2017;24:116-121.
3. Campanari ML, Bourefis AR, Kabashi E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis. Neurol. 2019 Feb 6;10:68.
4. Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. Curr Opin Neurol. 2010;23:536-540.
5. Cifaloni E. Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes. Continuum (Minneapolis). 2019 Dec;25(6):1767-1784.
6. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2009;39:423-431.
7. O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020 Jul 24;11:743.
8. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. Neuropediatrics. 2014 Apr;45(2):75-83.
9. Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. Paediatr Drugs. 2000 May-Jun;2(3):161-9.
10. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. Arch Dis Child. 2014;99:539-542.
11. Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: a nationwide epidemiological study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21:312-317.
12. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase : a nationwide register study in Denmark, 1996-2009. Eur J Neurol. 2013;20:309-314.
13. Mansukhani SA, Bothun ED, Diehl NN, Mohny BG. Incidence and Ocular Features of Pediatric Myasthenias. Am J Ophthalmol. 2019 Apr;200:242-249.
14. Mombaur B, Lesosky MR, Liebenberg L, Vreede H, Heckmann. Incidence of acetylcholine receptor-antibody-positive myasthenia gravis in South Africa. JM. Muscle Nerve. 2015 Apr;51(4):533-7.
15. Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in Southern China: a retrospective review of 2154 cases over 22 years. Neurol Sci. 2013;34:911-917.
16. Murai H, Noda T, Himeno E, et al. Infantile onset myasthenia gravis with MuSK antibodies. Neurology. 2006 Jul 11;67(1):174.
17. Vincent A. Antibodies and receptors: From Neuromuscular Junction to Central Nervous System. Neuroscience. 2020 Jul 15;439:48-61.
18. Liew WK, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis. Curr Opin Pediatr. 2013 Dec;25(6):694-700.
19. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Thymectomy in myasthenia gravis: when, why, and how? Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):225-226.
20. Finnis ME, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. Autoimmune Dis. 2011;2011:404101.
21. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018 May;36(2):261-274.

22. Kurt E, Bekircan-Kurt CE, Konuşkan B, Erkent İ, Tan E, Anlar B. Two sisters with anti-MuSK-positive myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Jul;182:17-18.
23. Vecchio D, Ramdas S, Munot P, et al. Paediatric myasthenia gravis: Prognostic factors for drug free remission. *Neuromuscul Disord.* 2020 Feb;30(2):120-127.
24. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. MGFA Task Force on MG Treatment Guidance. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):95-101.
25. Zhou I, McConville J, Chaudry V, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. *Muscle Nerve.* 2004;30:55-60.
26. Jastrzębska A, Jastrzębski M, Ryniewicz B, Kostera-Pruszczyk A. Treatment outcome in juvenile-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019 May;59(5):549-554.
27. Europa TA, Nel M, Heckmann JM. Myasthenic ophthalmoparesis: Time To resolution after initiating immune therapies. *Muscle Nerve.* 2018 Oct;58(4):542-549.
28. Gui M, Luo X, Lin J, Li Y, Zhang M, Zhang X, et al. Long-term outcome of 424 children-onset myasthenia gravis patients. *J Neurol.* 2015;262:823-830.
29. Asharaf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:119-123.
30. Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 2009;24:454-459.
31. Kostera-Pruszczyk A, Kwiecinski H. Juvenile seropositive myasthenia gravis with anti-MuSK antibody after thymectomy. *J Neurol.* 2009 Oct;256(10):1780-1781.
32. Brueton LA, Huson SM, Cox PM, et al. Asymptomatic maternal myasthenia as a cause of the Pena-Shokeir phenotype. *Am J Med Genet.* 2000 May 1;92(1):1-6.
33. Oskoui M, Jacobson L, Chung WK, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis. *Neurology.* 2008 Dec 9;71(24):2010-2012.
34. Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol.* 2019 Oct;32(5):696-703.
35. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 26;14(1):57.
36. Heckmann JM. Juvenile myasthenia gravis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Sep;21(5):696.
37. Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Jun 12;18(8):46.
38. Günbey C, Sel K, Temuçin ÇM, Aykan HH, Konuşkan B, Karagöz T, Anlar B. Cardiac autonomic function evaluation in pediatric and adult patients with congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord.* 2019 Apr;29(4):290-295.
39. Abicht A, Müller J S, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes. 2003 May 9 [updated 2016 Jul 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
40. Dowling JJ, D Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet.* 2018 Apr;176(4):804-841.
41. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1098-107.
42. Guidon AC. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, Botulism, and Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myasthenia Gravis. *Continuum (Minneapolis).* 2019 Dec;25(6):1785-1806.
43. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Eng J Med.* 2016;375:511-522.
44. Rosow LK, Strober JB. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr Neurol.* 2015 May;52(5):487-92.

BÖLÜM 236

JUVENİL MİYASTENİA GRAVİS

Özlem ÖZSOY¹
Uluç YİŞ²

GİRİŞ

Miyastenia Gravis, Yunan (myasthenia = kas hastalığı) ve Latin (gravis = ağır) kökenli kelimelerden gelmektedir. İlk kez 17. yüzyılda “bir süre serbest ve rahatça konuşan bir kadın, uzun süre konuştuğundan sonra bir-iki saat boyunca bir kelime bile konuşamaz hale geldi” şeklinde bir hasta sunan Dr. Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır. ¹ 1970’ in ortalarında, Dr. J. Patrick ve J. Lindstrom tarafından, sinirle kas arasındaki kavşakta bulunan hedefleri hasarlayan özgün immün otoantikörler hastaların çoğunda keşfedilmiştir. ² MG, otoantikörler aracılığıyla nöromusküler iletimin bloke olduğu ve nöromusküler kavşak fizyolojisinin etkilendiği özellikle oküler, ekstremit ve bulbar kasların güçsüzlüğüne neden olan otoimmün bir hastalıktır. ³

Çocuklarda miyastenik sendromların patofizyolojik olarak farklı mekanizmalarla 3 farklı formu vardır. Geçici neonatal MG, otoimmün MG’ li annelerin bebeklerinde görülen, gebelik sırasında annedeki otoantikörlerin plasenta yoluyla fetusa geçmesi ve fetustaki asetilkolin reseptörlerinin fonksiyonlarını geçici olarak inhibe etmesiyle ortaya çıkan ve yaşamın ilk

birkaç haftasında klinik bulgu veren bir hastalıktır. Konjenital MG, immün aracılı olmayan, değişik mutasyonlar sonucu nöromusküler geçişin farklı sinaptik proteinlerinde ortaya çıkan yapısal bozukluğun neden olduğu heterojen bir grup hastalıktır. JMG ise 18 yaşından küçük çocuklarda başlayan otoimmün MG olarak tanımlanan nadir bir hastalıktır. ⁴

Tüm miyasteni biçimleri, kas yorgunluğuna ve değişen derecelerde kas güçsüzlüğüne yol açar. Güçsüzlükteki dalgalanmalar bu hastalığın ayırt edici özelliğidir. Zayıflık solunumla ilgili kasları içeriyorsa, bu hastalıklar yaşamı tehdit edebilir. ⁵ Bu yazıda öncelikle JMG formuna odaklanılacaktır.

PATOFİZYOLOJİSİ

Yapısal bir anormalliğe bağlı olmayan, genetik olarak yatkın çocuklarda, bilinmeyen çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan temel problem nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı antikor üretimidir ve AChR’ lerin sayısının ve yoğunluğunun azalmasına neden olur. Bu durum yetersiz nöromusküler iletim sonucu klinik olarak genel ya da belli kas gruplarında güçsüzlük ve yorgunluk şikayetine neden olmaktadır. Antikorların çoğu asetilkolin

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., drozlemozsoypediatric@gmail.com

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., uluc.yis@deu.edu.tr

AChR-Ab pozitif generalize JMG hastalarının başlangıç tedavisinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Semptomlar piridostigmin veya steroidlerle yeterince kontrol edilemiyorsa, timektomi erken düşünülmelidir. Erken cerrahi müdahale (semptom başlangıcından sonraki 2 yıl içinde) daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Timektomi 2 yaşından sonraya ertelemek daha fazla immün olgunlaşmaya izin verebilir.¹³ Oküler ve seronegatif olgulardaki rolü net değildir ve immünsupresif tedaviye yanıt vermeyen AChR-Ab pozitif OMG hastalarında, bu tedavilerin uzun süre kullanımına bağlı yan etkilerinden kaçınmak için de dikkate alınmalıdır. MuSK- Ab pozitif JMG' de ise timektomi endikasyon yoktur. AChR antikorlarına ek olarak, timomali bazı bireyler, diğer hücre içi kas proteinlerinin yanı sıra titin veya ryanodin reseptörüne yönelik kas otoantikorlarına sahiptir. Miyastenia gravisli hastalar arasında, anti-titin antikorlarının varlığı timik epitel tümörünün habercisidir. Bu antikorların daha kötü prognozla ilişkili olabileceğine dair bazı görüşler de vardır.^{5,6,47}

KAYNAKLAR

- Willis T. De Anima Brutorum; Oxonii Theatro Sheldoniano: Oxford, UK, 1672.
- Patrick, J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science.1973;180: 871-72.
- Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81.
- Yilmaz U, Yis U. Juvenile Myasthenia Gravis: A Report of Three Cases and Literature Review. J. Clin. Anal. Med. 2015;6:473-78
- Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. Semin Pediatr Neurol. 2017;24(2):116-21.
- O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020;11:743.
- Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. Front Immunol. 2020;11:212.
- McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-83.
- Phillips LH 2nd, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. Neurology. 1992;42(10):1888-93.
- Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M, Lang B, Wang W, Vincent A. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(4):386-90.
- Castro D, Derisavifard S, Anderson M, Greene M, Iannaccone S. Juvenile myasthenia gravis: a twenty-year experience. J Clin Neuromuscul Dis. 2013;14(3):95-102.
- Pineles SL, Avery RA, Moss HE, et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. Am J Ophthalmol. 2010;150(4):453-59.
- Munot P, Robb SA, Niks EH, Palace J, EWSC workshop study group . 242nd ENMC international diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. Neuromuscul Disord. (2020) 30:254-64.
- Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(2):312-17.
- Vanikieti K, Lowwongngam K, Padungkiatsagul T, Visudtibhan A, Poonyathalang A. Juvenile Ocular Myasthenia Gravis: Presentation and Outcome of a Large Cohort. Pediatr Neurol. 2018;87:36-41.
- Evoli A, Alboini PE, Damato V, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):82-9.
- Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. Autoimmune Dis. 2011;2011:404101.
- Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000;55(1):16-23.
- Karanfil E, Salcı Y, Fil-Balkan A, Bekircan-Kurt CE, Erdem Özdamar S, Armutlu K. Reliability and Validity of Turkish Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living Scale. OTJR (Thorofare N J). 2021;41(2):101-07.
- Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018;36(2):339-53.
- Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. Curr Opin Immunol. 2017;49:9-13.
- Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. Neuropediatrics. 2014;45(2):75-83.
- Zhou L, McConville J, Chaudhry V, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. Muscle Nerve. 2004;30(1):55-60.
- Ricciardi D, Todisco V, Tedeschi G, Cirillo G. Anti-MuSK ocular myasthenia with extrinsic ocular muscle atrophy: a new clinical phenotype? Neurol Sci. 2020;41(1):221-23.

25. Bacchi S, Kramer P, Chalk C. Autoantibodies to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Double Seronegative Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2018;45(1):62-7.
26. Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, et al. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve.* 2020;62(3):333-43.
27. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology.* 2007;68(8):609-11.
28. Koneczny I, Martinez-Martinez P, de Baets M. Myasthenia gravis. In: Ratcliffe MJH (eds). *Encyclopedia of Immunobiology.* Academic Press, Oxford, UK, 2016;5:168-79.
29. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(7):459-67.
30. Oh SJ, Jeong D, Lee I, Alsharabati M. Repetitive nerve stimulation test in myasthenic crisis. *Muscle Nerve.* 2019;59(5):544-48.
31. Padua L, Caliandro P, Di Iasi G, Pazzaglia C, Ciarrà F, Evoli A. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(6):1270-3.
32. Morren JA, Levin KH, Shields RW. Diagnostic Accuracy of Single Fiber Electromyography for Myasthenia Gravis in Patients Followed Longitudinally. *J Clin Neurophysiol.* 2016 ;33(5):469-74.
33. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol.* 2003;23(1):83-8.
34. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist.* 2011;1(1):16-22.
35. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122.
36. Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO. Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol.* 2018;265(6):1251-58.
37. Tanovska N, Novotni G, Sazdova-Burneska S, et al. Myasthenia Gravis and Associated Diseases. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 ;6(3):472-478.
38. Castro-Suarez S, Guevara-Silva E, Caparó-Zamalloa C, Cortez J, Meza-Vega M. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis: Two case-reports. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102173.
39. Swart J, Giancane G, Horneff G, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):285.
40. Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci.* 2013;34(6):911-17.
41. Liew WK, Powell CA, Sloan SR, et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):575-80.
42. Alami Z, Agier MS, Ahid S, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. *Therapie.* 2018;73(3):199-207.
43. Weger S, Appendino JP, Clark IH. Longstanding and Refractory Anti-Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody-Associated Myasthenia Gravis (Anti-MuSK-MG) in a Child Successfully Treated with Rituximab. *J Binocul Vis Ocul Motil.* 2019;69(1):26-9.
44. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr.* 2003;143(5):674-7.
45. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2011;76(23):2017-23.
46. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):36-40.
47. Madenci AL, Li GZ, Weil BR, Zurakowski D, Kang PB, Weldon CB. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(6):683-94.

DUCHENNE VE BECKER MUSKÜLER DİSTROFİ

Burçin GÖNÜLLÜ POLAT¹
Mustafa KÖMÜR²

GİRİŞ

Distrofinopatiler, distrofin proteinini kodlayan DMD gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve kas biyopsisinde distrofik değişikliklerle seyreden ilerleyici bir nöromusküler bozukluk spektrumudur.¹ Duchenne musküler distrofi (DMD), Becker musküler distrofi (BMD), X' e bağlı dilate kardiyomiyopati (XDKM), ara form, asemptomatik CK yüksekliği, kas krampları ile giden myoglobini ve DMD/BMD taşıyıcılığı distrofinopatiler grubunda yer almaktadır. Aynı bozukluğa ve genetik mutasyonlara sahip hastalar arasında bile hastalığın başlangıç yaşı, ciddiyeti, progresyonu ve prognozu açısından farklılık göstermektedir. En sık görülen nöromusküler bozukluk olan DMD, distrofin proteininin yokluğu sonucunda daha şiddetli bir fenotip ile seyrederken, BMD ise kısmen işlevsel bir distrofin varlığı ile daha hafif seyirlidir.

Distrofinopatiler temel olarak musküler semptomlar göstermekle beraber birden fazla sistemi etkilemektedir. Hastalarda küratif bir tedavi mevcut değildir. Tedavide steroid gibi destekleyici ilaçlara ek olarak çocuk nöroloji,

fizik tedavi ve rehabilitasyon, ortopedi, çocuk kardiyoloji, çocuk göğüs hastalıkları ve çocuk psikiyatrinin de olduğu multidisipliner bir ekip ile takibi gerekmektedir. Tedaviye yönelik umut vaat eden çalışmalar devam etmektedir.

Epidemiyoloji

DMD çocukluk çağının en sık görülen, tüm ırkları ve etnik kökenleri etkileyen musküler distrofisidir. Ortalama insidansı 5000-6000 canlı erkek doğumda 1'dir.²⁻⁴ BMD ise 30.000 canlı erkek doğumda 1 görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yaş grupları için, DMD 10.000 canlı erkek doğumda 1.12, BMD ise 0.36 olarak saptanmıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika'dan yapılan çalışmalarda ise DMD prevalansı 10.000 canlı erkek doğumda 1.3 ile 2.1 arasında değiştiği tespit edilmiştir.⁵⁻⁷ Türkiye'de yaklaşık 15.000 civarında (1-30 yaş arası) DMD hastasının olduğu ve her yıl ortalama 140-150 kadar yeni vakanın ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.⁸ DMD kadınlarda çok nadir görülmektedir. Bildirilen vakalar Turner sendromuyla, DMD'yi içeren bir translokasyon olan veya bialelik DMD mutasyonuna sahip hastalar ile sınırlıdır.

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD., drburcingonullu@gmail.com

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi AD., drmustafakomur@yahoo.com

SONUÇ

Distrofinopatiler, distrofin gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan ilerleyici iskelet kas tutulumu ile birlikte, kalp, akciğer ve beyin dahil olmak üzere birçok organı etkileyen sistemik bozukluklardır. Distrofinopati klinik bulguları, CK yüksekliği ve aile öyküsü varlığında aşamalı genetik testler ile tanı doğrulanmalıdır. DMD ve BMD hem hastaların hem de ailelerinin yaşamını etkileyen, ilerleyici, engelleyici ve yaşamı sınırlayan bir hastalıktır. Distrofinopatiler için temel tedavi yaklaşımı optimal klinik sonuçlar için sistemik steroid tedavisi ile birlikte multidisipliner bir ekip yaklaşımını gerektirmektedir. Yeni tedavi yaklaşımları üzerinde çalışmalar gelişen moleküler genetik teknolojilerle birlikte yoğun bir şekilde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Brandsema JF, Darras BT. Dystrophinopathies. *Semin Neurol.* 2015;35(4):369–384. doi:10.1055/s-0035-1558982.
- Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2012;71(3):304–313. doi:10.1002/ana.23528
- Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):79. doi:10.1186/s13023-017-0631-3
- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482–491. doi:10.1016/j.nmd.2014.03.008
- Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):79. doi:10.1186/s13023-017-0631-3
- Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1049–1053. doi:10.1038/ejhg.2012.301
- Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States [published correction appears in *Pediatrics.* 2015 May;135(5):945]. *Pediatrics.* 2015;135(3):513–521. doi:10.1542/peds.2014-2044
- Satman İ, Gündük Ö, Yemenici M, Ertürk N. (2019, Eylül 13). General format. 4 Ekim 2021 tarihinde https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/haberler/nadir_hastaliklar_raporu.pdf adresinden erişildi.
- Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 1987;51(6):919–928. doi:10.1016/0092-8674(87)90579-4
- Douglas AG, Wood MJ. Splicing therapy for neuromuscular disease. *Mol Cell Neurosci.* 2013;56:169–185. doi:10.1016/j.mcn.2013.04.005
- Nudel U, Yaffe D. (2001): The duchenne Muscular Dystrophy Gene: Structure, Evolution, Expression and function of the products. http://www.weizman.ac.il/Biology/open_day/book/uri_nudel.pdf
- Lai Y, Thomas GD, Yue Y, et al. Dystrophins carrying spectrin-like repeats 16 and 17 anchor nNOS to the sarcolemma and enhance exercise performance in a mouse model of muscular dystrophy. *J Clin Invest.* 2009;119(3):624–635. doi:10.1172/JCI36612
- Vallejo-Illarramendi A, Toral-Ojeda I, Aldanondo G, Lopez de Munain A. Dysregulation of calcium homeostasis in muscular dystrophies. *Expert Rev Mol Med* 2014;16:e16
- Yan J, et al. Three-tiered noninvasive diagnosis in 96% of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Hum Mutat.* 2004;23(2):203–4.
- Lalic T, Vossen RH, Coffa J, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(11):1231–1234. doi:10.1038/sj.ejhg.5201465
- Varga RE, Mumtaz R, Jahic A, et al. MLPA-based evidence for sequence gain: pitfalls in confirmation and necessity for exclusion of false positives. *Anal Biochem.* 2012;421(2):799–801. doi:10.1016/j.ab.2011.12.002
- Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006;34(2):135–144. doi:10.1002/mus.20586
- Koenig M, Beggs AH, Moyer M, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet.* 1989;45(4):498–506.
- Le Rumeur E. Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;15(3):14–20. Published 2015 Jul 20. doi:10.17305/bjbm.2015.636
- Meryon E. On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. *Med Chir Trans* 1852;35:73.
- Little W. On the nature and treatment of the deformities of the human frame: being a course of lectures delivered at the Royal Orthopaedic Hospital in 1843: With numerous notes and additions, to the present time. London: Longman, Brown, Green and Longmans; 1853. pp. 14–16.

22. de Boulogne GBA. De l'électrisation Localisée et de Son Application à la Pathologie et à la Thérapeutique. 2nd ed. Paris: Baillière & Fils; 1861.
23. Duchenne de Boulogne GBA. Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique, ou paralysie myo-sclerosique. Reprint In: Wilkins RH, Brody IA, editors. Neurological Classics. New York: Johnson; 1973. pp. 59_67
24. Aliyeva, E. Duchenne musküler distrofi çocukların, anne/babalarının uyku kalite seviyesinin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve anne/babaların depresyon/anksiyetesi ile ilişkisi (Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi). Mersin Üniversitesi, Mersin, 2021.
25. Safier Robert A, Cleves-Bayon C, Gaesser j. Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric physical Diagnosis. 8nd edition; 2022.
26. Pradhan S. New clinical sign in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994;11(4):298–300. doi:10.1016/0887-8994(94)90005-1.
27. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin.* 2014;32(3):671-viii. doi:10.1016/j.ncl.2014.05.002
28. Lundy CT, Doherty GM, Hicks EM. Should creatine kinase be checked in all boys presenting with speech delay? *Arch Dis Child* 2007;92(7):647–649. doi:10.1136/adc.2007.117028.
29. Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):8-19. doi:10.1002/mus.22097
30. Sanyal SK, Johnson WW, Dische MR, Pitner SE, Beard C. Dystrophic degeneration of papillary muscle and ventricular myocardium. A basis for mitral valve prolapse in Duchenne's muscular dystrophy. *Circulation.* 1980;62(2):430-438. doi:10.1161/01.cir.62.2.430
31. Becker PE. Dystrophia musculorum progressiva. Eine genetische und klinische Untersuchung der Muskeldystrophien. Stuttgart: Thieme; 1953.
32. Bello L, Kesari A, Gordish-Dressman H, et al. Genetic modifiers of ambulation in the Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study. *Ann Neurol* 2015;77(4):684–696. doi:10.1002/ana.24370.
33. Hightower RM, Alexander MS. Genetic modifiers of Duchenne and facioscapulohumeral muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2018;57(1):6–15. doi:10.1002/mus.25953.
34. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation.* 1996;94(12):3168-3175. doi:10.1161/01.cir.94.12.3168
35. Beggs AH. Dystrophinopathy, the expanding phenotype. Dystrophin abnormalities in X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;95:2344–7.
36. A. Amato, Michael H. Brooke (2016). Disorders of Skeletal Muscle. <https://neupsykey.com/disorders-of-skeletal-muscle/> (erişim 15.10.2021)
37. Chamberlain JS, Chamberlain JR, Fenwick RG, et al. Diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by polymerase chain reaction. A multicenter study. *JAMA.* 1992;267(19):2609-2615. doi:10.1001/jama.1992.03480190051030
38. Deburgrave N, Daoud F, Llenze S, et al. Protein- and mRNA-based phenotype-genotype correlations in DMD/BMD with point mutations and molecular basis for BMD with nonsense and frameshift mutations in the DMD gene. *Hum Mutat.* 2007;28(2):183-195. doi:10.1002/humu.20422
39. Barnard AM, Willcocks RJ, Finanger EL, et al. Skeletal muscle magnetic resonance biomarkers correlate with function and sentinel events in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2018; 13(3):e0194283. doi:10.1371/journal.pone.0194283.
40. Emery AE. The muscular dystrophies. *BMJ.* 1998 Oct 10;317(7164):991-5. doi: 10.1136/bmj.317.7164.991. PMID: 9765171; PMCID: PMC1114045.
41. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):456-465. doi:10.1164/rccm.200307-885ST
42. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy [published correction appears in *Circulation.* 2015 Jun 23;131(25):e539. Groh, William J [added]]. *Circulation.* 2015;131(18):1590-1598. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151
43. Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol.* 2015;30(11):1472-1482. doi:10.1177/0883073815570154
44. Mackenzie SJ, Nicolau S, Connolly AM, Mendell JR. Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy: Old and New. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100877. doi:10.1016/j.spen.2021.100877
45. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012;31(1):9-15.
46. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2018;391(10119):451-461. doi:10.1016/S0140-6736(17)32160-8
47. McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle Nerve.* 2020;61(1):26-35. doi:10.1002/mus.26736
48. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and

- nutritional management [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2018 Apr 4;]. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3
49. Kornegay JN, Li J, Bogan JR, et al. Widespread muscle expression of an AAV9 human mini-dystrophin vector after intravenous injection in neonatal dystrophin-deficient dogs. *Mol Ther.* 2010; 18(8):1501-8.
 50. Finkel RS. Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124). *J Child Neurol.* 2010;25(9):1158-1164. doi:10.1177/0883073810371129
 51. Bönnemann C, Finkel R, Wong B, Flanigan K, Sampson J, Sweeney L, Reha A, Elfring G, Miller L, Hirawat S. Phase 2 study of PTC124 for nonsense mutation suppression therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:783.
 52. Long C, Amoasii L, Mireault AA, et al. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science.* 2016;351(6271):400-403. doi:10.1126/science.aad5725
 53. Nelson CE, Hakim CH, Ousterout DG, et al. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science.* 2016;351(6271):403-407. doi:10.1126/science.aad5143
 54. Calos MP. The CRISPR Way to Think about Duchenne's. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1684-1686. doi:10.1056/NEJMcibr1601383
 55. Noviello M, Tedesco FS, Bondanza A, et al. Inflammation converts human mesoangioblasts into targets of alloreactive immune responses: implications for allogeneic cell therapy of DMD. *Mol Ther.* 2014;22(7):1342-1352. doi:10.1038/mt.2014.62
 56. Zhao M, Tazumi A, Takayama S, et al. Induced Fetal Human Muscle Stem Cells with High Therapeutic Potential in a Mouse Muscular Dystrophy Model. *Stem Cell Reports.* 2020;15(1):80-94. doi:10.1016/j.stemcr.2020.06.004
 57. Guiraud S, Edwards B, Babbs A, et al. The potential of utrophin and dystrophin combination therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2019;28(13):2189-2200. doi:10.1093/hmg/ddz049
 58. Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature.* 2002;420(6914):418-421. doi:10.1038/nature01154
 59. Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD004760. Published 2013 Jun 5. doi:10.1002/14651858.CD004760.pub4
 60. Bettica P, Petrini S, D'Oria V, et al. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(10):643-649. doi:10.1016/j.nmd.2016.07.002

LİMB-GİRDLE MUSKÜLER DİSTROFİLER

Filiz MIHÇI¹
Didem ARDIÇLI²

GİRİŞ

Limb-girdle Musküler Distrofiler (LGMD), ilerleyici kas güçsüzlüğü ve motor fonksiyonlarda kayba neden olan kalıtsal kas hastalıklarının oldukça heterojen bir grubunu oluşturur. İlk olarak 1950'lerde kas güçsüzlüğü olan fakat Duchenne Musküler Distrofi (DMD) ya da Fasiyo-skapulo-humeral Distrofi (FSHD) gibi daha önce tanımlanmış olan musküler distrofi grubuna girmeyen geniş bir hasta grubunda tanımlanmıştır.¹ Başlıca omuz ve pelvik kuşak kaslarının etkilendiği bu hastalarda sıklıkla kalp ve solunum kaslarının tutulumu da eşlik eder; dolayısıyla birçok hastada sağ kalım etkilenebilir. Klinik belirtiler erken çocukluktan geç erişkinlik dönemine kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Etiyopatogenezinde; kasılma (kas kontraksiyonu), hücre iskeleti, sinyalizasyonda görevli proteinler ya da kas lifi veya ekstrasellüler matriksteki enzimatik fonksiyonlar için gerekli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur.^{1,2}

Öncelikle proksimal kaslar, sıklıkla omuz ve pelvik kuşak kasları tutulur. Hastalığın erken döneminde fasiyal, ekstraoküler ve distal

ekstremit kasları etkilenmeyebilir. LGMD'lerdeki kas tutulumu ve güçsüzlük paterni bu hastalık grubuna özgü değildir. Konjenital musküler distrofiler, distrofinopatiler, FSHD, miyotonik distrofi tip 2, konjenital miyopatiler ve konjenital miyastenik sendromların bir kısmında da benzer tutulum paterni görülebilir. Kas biyopsisinde özgül olmayan değişikliklerden, kas dokusunun dejenerasyon ve rejenerasyonu ile karakterize distrofi, artmış internal nükleuslar, endomisyal fibrozis, kas lifi boyut değişiklikleri, kas dokusunun yerini yağ dokusunun alması gibi çeşitli bulgulara rastlanabilir. Kas biyopsisinin normal olması LGMD tanısını dışlamamaktadır; erken dönemde kas dokusunda henüz patolojik değişiklikler görülmeyebilir.³ Laboratuvar bulgusu olarak değişen derecelerde serum kreatin kinaz (CK) yükseklikleri genellikle vardır. LGMD'ler musküler distrofiler arasında sıklık sırasına göre; distrofinopatiler (DMD, BMD), miyotonik distrofiler ve fasiyoskapulohumeral distrofilerden sonra dördüncü sıradadır. Prevalansı coğrafik bölge ve etnik kökene göre değişmekle birlikte 100.000'de 3-7 civarındadır.^{2,4,5}

¹ Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, drserdaroglu@gmail.com

² Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, didem.aydogdu@gmail.com

KAYNAKLAR

- Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 1954;77:169–231.
- Basil T. Darras, MD, H. Royden Jones, Jr., MD, Monique M. Ryan, et al, editors. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence, A Clinician's Approach*. Second Edition. 2015;30:553.
- Dubowitz V. The muscular dystrophies and allied disorders II: Limb-girdle muscular dystrophies. In: Dubowitz V, Sewry C, Oldfors A, Lane R, editors. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. London: Saunders Elsevier; 2013. pp. 276–301.
- Fanin M, Pegoraro E, Matsuda-Asada C, et al. Calpain-3 and dysferlin protein screening in patients with limb-girdle dystrophy and myopathy. *Neurology*. 2001;56:660–665.
- Magri F, Nigro V, Angelini C, et al. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle & Nerve* [Internet]. 2017;55:55–68.
- Busby KMD. Diagnostic criteria for the Limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle dystrophies. *Neuromusc Disord*. 1995;5:71–74.
- Straub V, Murphy A, Udd B. creat229 th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies-nomenclature and reformed classification, 17-19 March 2017, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord*. 2018; 17-19.
- Bushby KM. The limb-girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999;8:1875-82. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.10.1875>
- Ginjaar HB, van der Kooi AJ, Ceelie H et al. Sarcoglycanopathies in Dutch patients with autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy. *J Neurol* 2000;247:524-9.
- Vainzof M, Passos-Bueno MR, Pavanetto RC, Sarcoglycanopathies are responsible for 68% of severe autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in the Brazilian population. *J Neurol Sci* 1999;164:44-9.
- Fanin M, Duggan DJ, Mostacciuolo ML et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet* 1997;34:973-7.
- Diğer P, Leturcq F, Richard I et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol* 1997;42:222-9.
- Norwood F, de Visser M, Eymard B. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007;14:1305-12.
- Politano L, Nigro V, Passamano L et al. Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul Disord* 2001;11:178.
- Townsend D, Yasuda S, McNally E, Distinct pathophysiological mechanisms of cardiomyopathy in hearts lacking dystrophin or the sarcoglycan complex. *FASEB J* 2011;25:3106-14.
- Angelini C, Giaretta L & Marozzo R. An update on diagnostic options and considerations in limb girdle dystrophies. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2018; 18:9, 693-703.
- Vissing J. Limb girdle muscular dystrophies: classification, clinical spectrum and emerging therapies. *Curr Opin Neurol* 2016;2
- Fanin M, Angelini C. Protein and genetic diagnosis of limb girdle muscular dystrophy type 2A: the yield and the pitfalls. *Muscle Nerve* 2015;52:163–173.
- Krahn M, Goicoechea M, Hanisch F et al. Eosinophilic infiltration related to CAPN3 mutations: a pathophysiological component of primary calpainopathy? *Clin Genet* 2011; 80:398–402
- Vissing J, Barresi R, Witting N, van Ghelue M et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. *Brain* 2016;139:2154–2163.
- Bushby KM. Dysferlin and muscular dystrophy. *Acta Neurol Belg* 2000;100:142-5.
- Mahjneh I, Marconi G, Bushby K, Somer H. Dysferlinopathy (LGMD2B): a 23-year follow-up study of 10 patients homozygous for the same frameshift ing dysferlin mutations. *Neuromuscul Disord* 2001;11:20-6.
- Cai C, Weisleder N, Ko JK et al. Membrane repair defects in muscular dystrophy are linked to altered interaction between MG53, caveolin-3, and dysferlin. *J Biol Chem* 2009;284:15894-902.
- Driss A, Noguchi S, Amouri R et al. Fukutin-related protein gene mutated in the original kindred limb-girdle MD 2I. *Neurology* 2003;60:1341-4.
- Harel T, Goldberg Y, Shalev SA et al. Limb-girdle muscular dystrophy 2I: phenotypic variability within a large consanguineous Bedouin family associated with a novel FKRP mutation. *Eur J Hum Genet* 2004;12:38-43.
- Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T et al. A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:939-46.
- Penttilä S, Palmio J, Suominen T et al. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012;78:897-903.
- Caria F, Cescon M, Gualandi F, et al. Autosomal recessive Bethlem myopathy: A clinical, genetic and functional study. *Neuromuscul Disord* 2019;29:657.
- Wicklund MP. The Muscular dystrophies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19:1535.
- Guglieri M, Straub V, Bushby K et al. Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:576.
- Maraldi NM, Merlini L. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1027-37.

32. Zhang Q, Bethmann C, Worth NF, et al. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet* 2007;16:2816-33.
33. Worman HJ. Nuclear lamins and laminopathies. *J Pathol* 2012;226:316-25.
34. Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Handbook of Clinical Neurology*. Volume 148. New York:2018.p.541-548.
35. Bindoff LA, Mjøllem N, Sommerfelt K et al. Severe facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with Coats' disease and mental retardation. *Neuromuscul Disord* 2006;16:559-63.
36. Krasnianski M, Eger K, Neudecker S, Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. *Arch Neurol* 2003;60:1421-5.

KONJENİTAL MUSKÜLER DİSTROFİLER

Hülya MARAŞ GENÇ¹

GİRİŞ

Konjenital musküler distrofi (KMD) erken başlayan güçsüzlük, hipotoni ve kas biyopsisinde distrofik bulguların görüldüğü farklı klinik ve genetik özellikleri olan heterojen bir grup hastalıktır.¹ KMD’lerde patolojik süreç fetal dönemde başlamıştır, kas güçsüzlüğü genellikle doğumda belirgindir. Bununla beraber bazı hastalarda bulgular doğumda belirgin olmayıp ilk iki yıl (özellikle ilk bir yıl) içinde güçsüzlük, kontraktürler ve motor basamaklarda gerilik ile kendini gösterebilir. Kas biyopsisinde rejenerasyon ve dejenerasyon ile karakterize distrofik bulgular görülür. Erken dönemde distrofik bulgular olmadan miyopatik bulgular olabilir, ama yapısal konjenital miyopati ve metabolik miyopati veya nörojenik bozukluklara ait özellikler görülmez.² KMD’ye yol açan 30’un üzerinde gen tanımlanmıştır; ancak halen klinik ve histolojik bulguları KMD ile uyumlu olup genetik tanı almayan olgular da vardır.³ Bazen aynı genetik varyasyon farklı şiddette klinik bulgulara yol açabilir. Örneğin FKRP, FKTN, POMT1, POMT2 veya ISPD genlerindeki patojenik varyasyonlar şikayetlerin çocukluk, ergenlik veya erişkin dönemde başladığı kavalşak tipi kas distrofilerine [“Limb girdle muscular

dystrophy (LGMD)”] veya prenatal başlangıçlı ağır KMD fenotipine yol açabilir. Bu durumda güçsüzlük prenatal dönemde veya yürümeye başlamadan önce başladıysa KMD, daha geç başladıysa LGMD olarak sınıflandırılabilir.⁴

Nadir bir hastalık grubu olması nedeniyle epidemiyolojik veriler azdır, Avrupa’da farklı ülkelerde prevalansı 0.563-2.5/100,000 olarak bildirilmiştir.⁵⁻⁸ İtalya’da 2015 yılında yapılan KMD prevalans çalışmasında en sık görülen KMD formu distroglukanopatiler (%40.2), laminin α -2 ilişkili KMD (%24.1) ve kolajen VI ilişkili KMD (%20.2) olarak bildirilmiştir.⁸ İngiltere’de en sık laminin α -2 ilişkili KMD (%37.4), ardından distroglukanopati (%26.5) ve kolajen VI ilişkili KMD gelmektedir (%15.7).⁹ Çin’de ise laminin α -2 ilişkili KMD %36.4, kolajen VI ilişkili KMD %23.2, distroglukanopatiler %21 oranında bildirilmiştir.¹⁰

KMD sınıflaması, hastalık yapıcı yeni gen ve proteinlerin tanımlanması ile zaman içerisinde değişiklik göstermiştir. İlk KMD sınıflamalarında merkezi sinir istem tutulumu ve merozin adlı hücre dışı matriks proteinin varlığı veya yokluğu temel alınmıştır. Kang ve ark.¹¹ 2015’te Amerikan Nöroloji Akademisi Rehber Geliştirme Alt Komitesi için hazırladıkları reh-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., hulya.marasgenc@istanbul.edu.tr

KAYNAKLAR

- Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: A century of exciting progress. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(10):635-649. doi:10.1016/j.nmd.2004.06.009
- Bertini E, D'Amico A, Gualandi F, Petrini S. Congenital Muscular Dystrophies: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol.* 2011;18(4):277-288. doi:10.1016/j.spen.2011.10.010
- Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:435-448. doi:10.1016/B978-0-444-64029-1.00021-7
- Mercuri E, Muntoni F. Congenital Muscular Dystrophies. Darras BT, Jones RH, Ryan MM, De Vivo DC, editörler. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence.* 2. baskı. Academic press; 2015. p: 538-550. doi:10.1016/B978-0-12-417044-5.00029-9
- Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: In-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009;132(11):3175-3186. doi:10.1093/brain/awp236
- Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: A descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord.* 2000;10(1):1-9. doi:10.1016/S0960-8966(99)00055-3
- Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul Disord.* 1996;6(1):69-73. doi:10.1016/0960-8966(94)00017-4
- Graziano A, Bianco F, D'Amico A, et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: A population study. *Neurology.* 2015;84(9):904-911. doi:10.1212/WNL.0000000000001303
- Sframeli M, Sarkozy A, Bertoli M, et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(9):793-803. doi:10.1016/j.nmd.2017.06.008
- Ge L, Zhang C, Wang Z, et al. Congenital muscular dystrophies in China. *Clin Genet.* 2019;96(3):207-215. doi:10.1111/cge.13560
- Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy. *Neurology.* 2015;84(13):1369-1378. doi:10.1212/WNL.0000000000001416
- Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol.* 2012;72(1):9-17. doi:10.1002/ana.23548
- Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(4):289-311. doi:10.1016/j.nmd.2013.12.011
- Ravenscroft G, Davis MR, Lamont P, Forrest A, Laing NG. New era in genetics of early-onset muscle disease: Breakthroughs and challenges. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;64:160-170. doi:10.1016/j.semcdb.2016.08.002
- Allamand V, Guicheney P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MD-C1A, MIM#156225, LAMA2 gene coding for $\alpha 2$ chain of laminin). *Eur J Hum Genet.* 2002;10(2):91-94. doi:10.1038/sj.ejhg.5200743
- O'Grady GL, Lek M, Lamande SR, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy: We are halfway there. *Ann Neurol.* 2016;80(1):101-111. doi:10.1002/ana.24687
- Geranmayeh F, Clement E, Feng LH, et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(4):241-250. doi:10.1016/j.nmd.2010.02.001
- Oliveira J, Gruber A, Cardoso M, et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- $\alpha 2$ variome and its related phenotypes. *Hum Mutat.* 2018;39(10):1314-1337. doi:10.1002/humu.23599
- Abdel Aleem A, Elsaid MF, Chalhoub N, et al. Clinical and genomic characteristics of LAMA2 related congenital muscular dystrophy in a patients' cohort from Qatar. A population specific founder variant. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(6):457-471. doi:10.1016/j.nmd.2020.03.009
- Menezes MJ, McClenahan FK, Leiton C V, Aranmolate A, Shan X, Colognato H. The extracellular matrix protein laminin $\alpha 2$ regulates the maturation and function of the blood-brain barrier. *J Neurosci.* 2014;34(46):15260-15280. doi:10.1523/JNEUROSCI.3678-13.2014
- Philpot J, Cowan F, Pennock J, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: The spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(2):81-85. doi:10.1016/S0960-8966(98)00110-2
- Saredi S, Gibertini S, Matalonga L, et al. Exome sequencing detects compound heterozygous nonsense LAMA2 mutations in two siblings with atypical phenotype and nearly normal brain MRI. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(5):376-380. doi:10.1016/j.nmd.2019.04.001
- Vainzof M, Richard P, Herrmann R, et al. Prenatal diagnosis in laminin $\alpha 2$ chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: A collective experience of five international centers. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(9-10):588-594. doi:10.1016/j.nmd.2005.04.009
- Muntoni F, Torelli S, Wells DJ, Brown SC. Muscular dystrophies due to glycosylation defects: Diagnosis and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(5):437-442. doi:10.1097/WCO.0b013e-32834a95e3
- Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, et al. Selective deficiency of α -dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Neurology.* 2001;57(1):115-121. doi:10.1212/WNL.57.1.115

26. Godfrey C, Foley AR, Clement E, Muntoni F. Dystroglycanopathies: Coming into focus. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):278-285. doi:10.1016/j.gde.2011.02.001
27. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain.* 2007;130(10):2725-2735. doi:10.1093/brain/awm212
28. Mercuri E, Messina S, Bruno C, et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: A population study. *Neurology.* 2009;72(21):1802-1809. doi:10.1212/01.wnl.0000346518.68110.60
29. Collo G, Starr L, Quaranta V. A new isoform of the laminin receptor integrin $\alpha 7\beta 1$ is developmentally regulated in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1993;268(25):19019-19024. doi:10.1016/S0021-9258(17)46729-9
30. Mayer U, Saher G, Fässler R, et al. Absence of integrin $\alpha 7$ causes a novel form of muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1997;17(3):318-323. doi:10.1038/ng1197-318
31. Nakashima H, Kibe T, Yokochi K. "Congenital muscular dystrophy caused by integrin $\alpha 7$ deficiency." *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(3):245. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03258.x
32. Hayashi YK, Chou FL, Engvall E, et al. Mutations in the integrin $\alpha 7$ gene cause congenital myopathy. *Nat Genet.* 1998;19(1):94-97. doi:10.1038/ng0598-94
33. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: Muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(7):379-390. doi:10.1038/nrneurol.2011.81
34. Nadeau A, Kinali M, Main M, et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology.* 2009;73(1):25-31. doi:10.1212/WNL.0b013e-3181aae851
35. Foley AR, Quijano-Roy S, Collins J, et al. Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies. *Brain.* 2013;136(12):3625-3633. doi:10.1093/brain/awt284
36. Yonekawa T, Komaki H, Okada M, et al. Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(9):982-988. doi:10.1136/jnnp-2012-304710
37. Hicks D, Lampe AK, Barresi R, et al. A refined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. *Neurology.* 2008;70(14):1192-1199. doi:10.1212/01.wnl.0000307749.66438.6d
38. Ünal C, Fadiloğlu E, Özten G, Talim B, Beksac MS. Ullrich konjenital musküler distrofinin prenatal tanısı. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2018;15(4): 168-170.
39. Brockington M, Brown SC, Lampe A, et al. Prenatal diagnosis of Ullrich congenital muscular dystrophy using haplotype analysis and collagen VI immunocytochemistry. *Prenat Diagn.* 2004;24(6):440-444. doi:10.1002/pgd.902
40. Fu J, Zheng YM, Jin SQ, et al. "Target" and "sandwich" signs in thigh muscles have high diagnostic values for collagen VI-related myopathies. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(15):1811-1816. doi:10.4103/0366-6999.186638
41. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(4):303-310. doi:10.1016/j.nmd.2005.01.004
42. Arbogast S, Beuvin M, Frayssé B, Zhou H, Muntoni F, Ferreiro A. Oxidative stress in SEPNI-related myopathy: From pathophysiology to treatment. *Ann Neurol.* 2009;65(6):677-686. doi:10.1002/ana.21644
43. Moghadaszadeh B, Topaloglu H, Merlini L, et al. Genetic heterogeneity of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome. *Neuromuscul Disord.* 1999;9(6-7):376-382. doi:10.1016/S0960-8966(99)00051-6
44. Villar-Quiles RN, von der Hagen M, Métaý C, et al. The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPNI-related myopathy: A case series. *Neurology.* 2020;95(11):e1512-e1527. doi:10.1212/WNL.00000000000010327
45. Hankiewicz K, Carlier RY, Lazaro L, et al. Whole-body muscle magnetic resonance imaging in SEPNI-related myopathy shows a homogeneous and recognizable pattern. *Muscle and Nerve.* 2015;52(5):728-735. doi:10.1002/mus.24634
46. Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol.* 2012;72(1):9-17. doi:10.1002/ana.23548
47. Fan Y, Tan D, Song D, et al. Clinical spectrum and genetic variations of LMNA -related muscular dystrophies in a large cohort of Chinese patients. *J Med Genet.* 2021;58(5):326-333. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106671
48. Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet.* 2011;88(6):845-851. doi:10.1016/j.ajhg.2011.05.010
49. Haliloglu G, Talim B, Sel CG, Topaloglu H. Clinical characteristics of megaconial congenital muscular dystrophy due to choline kinase beta gene defects in a series of 15 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1099-1108. doi:10.1007/s10545-015-9856-2
50. O'Grady GL, Best HA, Oates EC, et al. Recessive ACTA1 variant causes congenital muscular dystrophy with rigid spine. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(6):883-886. doi:10.1038/ejhg.2014.169
51. Helbling DC, Mendoza D, McCarrier J, et al. Severe neonatal RYR1 myopathy with pathological features of congenital muscular dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019;78(3):283-287. doi:10.1093/jnen/nlz004
52. Shamseldin HE, Bennett AH, Alfadhel M, Gupta V, Alkuraya FS. GOLGA2, encoding a master regulator of golgi apparatus, is mutated in a pa-

- tient with a neuromuscular disorder. *Hum Genet.* 2016;135(2):245-251. doi:10.1007/s00439-015-1632-8
53. Davignon L, Chauveau C, Julien C, et al. The transcription coactivator ASC-1 is a regulator of skeletal myogenesis, and its deficiency causes a novel form of congenital muscle disease. *Hum Mol Genet.* 2016;25(8):1559-1573. doi:10.1093/hmg/ddw033
 54. Wiessner M, Roos A, Munn CJ, et al. Mutations in INPP5K, Encoding a Phosphoinositide 5-Phosphatase, Cause Congenital Muscular Dystrophy with Cataracts and Mild Cognitive Impairment. *Am J Hum Genet.* 2017;100(3):523-536. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.024
 55. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol.* 2010;25(12):1559-1581. doi:10.1177/0883073810381924
 56. Yılmaz ÖT, Karaduman AA. Nöromusküler Hastalıklarda Fizyoterapi Yaklaşımları. *Türkiye Klin Fiz Tıp ve Rehabil - Özel Konular.* 2010;3(3):26-33. Erişim 1 Temmuz 2021. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-noromuskuler-hastaliklarda-fizyoterapi-yaklasimlari-59321.html>
 57. Dowling JJ, D. Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet Part A.* 2018;176(4):804-841. doi:10.1002/ajmg.a.38418
 58. Yurchenco PD, McKee KK, Reinhard JR, Rüegg MA. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018;71-72:174-187. doi:10.1016/j.matbio.2017.11.009
 59. Barraza-Flores P, Bates CR, Oliveira-Santos A, Burkin DJ. Laminin and Integrin in LAMA2-Related Congenital Muscular Dystrophy: From Disease to Therapeutics. *Front Mol Neurosci.* 2020;13(February):1-9. doi:10.3389/fnmol.2020.00001
 60. Dowling JJ, D. Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet Part A.* 2018;176(4):804-841. doi:10.1002/ajmg.a.38418
 61. Sawnani H, Mayer OH, Modi AC, et al. Randomized trial of lung hyperinflation therapy in children with congenital muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(9):2471-2478. doi:10.1002/ppul.24954
 62. Moulin M, Ferreiro A. Muscle redox disturbances and oxidative stress as pathomechanisms and therapeutic targets in early-onset myopathies. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;64:213-223. doi:10.1016/j.semcdb.2016.08.003
 63. Vannoy CH, Leroy V, Lu QL. Dose-Dependent Effects of FKRP Gene-Replacement Therapy on Functional Rescue and Longevity in Dystrophic Mice. *Mol Ther - Methods Clin Dev.* 2018;11:106-120. doi:10.1016/j.omtm.2018.10.004
 64. Kemaladewi DU, Maino E, Hyatt E, et al. Correction of a splicing defect in a mouse model of congenital muscular dystrophy type 1A using a homology-directed-repair-independent mechanism. *Nat Med.* 2017;23(8):984-989. doi:10.1038/nm.4367

BÖLÜM 240

KONJENİTAL MİYOPATİLER

Didem SOYDEMİR¹
Uluç YİŞ²

GİRİŞ

Konjenital miyopatiler klinik ve genetik heterojenite gösteren nadir bir kalıtsal nöromusküler hastalık grubudur. Erken başlangıçlı (infantil veya erken çocukluk çağı) hipotoni, kas güçsüzlüğü ve nöromotor gelişim basamaklarında gecikme hastalığın tipik klinik bulgularıdır. Hastalık genellikle statik veya yavaş progresif seyirlidir. Ancak erişkin başlangıçlı ve hızlı progresyon gösteren olgular da bildirilmiştir. Konjenital miyopatilerde hastalığın şiddeti değişken olup genellikle multisistemik tutulum görülmez. Aynı genetik varyant farklı konjenital miyopati alt tiplerine yol açabileceği gibi (örneğin RYR1 ilişkili miyopatiler) benzer klinik özellikler görülen bir konjenital miyopati alt tipinde (örneğin nemalin miyopati) birden fazla genetik varyant bulunabilir.¹ Bu durum hastalığın sıklıkla erken tanınmasında güçlüklerle bazen de hastaların yanlış tanı ile izlenmesine yol açabilmektedir.

Konjenital miyopatilerde temel sorun iskelet kası sarkomer yapısına katılan veya sarkomerle ilişkili protein defektlerine sekonder 'miyofibril' adı verilen kas liflerinin mimari yapısının bozulmasıdır. Bu nedenle günümüzde

hastalık sınıflaması ön planda kas biyopsisinde hastalığa özgü morfolojik ve histopatolojik verilerin gösterilmesine dayalıdır. Genetik analiz yöntemleriyle ilgili gelişmeler son yıllarda hastalık tanısını kısmen kolaylaştırmıştır. Fakat tanımlanan yeni genlerin artışı, tanısal invazif bir yöntem olan kas biyopsisinden uzaklaşılmasına yol açmakta, günümüzdeki sınıflamayı yetersiz kılmakta, özellikle daha kapsamlı ve güncel bir sınıflama ihtiyacını beraberinde getirmektedir.

Konjenital müsküler distrofi başta olmak üzere konjenital miyastenik sendromlar, spinal müsküler atrofi ve metabolik miyopatiler konjenital miyopatilerin ayırıcı tanısında ilk akla gelen nöromusküler hastalıklardır. Klinik örtüşen (overlap) sendromlar nedeniyle kesin tanı ancak klinik ve tanısal testlerin bütüncül değerlendirilmesi ile mümkündür.¹ Günümüzde hastalığa özgü bir tedavi olmamakla beraber gen tedavisini de içeren bir dizi yeni tedavi modaliteleri üzerinde çalışmalar sürmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Nadir görülen nöromusküler bir hastalık grubu olan konjenital miyopatilerle ilgili epidemio-

¹ Arş. Gör., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., soydemirdidem8@gmail.com

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., ulyis@yahoo.com

gelişmelerin olduğu yapılan hayvan çalışmalarında (fare ve köpek modelleme) gösterilmiştir.^{85,92} Bu ümit vadeden gelişmeler ardından Mart 2017 yılında 24 katılımcıyla başlatılan ASPIRO çalışması (Faz I/II, açık uçlu, randomize çalışma) insanda uygulanan ilk gen transfer çalışmasıdır. İnsan MTM1 geninin fonksiyonel bir kopyasını içeren AT132 (resamirigene bilparvovec) adlı AAV8 vektörünün tek doz intravenöz uygulanmasının etkinlik ve güvenirliliğinin değerlendirildiği çalışmanın 4-72 haftalık izlem sonuçları olumlu yönde olup çalışmanın 2024 yılında sonlanması planlanmaktadır.⁹³

KAYNAKLAR

- Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De Vivo DC. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence: a clinician's approach. Second edition: Elsevier;2014. p. 499-537.
- Claeys KG. Congenital myopathies: an update. Developmental Medicine & Child Neurology, 2020, 62.3: 297-302.
- Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. Curr Opin Neurol. 2001; 14: 575-82.
- Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain 2009;132(pt 11):3175-3186.
- Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. Neuromuscul Disord 2000;10(1):1-9.
- Maggi L, Scoto M, Cirak S et al. Congenital myopathies-clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. Neuromuscul Disord 2013;23:195-205.
- Karakaya, Mert. "Konjenital Myopatilerde Klinik, Histopatolojik ve Genetik Değerlendirme." (2014).
- North KN, Wang CH, Clarke N et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. Neuromuscular Disorders, 2014, 24.2: 97-116.
- Venance, Shannon L. "Approach to the patient with HyperCKemia." CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 22.6 (2016): 1803-1814.
- Munot P, Lashley D, Jungbluth H et al. Congenital fibre type disproportion associated with mutations in the tropomyosin 3 (TPM3) gene mimicking congenital myasthenia. Neuromuscular Disorders, 2010, 20.12: 796-800.
- Cruz PMR, Sewry CA, Beeson D, et al. Congenital myopathies with secondary neuromuscular transmission defects; a case report and review of the literature. Neuromuscular Disorders, 2014: 24(12), 1103-1110.
- North KN. Clinical approach to the diagnosis of congenital myopathies. Semin Pediatr Neurol, 2011. 18(4): p. 216-20.
- Klein A, Jungbluth H, Clement E et al. Muscle magnetic resonance imaging in congenital myopathies due to ryanodine receptor type 1 gene mutations. Arch Neurol 2011, 68(9):1171-1179
- Carlier RY, Quijano-Roy S. Myoimaging in congenital myopathies. In Seminars in pediatric neurology 2019;29,30-43.
- Kiiski K, Lehtokari VL, Manzur AY et al. A large deletion affecting TPM3, causing severe nemaline myopathy. J Neuromuscul Dis 2:433- 438.
- Shy GM, Magee KR. A new congenital non-progressive myopathy. Brain, 1956, 79.4: 610-621.
- Wang CH, Dowling JJ, North K et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. Journal of child neurology, 2012, 27.3: 363-382.
- Natera-de Benito D, Ortez C, Jou C et al. The phenotype and genotype of congenital myopathies based on a large pediatric cohort. Pediatric Neurology, 2021, 115: 50-65.
- Gonorazky HD, Bönnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. Handbook of clinical neurology, 2018(148): 549-564.
- Colombo I, Scoto M, Manzur AY et al. Congenital myopathies: natural history of a large pediatric cohort. Neurology, 2015, 84.1: 28-35.
- Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. Core myopathies. In: Seminars in pediatric neurology. WB Saunders, 2011. p. 239-249
- Mah JK, Joseph JT. An overview of congenital myopathies. Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 2016, 22.6: 1932-1953.
- Shuaib A, Martin JM, Mitchell LB et al. Multicore myopathy: not always a benign entity. Can J Neurol Sci 1988;15:10-4.
- Clarke NF, Waddell LB, Cooper ST et al. Recessive mutations in RYR1 are a common cause of congenital fiber type disproportion. Hum Mutat 2010; 31: 1544-5.
- Sewry CA, Wallgren-Pettersson C. Myopathology in congenital myopathies. Neuropathology and applied neurobiology, 2017, 43.1: 5-23.
- Monnier N, Romero NB, Lemale J et al. Familial and sporadic forms of central core disease are associated with mutations in the C-terminal domain of the skeletal muscle ryanodine receptor. Hum Mol Genet 2001;10:2581-92
- Todd JJ, Razaqyar MS, Witherspoon JW et al. Novel Variants in Individuals with RYR1-Related Congenital Myopathies: Genetic, Laboratory, and Clinical Findings. Frontiers in Neurology. 2018;9:118.
- Brislin RP, Theroux MC. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review. Paediatr Anaesth, 2013. 23(9): p. 834-41.
- Sei Y, Sambuughin NN, Davis EJ et al. Malignant hyperthermia in North America: Genetic screening of

- the three hot spots in the type I ryanodine receptor gene. *Anesthesiology* 101:824-830, 2004.
30. Topaloglu, H. Core myopathies—a short review. *Acta Myologica* 2020, 39(4), 266.
 31. Harris, E, Marini-Bettolo C, Töpf A et al. MEGF10 related myopathies: A new case with adult onset disease with prominent respiratory failure and review of reported phenotypes. *Neuromuscular Disorders* 2018, 28(1), 48-53.
 32. Lornage X, Romero NB, Grosogeat CA et al. ACTN2 mutations cause “Multiple structured Core Disease” (MsCD). *Acta Neuropathol.* 2019;137(3):501-519.
 33. Muelas N, Hackman P, Luque H et al. MYH7 gene tail mutation causing myopathic profiles beyond Laing distal myopathy. *Neurology* 2010;75:732-41.
 34. Estan MC, Fernandez-Nunez E, Zaki MS et al. Recessive mutations in muscle-specific isoforms of FXR1 cause congenital multi-minicore myopathy. *Nature Commun.* 2019(10): 797.
 35. Yiş, U, Hiz S, Güneş S et al. Dihydropyridine receptor congenital myopathy in a consanguineous Turkish family. *Journal of neuromuscular diseases* 2019;6(3), 377-384.
 36. Villar-Quiles RN, Catervi F, Cabet E et al. ASC-1 is a cell cycle regulator associated with severe and mild forms of myopathy. *Ann Neurol* 2020;87:217-32.
 37. Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF. Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol*, 2013. 26(5): p. 519-26.
 38. Finsterer J, Stöllberger C. Review of cardiac disease in nemaline myopathy. *Pediatric neurology*, 2015: 53(6), 473-477.
 39. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ et al. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2011;18:230-238.
 40. Sasaki M, Yoneyama H, Nonaka I. Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy. *Pediatric Neurology*, 1990; 6(6), 425-427.
 41. North KN, Laing NG, Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathy: current concepts. The ENMC International Consortium and Nemaline Myopathy. *Journal of medical genetics*, 1997, 34.9: 705.
 42. Schnitzler LJ, Schreckenbach T, Nadaj-Pakleza A et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clinicopathological characteristics and review of 76 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2017,12.1:1-12.
 43. Ryan MM, Ilkovski B, Strickland CD et al. Clinical course correlates poorly with muscle pathology in nemaline myopathy. *Neurology*, 2003, 60.4: 665-673.
 44. Marttila M, Hanif M, Lemola E et al. Nebulin interactions with actin and tropomyosin are altered by diseasecausing mutations. *Skelet Muscle.* 2014;4:15.
 45. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. (2020). *Muscle biopsy e-book: a practical approach.* Elsevier Health Sciences.
 46. Lehtokari VL, Kiiski K, Sandaradura SA et al. Mutation update: the spectra of nebulin variants and associated myopathies. *Hum Mut* 2014;35(12), 1418-1426.
 47. Sewry CA, Laitila JM, Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 2019, 40.2: 111-126.
 48. Kiiski KJ, Lehtokari VL, Vihola AK et al. Dominantly inherited distal nemaline/cap myopathy caused by a large deletion in the nebulin gene. *Neuromuscul Disord* 2019(29):97-107.
 49. Agrawal PB, Strickland CD, Midgett C, et al. Heterogeneity of nemaline myopathy cases with skeletal muscle alpha-actin gene mutations. *Ann Neurol.* 2004;56:86-96.
 50. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A et al. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Italian journal of pediatrics*, 2017: 43(1), 1-16.
 51. Ravenscroft, G, Miyatake S, Lehtokari VL et al. Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy. *The American Journal of Human Genetics* 2013, 93(1), 6-18.
 52. Avasthi KK, Agrawal S, Panigrahi I. KLHL40 mutation associated with severe nemaline myopathy, fetal akinesia, and cleft palate. *Journal of Pediatric Neurosciences* 2019, 14(4), 222.
 53. Fox MD, Carson VJ, Feng HZ, et al. TNNT1 nemaline myopathy: natural history and therapeutic frontier. *Human Molecular Genetics* 2018, 27(18), 3272-3282.
 54. Sandaradura SA, Bournazos A, Mallawaarachchi A et al. Nemaline myopathy and distal arthrogryposis associated with an autosomal recessive TNNT3 splice variant. *Human Mutation* 2018, 39(3), 383-388.
 55. Yuen M, Sandaradura SA, Dowling JJ et al. Leiomodin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy. *J Clin Investig* 2014(124):4693-4708.
 56. Miyatake S, Mitsuhashi S, Hayashi YK et al. Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. *The American Journal of Human Genetics* 2017, 100(1), 169-178.
 57. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK: Myotubular myopathy. *Archives of Neurology* 1966, 14:1-14.
 58. Romero NB. Centronuclear myopathies: A widening concept. *Neuromuscul Disord* 2010;20(4): 223-228.
 59. Lawlor MW, Beggs AH, Buj-Bello A et al. Skeletal muscle pathology in X-linked myotubular myopathy: review with cross-species comparisons. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75: 102-10.
 60. Bevilacqua JA, Bitoun M, Biancalana V et al., « Necklace » fibers, a new histological marker of late-onset MTM1-related centronuclear myopathy. *Acta Neuropathol* 2009; 117:283-291.
 61. Majczenko K, Davidson AE, Piragua SC et al. Dominant mutation of CCDC78 in a unique congenital myopathy with prominent internal nuclei and atypical cores. *The American Journal of Human Genetics*, 2012, 91.2: 365-371.
 62. Amburgey K, Tsuchiya E, De Chastonay S et al. A natural history study of X-linked myotubular myopathy. *Neurology* 2017,89(13):1355-1364.

63. Savarese M, Musumeci O, Giugliano T et al. Novel findings associated with MTM1 suggest a higher number of female symptomatic carriers. *Neuromuscul Disord* 2016;26): 292–299.
64. Werlauff U, Petri H, Witting N, Vissing J. Frequency and phenotype of myotubular myopathy amongst Danish patients with congenital myopathy older than 5 years. *J Neuromuscul Dis* 2015;2:167–174.
65. Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S et al. Characterization of MTM1 mutations in 31 Japanese families with myotubular myopathy, including a patient carrying 240 kb deletion in Xq28 without male hypogonadism. *Neuromuscul Disord* 2005;15(3):245–252.
66. Bitoun M, Bevilacqua JA, Eymard B et al. A new centronuclear myopathy phenotype due to a novel dynamin 2 mutation. *Neurology* 2009, 72:93–95.
67. Bohm J, Yis U, Ortac R, et al. Case report of intra-familial variability in autosomal recessive centronuclear myopathy associated to a novel BIN1 stop mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:35.
68. Toussaint, A, Cowling BS, Hnia K et al. Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies. *Acta neuropathologica* 2011, 121(2), 253–266.
69. Cabrera-Serrano M, Mavillard F, Biancalana V et al. A Roma founder BIN1 mutation causes a novel phenotype of centronuclear myopathy with rigid spine. *Neurology* 2018, 91(4), e339–e348.
70. Brooke MH. Congenital fiber type disproportion. *Clinical studies in myology*, 1973; 147–159.
71. Papadimas GK, Xirou S, Kararizou E, Papadopoulos C. Update on Congenital Myopathies in Adulthood. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21(10), 3694.
72. O'Grady GL, Best HA, Oates EC, et al: Recessive ACTA1 variant causes congenital muscular dystrophy with rigid spine. *Eur J Hum Genet* 2015(23):883–886.
73. Moreno, CAM, de Paula Estephan E, Fappi A et al. Congenital fiber type disproportion caused by TPM3 mutation: A report of two atypical cases. *Neuromuscular Disorders* 2020, 30(1), 54–58.
74. Weterman MAJ, Barth PG, van Spaendonck-Zwarts KY et al. Recessive MYL2 mutations cause infantile type I muscle fibre disease and cardiomyopathy. *Brain*, 2013, 136.1: 282–293.
75. Fiorillo C, Astrea G, Savarese M et al. MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:91.
76. O'Grady GL, Best HA, Sztal TE et al. Variants in the oxidoreductase PYROXD1 cause early-onset myopathy with internalized nuclei and myofibrillar disorganization. *The American Journal of Human Genetics* 2016, 99(5), 1086–1105.
77. Lornage X, Schartner V, Balbuena I et al. Clinical, histological, and genetic characterization of PYROXD1-related myopathy. *Acta neuropathologica communications* 2019, 7(1), 1–10.
78. Daimagüler HS, Akpulat, U, Özdemir Ö et al. Clinical and genetic characterization of PYROXD1-related myopathy patients from Turkey. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2021, 185(6), 1678–1690.
79. Tasca G, D'Amico A, Monforte M et al. Muscle imaging in patients with tubular aggregate myopathy caused by mutations in STIM1. *Neuromuscular Disorders* 2015, 25(11), 898–903.
80. Ullmann U, D'Argenzio L, Mathur S et al. ECEL1 gene related contractural syndrome: Long-term follow-up and update on clinical and pathological aspects. *Neuromuscular Disorders* 2018, 28(9), 741–749.
81. Yamaguchi T, Takano K, Inaba Y et al. PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogryposis syndrome: a new case and literature review. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2019, 179(6), 948–957.
82. Harmelink M. Differentiating Congenital Myopathy from Congenital Muscular Dystrophy. *Clinics in perinatology*, 2019, 47.1: 197–209.
83. Manganello F and Lucia Ruggiero. "Clinical features of Pompe disease." *Acta Myologica* 32.2 (2013): 82
84. Filli L, Winkhofer S, Andreisek G, Del Grane F. Imaging of myopathies. *Radiologic Clinics* 2017, 55(5), 1055–1070.
85. Jungbluth H, Ochala J, Treves S, Gautel M. Current and future therapeutic approaches to the congenital myopathies. In *Seminars in cell & developmental biology* 2017;64, 191–200.
86. Bellinger AM, Reiken S, Dura M et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes "leaky" channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008, 105(6), 2198–2202.
87. Lanner JT, Georgiou DK, Dagnino-Acosta A et al., AICAR prevents heat-induced sudden death in RyR1 mutant mice independent of AMPK activation. *Nature medicine* 2012, 18(2), 244–251.
88. Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies. *Neurology* 2020, 94(13), e1434–e1444.
89. Natera-de Benito D, Nascimento A, Abicht A et al. KLHL40-related nemaline myopathy with a sustained, positive response to treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J. Neurol.* 263 (3) (2016) 517–523.
90. Maani N, Karolczak S, Dowling JJ, James J. Genetic therapy for congenital myopathies. *Curr Opin Neurol* 2021, 33:000–000.
91. Winter L, Staszewska I, Mihailovska E et al. Chemical chaperone ameliorates pathological protein aggregation in plectin-deficient muscle. *J. Clin. Invest.* 124 (3) (2014) 1144–1157.
92. Childers K, Joubert R, Poulard K et al. Gene therapy prolongs survival and restores function in murine and canine models of myotubular myopathy. *Sci. Transl. Med.* 6 (220) (2014), 220ra10.
93. Shieh PB, Kuntz N, Smith B et al. ASPIRO gene therapy trial In X-linked myotubular myopathy (XL-MTM): update on preliminary safety and efficacy findings up to 72 weeks post-treatment 2020(1053).

BÖLÜM 241

METABOLİK MİYOPATİLER

Didem ARDIÇLI¹
Gökür HALİLOĞLU²

GİRİŞ

Metabolik miyopatiler (MM) kasın enerji metabolizmasındaki özgül enzimatik bozuklukların neden olduğu, klinik ve etyolojik olarak heterojen bir kalıtsal kas hastalıkları grubudur. Bu hastalıklar glikojen, lipid veya mitokondri metabolizmasındaki biyokimyasal bozukluklar sonucunda iskelet kasında fonksiyon bozukluğuna yol açar.¹ Metabolik miyopatilerin insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Karnitin palmitoyil transferaz II eksikliği, erişkinlerde tekrarlayan miyoglobülinüri en sık metabolik nedenidir.² McArdle hastalığı (glikojen depo hastalığı tip V, GDH-V) ve Pompe hastalığının (GDH-II) görülme sıklığı ise yaklaşık 1/40.000'dir.^{1,3} Tek tek değerlendirildiğinde oldukça nadir görülen bu bozukluklar, son yıllarda yenidoğan tarama programlarının artması ve moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte giderek artan sayıda tanımlanmaktadır.

Metabolik miyopatilerin klinik spektrumu, erken bebeklik döneminde başlayan ciddi multisistemik hastalıktan, erişkin dönemde egzersiz ile tetiklenen kas krampları ile karakterize izole miyopatilere kadar uzanan geniş

bir yelpazeyi içerir.⁴ Tekrarlayan miyoglobüri ve egzersiz intoleransı gibi klinik özellikler metabolik miyopatilerde ortak olduğundan tanı koymak genellikle zordur. Metabolik miyopatilerin patofizyolojik temelinde egzersiz, soğuk, açlık veya enfeksiyonlar ile tetiklenen enerji üretimindeki bozulma söz konusudur. İskelet kası dışında kalp, karaciğer, beyin, retina ve böbrek gibi enerji gereksinimi fazla olan diğer organlar da etkilenebilir.

İskelet kasının enerji metabolizmasının bilinmesi, metabolik miyopatilerin tanısı için bir ön koşuldur. İskelet kası farklı zaman ve koşullarda farklı enerji kaynaklarına gereksinim duyar ve bulguları tetikleyen olayların ayrıntılarının bilinmesi, altta yatan biyokimyasal bozukluğun belirlenmesinde yol göstericidir.

İSKELET KASI METABOLİZMASI

Hücrelerdeki enerji gereksinimi için başlıca adozin trifosfat (ATP) kaynakları glikojen, glikoz ve serbest yağ asitleridir. Glikojen, sitoplazmada pirüvata metabolize olduktan sonra mitokondriye girer. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri mitokondriye serbestçe geçerler, ancak uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., didem.aydogdu@gmail.com

² Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., gtuncer@hacettepe.edu.tr

Ayırıcı tanıda Becker musküler distrofi, limb-girdle musküler distrofiler (SGCA, SGCB, SGCD, ANO5, ve DYSE, FKRП mutasyonları), malign hipertermi ile ilişkili (RYR1 ve CACNA1A mutasyonları) bazı yapısal miyopatiler, miyotonik distrofi tip 2 bulunabilir. Bu ayırıcı tanı listesinde bulgular egzersiz ile tetiklenebileceği için, bu grup 'psödometabolik miyopati' olarak da tanımlanırlar. Başvuru anında CK yüksekliği, egzersiz ile tetiklenen kas krampları, miyalji, rabdomiyoliz gibi belirti ve bulgular görülebilir ve sonraki dönemlerde kalıcı kas güçsüzlüğü gelişir. Rabdomiyolizden iki hafta sonra CK yüksekliğinin devam etmesi bu grup için uyarıcı olabilir. Tiroid fonksiyon bozuklukları, D vitamini eksikliği, özellikle erişkin yaş grubunda statin kullanımı da benzer belirti ve bulgulara neden olabileceği için akılda tutulmalıdır.^{37,38}

METABOLİK MİYOPATİLERDE TEDAVİ

Metabolik miyopatilerin çoğunda tedavi seçenekleri diyet düzenlemeleri, tetikleyici faktörlerden kaçınma ve akut atak sırasında semptomatik tedaviler ile sınırlıdır. Rabdomiyoliz atakları sırasında uygun hidrasyon tedavisi, akut böbrek yetmezliği ve elektrolit bozuklukları açısından yakın izlem gerekir. Pompe hastalığında ERT, MAD eksikliğinde riboflavin ve koenzim Q10, primer karnitin eksikliğinde karnitin tedavisi, mitokondriyal miyopatilerde çoklu vitamin takviyeleri, uzun zincirli YAO bozukluklarında triheptanoin, TK-2 eksikliğinde deoksinükleozid tedavisi gibi hastalığa özgü tedavi yaklaşımları ile yüz güldürücü sonuçlar bildirilmiştir.^{12,38,39} Erken tanı ile hastalığa uygun diyet ve egzersiz planlamalarının yapılması ve olası komplikasyonlara yönelik önlemlerin alınması morbidite ve mortaliteyi azaltılabileceği için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(2):118-26.
- Joshi PR, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) Deficiency: A Conceptual Approach. *Molecules.* 2020;25(8):1784-.
- van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet.* 2008;11;372(9646):1342-53.
- Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part II. *Pediatr Neurol.* 2000;22(3):171-81.
- Tarnopolsky, M.A. Metabolic Myopathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:1829-51.
- DiMauro S. Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol.* 2007; 26:35-41.
- McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci.* 1951;10(1):13-35.
- DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 2001;24:984-99.
- Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol.* 2008;65:786-9.
- Tarui S. Glycolytic defects in muscle: aspects of collaboration between basic science and clinical medicine. *Muscle Nerve* 1995;3:2-9.
- Nakajima H, Raben N, Hamaguchi T, et al. Phosphofructokinase deficiency; past, present and future. *Curr Mol Med* 2002;2:197-212.
- Finsterer J. Update Review about Metabolic Myopathies. *Life (Basel).* 2020;10(4):43.
- Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64(12):2139-41.
- Dlamini N, Jan W, Norwood F, et al. Muscle MRI findings in siblings with juvenile-onset acid maltase deficiency (Pompe disease). *Neuromuscul Disord.* 2008;18(5):408-9.
- Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B, Bali D, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):275-81.
- Kuperus E, Kruijschaar ME, Wens SCA, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study. *Neurology.* 2017;89:2365-73.
- Vasiljevski ER, Summers MA, Little DG, Schindeler A. Lipid storage myopathies: Current treatments and future directions. *Prog Lipid Res* 2018;72:1-17.
- Tobon A. Metabolic myopathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013;19(6):1571-97.
- El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):317-35.

20. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005;62:37-41.
21. Olpin SE, Afifi A, Clark S, et al. Mutation and biochemical analysis in carnitine palmitoyltransferase type II (CPT II) deficiency. *J Inher Metab Dis* 2003;26:543-57.
22. Longo N, di San Filippo CA, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:77-85.
23. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, et al. Carnitine acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004;25:521-32.
24. Iafolla AK, Thompson RJ Jr, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994;124:409-15.
25. Den Boer MEJ, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr* 2003;142:684-9.
26. Olsen RKJ, Olpin SE, Andresen BS, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007;130:2045-54.
27. Adler M, Shieh PB. Metabolic Myopathies. *Semin Neurol*. 2015;35(4):385-97.
28. Zeharia A, Shaag A, Houtkooper R, et al. Mutations in LPIN1 cause recurrent acute myoglobinuria in childhood. *Am J Hum Genet* 2008;83:489-94.
29. Tein I. Disorders of fatty acid oxidation. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1675-88.
30. Cohen BH. Mitochondrial and Metabolic Myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1732-1766.
31. Finsterer J. An update on diagnosis and therapy of metabolic myopathies. *Expert Rev Neurother* 2018;18:933-43.
32. Luna-Sánchez M, Hidalgo-Gutiérrez A, Hildebrandt TM, et al. CoQ deficiency causes disruption of mitochondrial sulfide oxidation, a new pathomechanism associated with this syndrome. *EMBO Mol. Med.* 2017;9:78-95.
33. Wang, J, Kim E, Dai H, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidine kinase 2-related mtDNA maintenance defect. *Mol. Genet. Metab.* 2018;124:124-130.
34. Rowland TJ, Sweet ME, Mestroni L, Taylor MR. Danon disease - dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. *J. Cell Sci.* 2016; 129: 2135-43.
35. Munteanu I, Ramachandran N, Ruggieri A, Awaya T, Nishino I, Minassian BA. Congenital autophagic vacuolar myopathy is allelic to X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neurology* 2015; 84: 1714-16.
36. Toscano A, Barca E, Musumeci O. Update on diagnostics of metabolic myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):553-62.
37. Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. *Pract Neurol.* 2018;18(1):14-26.
38. Smith EC, El-Gharbawy A, Koeberl DD. Metabolic myopathies: clinical features and diagnostic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(2):201-vi.
39. Angelini C, Semplicini C. Metabolic myopathies: the challenge of new treatments. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:338-45.

BÖLÜM 242

İNFLAMATUAR MİYOPATİLER

Özge KUCUR¹
Deniz YÜKSEL²

GİRİŞ

İnflamatuar miyopatiler patolojik olarak iskelet kasında inflamasyon ile karakterize, kas lifi hasarı ve ardından klinik güçsüzlük ile sonuçlanan heterojen bir hastalık grubudur. İnflamatuar miyopatinin iki ana tipi vardır - idiyopatik ve enfeksiyöz. Çocukluk çağında en sık görülen tipi enfeksiyöz myopatilerdir. Juvenil idiyopatik inflamatuar miyopatiler daha nadir görülmekle birlikte ciddi morbidite ve sistemik bulgulara yol açabildiğinden erken tanı ile uygun tedavinin başlanması büyük önem taşır.

JUVENİL İDİYOPATİK İNFLAMATUAR MİYOPATİLER

Juvenil idiyopatik inflamatuar miyopatiler (JİİM) kas güçsüzlüğü ve iskelet kaslarının kronik inflamasyonu ile giden heterojen bir hastalık grubudur.¹ Çocuklarda en sık görülen JİİM juvenil dermatomiyozittir (JDM); bu grupta yer alan başlıca diğer hastalıklar juvenil polimiyozit (JPM), immün-ilişkili nekrotizan miyozit ve diğer bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili miyozit olarak sayılabilir. JDM kas güçsüzlüğü, karakteristik deri bulguları ile görülürken polimiyozitte deri lezyonlarına rastlanmaz. Banker

ve Victor ilk olarak juvenil dermatomiyozitin vasküler değişikliklerini ve sistemik tutulumunu göstererek 1966 yılında hastalığı tanımlamışlardır.²

JUVENİL DERMATOMİYOZİT

Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 5,5 ile 7 yaş arası olup genelde 14 yaşından önce klinik bulgu mevcuttur; kızlarda erkeklere göre 2-5 kat daha sık görülmektedir.³ Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1 milyon çocukta 3,2 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir.³ Esas olarak tutulan dokular iskelet kası ve deridir, ama diğer organlar da tutulabilir. Yorgunluk, ateş, kaslarda katılık, dokunmakla hassasiyet ve ağrı gibi prodrom dönem bulguları sonrası haftalar-aylar içinde gelişen kas zayıflığı özellikle boyun, omuz, pelvik kasları tutarak proksimal tipte bir güçsüzlüğe neden olsa da hastalarda aynı zamanda bir miktar distal kaslarda da tutulum görülebilmektedir. Kas güçsüzlüğü genelde simetrik ve alt ekstremitelerde daha belirgindir. Güçsüzlük en sık merdiven çıkma, koşma, bisiklet sürme ve kollarını kaldırma gibi hareketlerde zorlanma ile kendini gösterir. Disfaji, dizatri ve konuşma bozukluğu da görülebilir.

¹ Uzm. Dr., Tekirdağ Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği ozgekucur@gmail.com

² Prof. Dr., SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Eğitim Kliniği, drdeniz_yuksel@yahoo.com.tr

Tablo 2: İmmün ilişkili inflamatuvar miyopatiler için önerilen tedavi şeması

1. Basamak Tedavi	Steroid	Steroid-dışı ajan	
	Prednizolon 1 mg/kg/g po 4-6 hafta, sonrasında azaltılarak kesim	+ Takrolimus/siklosporin bazı olgularda interstisyel akciğer hastalığı	Metotreksat (MTX) Azatioprin (AZA) Mikofenolat mofetil (MMF)
	Şiddetli olgularda IV metilprednizolon 1 gr/g 3 gün sonra oral prednizolon devam		
Tedaviye dirençli ise: Yeniden değerlendirilip immün ilişkili inflamatuvar miyopati tanısı konfirme edilmeli			
2. Basamak Tedavi	Ek seçenekler		
	İkili immünsupresif tedaviyi değerlendir veya		
	IVIG (özellikle dermatomyozit veya nekrotizan otoimmün miyopati için) veya		
	Rituksimab (özellikle dermatomyozit veya nekrotizan otoimmün miyopati için)		
3. Basamak Tedavi	Biyolojik Tedaviler		
	B/T hücre tedavileri		
	Anti sitokin tedaviler		

Kaynak 18: Needham M, Mastaglia FL. Immunotherapies for Immune-Mediated Myopathies: A Current Perspective. Neurotherapeutics. 2016; 13(1):132-46.

ları nedeni ile ayırıcı tanıda yer alır. Miyopatiler ve kaslar distrofiler, adrenal bez ve tiroid hastalıkları, glikojen ve lipid depo hastalıkları, ilaç ilişkili (kortikosteroidler, statin, fenitoin, klorokin, kolşisin vb.) miyopatiler benzer klinik tabloya neden olabilir.²⁰

Kaslarda inflamasyona yol açan diğer bir neden de enfeksiyonlardır. En sık etken olarak influenza görülür; ateş, kas ağrısı ve kas enzimlerinde yükselme ile seyreder. Kas zayıflığı ileri derecede olabilir ama genelde 1 hafta içinde kendini sınırlar ve semptomatik tedavi yeterli olur. Diğer viral etkenler arasında Coxsackie virüsler, HIV, parainfluenza, kabakulak, adenovirus, herpes virüsler yer alır. Parazitik enfeksiyonlar da miyopati tablosuna neden olabilirler: Trişinella, toksoplazma ve sistiserkoz nedeni olan Taenia solium bunlar arasındadır; tedavide antiparazitik ilaçlar kullanılır.^{17,20}

KAYNAKLAR

- Plotz PH, Rider GL, Targoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. Ann Intern Med 1995;122:715-24.
- Banker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. Medicine (Baltimore) 1966; 45:261.
- Robinson AB, Hoeltzel ME, Wahezi DM, et al. Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the childhood arthritis and rheumatology research alliance registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(3):404-10.
- Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 1999; 11:475.
- Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile onset clinically amyopathic dermatomyositis. Br J Dermatol. 2007; 157(4):637-644.
- Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 2009;88(2):91-7.
- Shah M, Mammyrova G, Targoff IN, et al. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Medicine (Baltimore) 2013;92(1):25-41.

8. Miller FW, Cooper RG, Vencovsky J, et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(12):3239–3247.
9. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and auto-antibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med* 2016;280(1):24–38
10. Lee PY, Li Y, Richards HB, et al. Type I interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(11):3759–3769.
11. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- α monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):256–262.
12. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(8):403–7.
13. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1955–64.
14. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2):329–40.
15. Wedderburn LR, Varsani H, Li CK, et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(7):1192–201.
16. Feldman BM, Rider GL, Reed AM, et al. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371(9631): 2201–2212
17. Amato AA, Kissel JT. Inflammatory Myopathies. Part XVII Neuromuscular Disorders. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice.* 6th edition. Philadelphia Elsevier 2017. p. e2595–2604.
18. Needham M, Mastaglia FL. Immunotherapies for Immune-Mediated Myopathies: A Current Perspective. *Neurotherapeutics.* 2016; 13(1):132–46.
19. Huber AM, Mamirova G, Lachenbruch PA, et al. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(5):732–740.
20. Chawla J. Stepwise approach to myopathy in systemic disease. *Front Neurol.* 2011; 2:49.

BÖLÜM 243

KANALOPATİLER VE MİYOTONİK BOZUKLUKLARIN TANI VE TEDAVİSİ

Nihal YILDIZ¹
Elif ACAR ARSLAN²

GİRİŞ

Kanalopatiler, iyon kanallarının genetik ya da kazanılmış olarak bozulması sonucu oluşan geniş spektrumlu hastalık grubudur.¹ İyon kanalları, nöron ve iskelet kası gibi uyarılabilen dokuların normal fonksiyonu için önemli makromoleküler protein komplekslerdir. Kanalların her biri farklı gen tarafından kodlanan protein alt biriminden oluşur. Yanıt verdikleri uyarana göre ligand kapılı ve voltaj kapılı olarak iki majör alt sınıfı vardır. Ligand kapılı iyon kanalları periferik ve santral sinir sisteminde bulunur. Nikotinik asetilkolin reseptörü (nA-ChR) kanalları bazı nöronlarda ve kas hücreleri postsinaptik bölgesinde bulunan, sodyum (Na⁺) ve potasyum (K⁺) iyonlarına geçirgen olan nonselektif iyon kanallarıdır. Voltaj kapılı iyon kanalları, membrandaki voltaj değişikliklerine oldukça duyarlıdır.²⁻⁴

Bu yazıda, nöronlarda kanalopati, iskelet kası kanalopatilerinden miyotonik bozukluklar ve periyodik paraliziler ele alınması amaçlanmıştır.

Miyotonik Distrofiler

Miyotonik distrofi (DM), genetik ve klinik olarak heterojenite gösteren, miyotoni, güçsüz-

lük, erken başlangıçlı katarakt, kardiyak ileti bozuklukları, frontal bölgede kellik, infertilite, endokrin ve gastrointestinal bozukluklar gibi çeşitli semptom ve bulgularla seyreden, multisistemik bir hastalıktır. Dominant olarak kalıtılan DM1 ve DM2 olmak üzere iki tipi bulunmaktadır.

A. Miyotonik Distrofi Tip 1

Miyotonik distrofi tip 1 (DM1), sıklığı 2500 canlı doğumda 1 olduğu bilinen, kromozom 19q 13.3 üzerinde bulunan distrofi miyotonik protein kinaz (DMPK) genindeki sitozin-ti-amin-guanin (CTG) trinükleotid tekrarıyla oluşur. Miyotonik distrofili anne bebeklerinde konjenital form izlenmektedir. Nesilden nesile antisipasyon halinde, kliniğin gittikçe ağırlaştığı ve daha erken yaşlarda daha ağır klinik fenotipin ortaya çıktığı bilinmektedir.^{5,6} DM1'de klinik şiddet, CTG'nin tekrar uzunluğu başlangıç yaşı ile ilişkilidir. Organ spesifik tutulum ise tekrar sayısı ve somatik mozaizmle ilişkilendirilmiştir.^{7,8}

Miyotonik distrofi tip 2 (DM2), proksimal miyotonik distrofi olarak da adlandırılmaktadır. Kromozom 3q 21.3 üzerinde bulunan ZNF9 (CNBP) genindeki sitozin-sitozin-ti-

¹ Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, nihalyildiz661@gmail.com

² Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, elifacararslan@gmail.com

^{42,44} ATS tip 2 ise, asetilkolinle indüklenen potasyum taşıyan G protein duyarlı K⁺ kanal Kir 3.4'ü kodlayan KCNJ5-GIRK4 genindeki nadir bir mutasyon sonucu, %15 hastada görülmektedir. ATS hastaların %30'u de novo/sporadik ve genetik tanımı henüz yapılmamış olarak takip edilmektedir ⁴⁵.

Tedavi: Aritmi ve uzun QT varlığı hayatı tehdit edicidir. Özellikle taşikardiyle indüklenen senkop kliniğinde kardiyak defibrilasyon uygulanması, tiazid ve diğer potasyum kaybettirici diüretiklerden ve inhaler salbutamol-den uzun QT sendromuna yol açtığı için kaçınılması unutulmamalıdır. ⁴⁵⁻⁴⁷ Sık ventriküler aritmi ataklarında, ampirik flecainid tedavisi düşünülmelidir. Periyodik paralizi mevcudiyetinde ve serum potasyum düzeyi 3mmol/L ise oral potasyum desteği (20-30 mEq/L) 15-30 dakikada bir (12 saatlik periyotta 200 mEq geçmeden) potasyum düzeyi normale gelene kadar önerilmektedir. Kas güçsüzlüğü ataklarının önlenmesinde, karbonik anhidraz inhibitörleri, asetazolamid ve diklorfenamid kullanımı yararlıdır. ^{46,47}

POTASYUM İLİŞKİLİ MIYOTONİ

Bu hastalık miyotoni fluktuans, miyotoni permanans ve asetazolamid cevaplı miyotoni olarak adlandırılmaktadır. Miyotoni fluktans, hiperkalemik periyodik paralizi ve paramiyotoni konjenitadaki klinik bulgularla örtüşen, otozomal dominant kalıtılan, kas sodyum kanal SCN4A genindeki mutasyon sonucu görülmektedir. ⁴⁸

Çocukluk döneminde soğuk sonrası başparmak, parmaklar ve göz kapağında kramplar görülür. Kas sertliği ikinci dekatta başlar, egzersiz ve potasyum alımı ile kötüleşir. Miyotoni gövde, ekstremitelerde olduğu kadar ekstraoküler kasları da etkilemektedir, ancak kas gerginliği normaldir. Miyotoni fluktuansda semptomlar ve miyotoni günden güne değişkendir, soğuk miyotoniye ne kötüleştirir ne de tetikler. ⁴⁹ Atak-

lar veya progresif miyopati yoktur. EMG'de soğuk ya da potasyum uygulaması sonrasında birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdünde azalma görülür. Tedavide mexiletine veya asetazolamid kas sertliği için etkili olabilir. ⁵⁰

KAYNAKLAR

1. Kim JB. Channelopathies. *Korean J Pediatr.* 2014; 57(1):1-18.
2. Bartolini E, Campostrini R, Kiferle L, Pradella S, Rosati E, Chinthapalli K, Palumbo P. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood. *Neurol Sci.* 2020;41(4):749-761.
3. Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):587-99.
4. Phillips L, Trivedi JR. Skeletal Muscle Channelopathies. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):954-965.
5. Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(6):1682-1695.
6. Darras BT. Myotonic dystrophy: Etiology, clinical features, and diagnosis. Official reprint from UpToDate www.uptodate.com © 2021 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.
7. Morales F, Couto JM, Higham CF, Hogg G, Cuenca P, Braidia C, Wilson RH, Adam B, del Valle G, Brian R, Sittenfeld M, Ashizawa T, Wilcox A, Wilcox DE, Monckton DG. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Hum Mol Genet.* 2012;21(16):3558-67.
8. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(5):599-606.
9. Dalton JC, Ranum LPW, Day JW. Myotonic dystrophy type 2. *GeneReviews.* www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1466/ (Accessed on October 17, 2016).
10. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science.* 2001;293(5531):864-7.
11. Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr.* 2015;4(4):66-80.
12. Machuca TL, Brook D, Hilton JD. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve.* 2005;32(1):1-18.
13. Ho G, Carey KA, Cardamone M, Farrar MA. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2019;104(1):48-52.
14. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2017;38(4):535-546.

15. Campbell C, Levin S, Siu VM, Venance S, Jacob P. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. *J Pediatr*. 2013;163(1):120-5.e1-3.
16. Richard TM, Chat Heatwole. Channelopathies: Myotonic Disorders and Periodic Paralysis. Swaiman's Pediatric Neurology, 6th Edition Principles and Practice. 2017; 2605-2625.
17. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(1):1-9.
18. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):891-905.
19. Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(3):284-8.
20. Papadimas GK, Kekou K, Papadopoulos C, Kararizou E, Kanavakis E, Manta P. Phenotypic variability and molecular genetics in proximal myotonic myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):686-91.
21. Logullo F, Corsori B, Danni M, Del Pesce M, Di Bella P, Provinciali L. Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1992;32(10-11):515-20.
22. Milone M, Batish SD, Daube JR. Myotonic dystrophy type 2 with focal asymmetric muscle weakness and no electrical myotonia. *Muscle Nerve*. 2009;39(3):383-5.
23. Donahue LA, Mangla R, Westesson PL. Neuroimaging in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2009;73(22):1931.
24. Basil TD. Myotonic dystrophy: Treatment and prognosis. www.uptodate.com © 2021 UpToDate.
25. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edström L, Widén Holmqvist L, Tollbäck A. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med*. 2011;43(8):695-702.
26. Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003907.
27. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol*. 2005;57(5):754-7.
28. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2004;63(10):1939-41.
29. Kang SY, Kang HJ, Chung PW, Kim KK, Lee S, Choi BO. Congestive heart failure after physical exercise in a young patient with myotonic dystrophy type 1. *Int J Neurosci*. 2011;121(11):637-9.
30. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010;74(18):1441-8.
31. Van OT, Stunnenberg BC, Sternberg D, Kerklaan BJ. Prolonged attacks of weakness with hypokalemia in SCN4A-related paramyotonia congenita. *Muscle Nerve*. 2018;58(4):27-28.
32. Palma C, Prior C, Gómez GC et al. A SCN4A mutation causing paramyotonia congenita. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(12):1123-1125.
33. Huang S, Zhang W, Chang X, Guo J. Overlap of periodic paralysis and paramyotonia congenita caused by SCN4A gene mutations two family reports and literature review. *Channels (Austin)*. 2019;13(1):110-119.
34. Yoshida K, Fukushima Y. Paramyotonia congenita. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu*. 2001;34(2):474-5.
35. Taminato T, Mori YM, Miki J et al. Paramyotonia Congenita with Persistent Distal and Facial Muscle Weakness: A Case Report with Literature Review. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(2):193-201.
36. Lossin C, George AL Jr. Myotonia congenita. *Adv Genet*. 2008; 63:25-55.
37. Colding JE. Thomsens sygdom (myotonia congenita) [Thomsen disease (myotonia congenita)]. *Ugeskr Laeger*. 2004;6:166(37):3179-84.
38. Becker PE. Heterozygote manifestation in recessive generalized myotonia. *Hum Genet*. 1979;46, 325-329.
39. Milla CP, De Castro CP, Gómez-González C et al. Myotonia congenita: mutation spectrum of CLCN1 in Spanish patients. *J Genet*. 2019; 98:71.
40. Nojszewska M, Lusakowska A, Gawel M et al. The needle EMG findings in myotonia congenita. *J Electromyogr Kinesiol*. 2019; 49:102362.
41. Conravey A, Santana GL. Myotonia congenita and myotonic dystrophy: surveillance and management. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12(1):16-28.
42. Pérez AR, Barbosa R, Samesina N et al. Andersen-Tawil Syndrome: A Comprehensive Review. *Cardiol Rev*. 2021;29(4):165-177.
43. Parihar J, Chakraborty P, Kaul B. Andersen-Tawil syndrome presenting as premenstrual periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):5-6.
44. Suetterlin K, Männikkö R, Flossmann E et al. Andersen-Tawil Syndrome Presenting with Complete Heart Block. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):151-154.
45. Tristani FM, Jensen JL, Donaldson MR et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest*. 2002;110(3):381-8.
46. Veerapandiyan A, Statland JM, Tawil R. Andersen-Tawil Syndrome. 2004 Nov 22 [Updated 2018 Jun 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
47. Sansone V, Tawil R. Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome (ATS). *Neurotherapeutics*. 2007;4(2):233-7.
48. Surtees R. Inherited ion channel disorders. *Eur J Pediatr*. 2000;159(3):199-203.

49. Kubota T, Kinoshita M, Sasaki R et al. New mutation of the Na channel in the severe form of potassium-aggravated myotonia. *Muscle Nerve*. 2009;39(5):666-73.
50. Rempe T, Subramony SH. "Status myotonicus" in Nav1.4-M1592V channelopathy. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(5):424-426.
51. Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):430-444.
52. Chrestian N, Puymirat J, Bouchard JP, Dupre N. Myotonia congenita--a cause of muscle weakness and stiffness. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 ;2(7):393-9.

BÖLÜM 244

PERİYODİK PARALİZİLER

Betül DİLER DURGUT¹
Elif ACAR ARSLAN²

GİRİŞ

Periyodik paralizi (PP), ağır egzersiz, oruç tutma veya yüksek karbonhidratlı yemeklerin neden olabileceği ağrısız kas güçsüzlüğü atakları ile karakterize, kanalopati ailesinde yer alan nadir bir nöromusküler bozukluktur. ¹ Serum potasyum seviyelerine göre hiperkalemik ve hipokalemik olarak sınıflandırılır.

Periyodik paraliziler primer (genetik) veya sekonder kaynaklı olabilir. Çoğu PP vakası kalıtsaldır. Otozomal dominant (OD) kalıtım paternine sahiptir. ² Sekonder hipokalemik periyodik paraliziler üriner veya gastrointestinal potasyum kaybına bağlıdır. Tirotoksikozis de sekonder hipokalemik periyodik paralizilerin önemli bir sebebidir. Sekonder hiperkalemik periyodik paralizi ise renal veya adrenal yetmezlik ile ilişkilidir. ³

FAMİLYAL HİPOKALEMİK PERİYODİK PARALİZİ

Periyodik paralizilerin en yaygın tipi olmakla birlikte oldukça nadirdir. Prevalansı 1/100.000'dir. Hastalık OD kalıtlıdır. Kadınlarda penetransı düşüktür. ⁴ Erkeklerde klinik olarak üç ila dört kat daha yaygındır. Vakaların yaklaşık üçte biri yeni mutasyonlar ile oluşur. ²

Patogenezi

İskelet kası voltaj kapılı kalsiyum ve sodyum kanallarını kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlar hipokalemik periyodik paralizi (Hipokalemik PP) ile ilişkilidir. ⁵ Bununla birlikte, çoğu çalışmada vakaların en az %20'si genetik olarak tanımlanmamıştır. ^{2,6}

Hipokalemik PP'deki en yaygın genetik anormallik iskelet kasındaki dihidropiridine duyarlı kalsiyum kanalının alfa-1 alt birimini kodlayan CACNA1S genindedir. Hastaların yaklaşık %70'inde bulunur. ⁵ İskelet kası sodyum kanalını kodlayan SCN4A gen mutasyonu ikinci sıklıkta görülen mutasyondur.

Klinik Bulgular

Ataklar: Hipokalemik PP, iskelet kasında saatler veya günler sürebilen fokal veya jeneralize paralitik ataklar ve eşlik eden hipokalemi (<2.5 mEq/L) ile karakterizedir. ¹ Ataklar sırasında bilinç korunur ve bulbar ve solunum kasları etkilenmez veya sadece hafifçe etkilenir. ⁷ İlk atak 5-35 yaşları arasında görülebilir. Atak sıklığı, 15-35 yaş arasında en fazladır. Yaş ilerledikçe ataklar azalır. ⁸ Akut ataklar günlük, haftalık veya aylık aralıklarla tekrar tekrar meydana gelir. Tipik olarak birkaç saat ve bazen günler sü-

¹ Uzm. Dr., Giresun Üniversitesi, Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, betuldlr@hotmail.com

² Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, elifacararslan@gmail.com

Tedavi: yaklaşımı hastanın potasyum seviyesi göz önüne alınarak yapılmalıdır (Tablo 2). KCNJ2 mutasyonu olan asemptomatik bireyler için yıllık 12 kanallı EKG ve 24 saat holter monitorizasyon yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve*. 2018; 57:522-530.
2. Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*. 2004; 63:1647-1655.
3. Pina-garza JE. Flaccid Limb Weakness İn Childhood. Fenichel's clinical pediatric neurology. Seventh edition. p.188-193.
4. Ke Q, Luo B, Qi M, Du Y, Wu W. Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 2013; 47:41.
5. Matthews E, Labrum R, Sweeney MG et al. Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*. 2009;57(18):1544-1570.
6. Fouad G, Dalakas M, Servidei S, et al. Genotype-phenotype correlations of DHP receptor alpha 1-subunit gene mutations causing hypokalemic periodic paralysis. *Neuromuscular Disorder*. 1997; 7: 33-38.
7. Gutmann L, Conwit R. Up to date. Hypokalemic periodic paralysis. May 2021.
8. Venance SL, Cannon SC, Fialho D, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*. 2006; 129: 8-17
9. Links TP, Zwarts MJ, Wilmink JT, Molenaar WM, Oosterhuis HJ. Permanent muscle weakness in familial hypokalaemic periodic paralysis. Clinical, radiological and pathological aspects. *Brain*. 1990; 113 (Pt 6):1873.
10. Gutmann L, Conwit R. Up to date. Thyrotoxic periodic paralysis. May 2021.
11. Wong GW, Leung TF, Lo AF, Ahuja AT, Cheng PS. Thyrotoxic periodic paralysis in a 14-year-old boy. *Eur J Pediatr*. 2000; 159:934.
12. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71:109.
13. Mellgren G, Bleskestad HI, Aanderud S, Bindoff L. Thyrotoxicosis and paraparesis in a young woman: case report and review of the literature. *Thyroid*. 2002;12(1):77-80.
14. Lin SH, Lin YF, Chen DT, Chu P, Hsu CW, Halperin ML. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1561.
15. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM*. 2001; 94:133.
16. Ng HY, Lin SH, Hsu CY, Tsai YZ, Chen HC, Lee CT. Hypokalemic paralysis due to Gitelman syndrome: a family study. *Neurology*. 2006; 67:1080.
17. McManis PG, Lambert EH, Daube JR. The exercise test in periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 1986; 9:704.
18. Griggs RC, Resnick J, Engel WK. Intravenous treatment of hypokalemic periodic paralysis. *Arch Neurol*. 1983; 40:539.
19. Gutmann L, Conwit R. Up to date. Hyperkalemic periodic paralysis. May 2021.
20. Farooque U, Cheema AY, Kumar R, Saini G, Kataria S. Primary Periodic Paralyses: A Review of Etiologies and Their Pathogeneses. *Cureus*. 2020; 12(8): e10112.
21. Finsterer J. Primary periodic paralyses. *Acta Neurol Scand*. 2008;117:145-158
22. Gould RJ, Steeg CN, Eastwood AB, Penn AS, Rowland LP, De Vivo DC. Potentially fatal cardiac dysrhythmia and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology*. 1985; 35:1208.
23. Yoon G, Oberoi S, Tristani-Firouzi M, et al. Andersen-Tawil syndrome: prospective cohort analysis and expansion of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006; 140:312.

BÖLÜM 245

ÇOCUKLARDA TEDAVİ EDİLEBİLİR NÖROMUSKÜLER HASTALIKLAR

Gökçe ESER¹
Haluk TOPALOĞLU²

GİRİŞ

Nöromusküler hastalıklar; doğrudan kas patolojileri sonucu ortaya çıkan veya sinirlerin işlevini bozarak kasların çalışmasını dolaylı olarak etkileyen birçok hastalığı kapsamaktadır. Çocukluk döneminde sıklıkla ortaya çıkan bu hastalıklar genellikle kalıtsal geçiş gösterir. Ciddi motor kayıplara yol açar ve çoğunlukla ilerleyicidir. Klinikte görülen bulgular, anormal veya bozuk ambulasyon, eklem kontraktürleri, iskelet deformiteleri (özellikle skolyoz), değişmiş duyuşsal algı ve solunum yetmezliği gibi tipik olarak kas güçsüzlüğü ile ilgili kronik belirti ve semptomlardır. Medikal teknolojinin ilerlemesiyle bu ilerleyici ve yaşamı tehdit eden hastalıklarda umut verici ve hastaların yaşam kalitesini arttıran tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır. Bu yazımızda en sık görülen tedavi edilebilir nöromusküler hastalıklara değinmek istemekteyiz.

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ (DMD) / BECKER MUSKÜLER DİSTROFİ (BMD)

Kas distrofileri, normal kas fonksiyonu için gerekli olan bir dizi gendeki kusurlardan kay-

naklanan kalıtsal, ilerleyici miyopatik bozukluklar grubudur. Duchenne ve Becker musküler distrofilerinde sebep distrofin genindeki mutasyonlardır ve bu nedenle bu hastalıklar distrofinopatiler olarak adlandırılır. Distrofin geni; distrofin proteininin sentezinden sorumlu; X kromozomunun kısa kolunda Xp21.2 bölgesinde bulunan, 79 ekzondan oluşan insanda tanımlanmış en büyük gendir. Distrofin kas hücre zarında glikoproteinlerle kompleks oluşturarak hücre membranını stabilize eder.¹ Aynı zamanda aktin ve intermediate filamenleri ve mikrotübülleri transmembran komplekse bağlar. Distrofin eksikliğinde, kas liflerinde dejenerasyon ve nekroz oluşur. Bu nedenle hastalarda görülen ana semptom progresif kas güçsüzlüğüdür.

DMD ve BMD hastalarında distrofin geninde en sık görülen mutasyonlar delesyonlardır. DMD'li çocukların %50-65'inde ve BMD'li çocukların %65-70'inde hastalığa genetik delesyonlar neden olur. Hastaların %5-10'nunda duplikasyon görülür.² Bu mutasyonlar sonucunda distrofin protein sentezi azalır.

Hastalarda miyopati doğumda mevcut olsa bile klinik bulgular genellikle 2-3 yaş civarın-

¹ Dr., Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drgokceeser@gmail.com

² Prof. Dr., Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., haluk.topaloglu@yeditepe.edu.tr

hastaların %90 'nda görülmektedir ve tanı için önemli bir bulgudur.⁴¹ Elektrodiagnostik testler ile periferik sinir demiyelinizasyonu dökümanite edilir.

Hastalığın tedavisinde intravenöz immünglobulin, glukokortikoidler ve plazma değişimi kullanılır. IVIG tedavisine dirençli vakalarda rituximab veya diğer immüsupresif ajanlar kullanılabilir.⁴²

DERMATOMİYOZİT

Juvenil dermatomiyozit çocukluk çağında nadir görülen otoimmün miyopatiler grubundandır. Hastalık esas olarak bir kapiller vaskülopatidir. Hastada simetrik ve proksimal kas güçsüzlüğü, heliotrop döküntü (peri-orbital ödem ile birlikte üst göz kapaklarında kırmızısı-mor döküntü), Gottron papülleri (eklemlerin dorsal yüzeyleri üzerinde eritemli, papüloskuamöz döküntü), tırnak yatağında kapiller anormallikler gibi karakteristik bulgular varsa dermatomiyozitten şüphelenilir. CK yüksekliği ve EMG de denervasyon ve miyopati bulgusu olması teşhisi destekler. MRI bulgusu olarak kastaki inflamasyon ödem ile benzer şekilde görülmektedir.

Hastada interstisyel akciğer hastalığı, deri ve gastrointestinal sistemde ülser lezyonlar, karın ağrısı ishal gibi vaskülopatiyi düşündürecek bulgular, miyokard ve nörolojik tutulum varsa hastalık şiddetli olarak değerlendirilir. Hafif ve orta derece hastalıkta ilk tedavi olarak yüksek doz oral prednizon (1mg/kg/gün; maksimum 40 mg/gün) ve metotreksat (15 mg/m²; maksimum 25 mg/doz) kullanılır. Metotreksat alan çocuklarda günlük 1 mg folik asit de başlanmalıdır.⁴³

IVIg özellikle çocuklarda ilk basamak tedavi seçeneği olarak yerini almıştır, günümüzde birçok klinik tedaviye IVIg ile başlamayı önermektedir. Bu yaklaşımın artık geleneksel hale geldiğini söyleyebiliriz. Tedaviye yanıt kas güçsüzlüğü ve döküntülerin gerilemesi ile birlik-

te kas enzimlerinin ölçülmesi ile takip edilir. Hastalığın komplikasyonları arasında osteoporoz, kalsinozis ve intestinal perforasyon sayılabilir.⁴⁴

KAYNAKLAR

1. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51(6):919-928.
2. Yan J, Feng J, Buzin CH, et al. Three-tiered noninvasive diagnosis in 96% of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Hum Mutat*. 2004;23(2):203-204.
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):347-361.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251-267.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77-93.
6. Bovolenta M, Neri M, Fini S, et al. A novel custom high density-comparative genomic hybridization array detects common rearrangements as well as deep intronic mutations in dystrophinopathies. *BMC Genomics*. 2008;9:572.
7. del Gaudio D, Yang Y, Boggs BA, et al. Molecular diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy: enhanced detection of dystrophin gene rearrangements by oligonucleotide array-comparative genomic hybridization. *Hum Mutat*. 2008;29(9):1100-1107.
8. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1).
9. Biggar WD, Politano L, Harris VA, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(8-9):476-482.
10. Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. 2015 Sep 22;85(12):1048-55.
11. Mendell JR, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*, 1989. 320(24): p. 1592-7.
12. Griggs RC, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. *Arch Neurol*, 1991. 48(4): p. 383-8.

13. Gloss, D, et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(5): p. 465-72.
14. Finkel RS. Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/ Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124). *J Child Neurol*. 2010;25(9):1158-1164.
15. Bell JM, Shields MD, Watters J, et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD010899.
16. Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet*. 2002;111(6):477-500.
17. Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci*. 2016;3:7.
18. Palladino A, Passamano L, Taglia A, et al. Cardiac involvement in patients with spinal muscular atrophies. *Acta Myol*. 2011;30(3):175-178.
19. Bianco F, Pane M, D'Amico A, et al. Cardiac function in types II and III spinal muscular atrophy: should we change standards of care?. *Neuropediatrics*. 2015;46(1):33-36.
20. Pera MC, Romeo DM, Graziano A, et al. Sleep disorders in spinal muscular atrophy. *Sleep Med*. 2017;30:160-163.
21. Janoudi G, McCormack S. Nusinersen for Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy: A Review of Clinical Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; September 10, 2020.
22. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med*. 2020;9(7):2222
23. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Apeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(10):1001-1009
24. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2015;84(13):1369-1378.
25. Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin*. 2013;31(4):1009-1029.
26. Yurchenco PD, McKee KK, Reinhard JR, Rüegg MA. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol*. 2018;71-72:174-187
27. Pozsgai ER, Griffin DA, Heller KN, Mendell JR, Rodino-Klapac LR. Systemic AAV-Mediated β -Sarcoglycan Delivery Targeting Cardiac and Skeletal Muscle Ameliorates Histological and Functional Deficits in LGMD2E Mice. *Mol Ther*. 2017;25(4):855-869
28. Potter RA, Griffin DA, Sondergaard PC, et al. Systemic Delivery of Dysferlin Overlap Vectors Provides Long-Term Gene Expression and Functional Improvement for Dysferlinopathy. *Hum Gene Ther*. 2018;29(7):749-762.
29. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med*. 2002;2(2):145-166.
30. van der Ploeg AT, Kruijschaar ME, Toscano A, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017;24(6):768-e31.
31. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:177.
32. Parenti G, Andria G, Valenzano KJ. Pharmacological Chaperone Therapy: Preclinical Development, Clinical Translation, and Prospects for the Treatment of Lysosomal Storage Disorders. *Mol Ther*. 2015;23(7):1138-1148
33. Miller JN, Pearce DA. Nonsense-mediated decay in genetic disease: friend or foe?. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014;762:52-64.
34. van der Wal E, Bergsma AJ, Pijnenburg JM, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Antisense Oligonucleotides Promote Exon Inclusion and Correct the Common c.-32-13T>G GAA Splicing Variant in Pompe Disease. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;7:90-100.
35. Corti M, Liberati C, Smith BK, et al. Safety of Intradiaphragmatic Delivery of Adeno-Associated Virus-Mediated Alpha-Glucosidase (rAAV1-CMV-hGAA) Gene Therapy in Children Affected by Pompe Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2017;28(4):208-218.
36. Jones HR Jr. Guillain-Barré syndrome: perspectives with infants and children. *Semin Pediatr Neurol*. 2000;7(2):91-102.
37. Roodbol J, de Wit MC, Walgaard C, de Hoog M, Catsman-Berrevorts CE, Jacobs BC. Recognizing Guillain-Barre syndrome in preschool children. *Neurology*. 2011;76(9):807-810.
38. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-727.
39. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:5-16.
40. Sladky JT. Neuropathy in childhood. *Semin Neurol*. 1987;7(1):67-75.

41. Nevo Y, Pestronk A, Kornberg AJ, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology*. 1996;47(1):98-102.
42. Ropper AH. Current treatments for CIDP. *Neurology*. 2003;60(8 Suppl 3):S16-S22
43. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3570-3578.
44. Santiago RA, Silva CA, Caparbo VF, Sallum AM, Pereira RM. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(1):40-47.

BÖLÜM 246

SMA VE KAS HASTALIKLARINDA GÜNCEL TEDAVİLER

Ömer BEKTAŞ¹
Yavuz SAYAR²

GİRİŞ

Spinal Muskuler Atrofi hastalığından sorumlu olan genetik defekt 1995 yılında tanımlandı. Yaklaşık 25 yıl sonra 2011 yılında genetik defekte ait ve hedefe yönelik tedaviler başladı.¹⁻⁵ 2016 haziran ayında spinraza adlı SMN2 proteinindeki splicing düzenleyici molekülün Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanması ile ilk hedefe yönelik anlamlı tedavi başladı.¹⁻⁵

Spinraza (Nusinersen Sodyum) etken maddeli anti-sense oligonükleotit özellikle SMN2 proteinin ekson 7'sinde slicing modifikasyonu yaparak SMN proteinin yapımını artırmaktadır.⁵⁻⁷ Molekül büyük olduğu için kan beyin bariyerini geçemektedir. Bu nedenle intratekal ömür boyu verilmelidir.⁵⁻⁹ Santral sinir sisteminde yarı ömrü 135-166 gün olduğu için ilaç 4 ayda bir verilir. İlaç özellikle ilk 6 haftada presemptomatik dönemde verilirse SMA'lı çocuklar dünya sağlık örgütünün sağlıklı çocuklar için belirlediği motor gelişim basamaklarını sağlamaktadır. Bunun dışında en iyi cevap semptomatik çocuklarda ilk 3 ayda verilen çocuklardır. İlacın en sık görülen yan etkisi proteinüri, trombositopeni ve böbrek

yetmezliğidir. Bunun dışında hidrosefali, alerjik reaksiyonlar, enfeksiyonlara eğilim bildirilen önemli yan etkileri arasındadır. İlaç 2018 yılından sonra SMA Tip 2 ve 3 hastalarına da kullanılmaya başlanmıştır. Bu güne kadar 10 binden fazla çocuğa uygulanmış olup en yaygın kullanılan ilaçtır.⁵⁻⁹

Onasemnogene abeparvovec (zolgensma) SMA hastalığı için FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ikinci ilaçtır. Mayıs 2019'da FDA tarafından onaylanmıştır.¹⁰ İlaç Adeno ilişkili virüs 9 varyantı (AAV-9) vektör olarak kullanılıp SMN1 genin taşınmaktadır. Bu virüs mühendislik ürünü olup Adeno virüsten modifiye edilmiştir ve enflamasyon yapmadığı ve hücre bölünmesine etkilemediği belirtilmektedir.¹¹⁻¹³ Gen tedavisi de tıpkı spinraza gibi en etkili olduğu dönem ilk 6 hafta presemptomatik dönemde verilebilirse olabilir.¹¹⁻¹⁶ Yine gen tedavisinin faz 1 hastaları 5 yılı tamamlamıştır.¹² Burada da bazal motor basamakları en iyi erken başlanan çocuklarda etkili olmamaktadır. Diğer çocukların % 60'ında tek başına gen tedavisi yeterli olmamış spinraza gerekmiştir.¹² Gen tedavisinin en önemli yan etkisi ciddi karaciğer yetmezliğine sebep olabilecek karaciğer yetmezliğidir. Ame-

¹ Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, bektasomer@gmail.com

² Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, drsayar3@hotmail.com

transferini değerlendirmektedir.⁴³⁻⁴⁷ Gen tedavisinde en büyük endişe T hücre aracılı immünitinin gen transferine engel olabilmesidir.⁵⁵⁻⁵⁹ Yine CRISPR -Cas9 yöntemi kalp ve iskelet kasındaki distrofin protein ekspresyonunu kısmen restore etti ve gelişmiş kas fonksiyonu ile ilişkilendirildi.⁴³⁻⁴⁷

Kreatin monohidrat, nöromusküler bozukluklarda ve kas distrofilerinde kas gücünü artırma potansiyeli açısından incelenmiştir, ancak veriler sınırlıdır ve kreatin tedavisinin en iyi ihtimalle yalnızca mütevazı bir fayda sağladığını öne sürülmektedir.^{48,49} DMD'li hastalar için bu tedaviyi önermeden önce daha büyük çalışmalarda klinik olarak önemli iyileşmenin gösterilmesi gereklidir.^{48,49}

Miyostatin inaktivasyonu; Miyostatin, kas büyümesi üzerinde inhibitör etkisi olan bir proteindir. Miyostatin antikörlerinin de faydalı bir etkisi gösterilmiştir; tedavi edilen hayvanlarda kas kütlesi, kuvvet, daha düşük serum kreatin kinaz ve daha az histolojik kas hasarı kanıtı vardır.⁵⁰⁻⁵⁴ Belirgin kas hipertrofisi olan bir çocukta bir miyostatin varyantı tanımlandı, bu da miyostatin inaktivasyonunun DMD hastalıklarında kas kütlesini ve gücünü artırmak için terapötik bir hedef olabileceğini düşündürdü. Bununla birlikte, müsküler distrofide miyostatin inhibitörlerinin prelinik çalışmaları henüz klinik faydayı tam olarak kanıtlamamıştır.⁵⁰⁻⁵⁴

Hücre tedavisi; DMD ve BMD tedavisinde iskelet kası progenitorlerinin kullanımı deneysel olarak kalır. Kök hücre tedavisi gelecekte umut vericidir, ancak bu aşamada henüz hasta çocuklar üzerinde denenmesi modern dünya tıbbının kabul ettiği bir durum değildir.⁵⁵

KAYNAKLAR

1. Matesanz SE, Curry C, Gross B, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec. *J Child Neurol* 2020; 35:717.
2. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx))

in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86:890.

3. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajars J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388:3017.
4. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. U.S. Food & Drug Administration. www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534611.htm (Accessed on January 03, 2017).
5. European Medicines Agency. First medicine for spinal muscular atrophy. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/04/news_detail_002735.jsp&mid=WC-0b01ac058004d5c1 (Accessed on November 06, 2017).
6. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1723.
7. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378:625.
8. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19:317.
9. Prescribing information, SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf (Accessed on January 03, 2017).
10. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease> (Accessed on August 12, 2019).
11. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1713.
12. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* 2021; 78:834.
13. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20:284.
14. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20:832.
15. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) suspension prescribing information. Available at: <https://www.fda.gov/media/126109/download> (Accessed on December 22, 2021).

16. Zolgensma - one-time gene therapy for spinal muscular atrophy. *Med Lett Drugs Ther* 2019; 61:113.
17. FDA approves oral treatment for spinal muscular atrophy. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy> (Accessed on August 20, 2020).
18. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2021; 384:915.
19. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med* 2021; 385:427.
20. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21:42.
21. Evrysdi (risdiplam) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf (Accessed on August 20, 2020).
22. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD003725.
23. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17:251.
24. Biggar WD, Politano L, Harris VA, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:476.
25. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol* 1991; 48:383.
26. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology* 1993; 43:520.
27. Angelini C, Pegoraro E, Turella E, et al. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve* 1994; 17:386.
28. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; 138:45.
29. Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A:519.
30. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391:451.
31. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95:1057.
32. Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve* 2013; 48:55.
33. Daftary AS, Crisanti M, Kalra M, et al. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2007; 119:e320.
34. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; 68:1607.
35. FDA grants accelerated approval to first targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation> (Accessed on December 17, 2019).
36. FDA approves targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation> (Accessed on August 19, 2020).
37. Dhillon S. Viltolarsen: First Approval. *Drugs* 2020; 80:1027.
38. Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77:982.
39. Finkel RS. Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/ Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124). *J Child Neurol* 2010; 25:1158.
40. Translarna: EPAR - Product information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf (Accessed on March 27, 2018).
41. Konieczny P, Swiderski K, Chamberlain JS. Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2013; 47:649.
42. Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, et al. Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2010; 363:1429.
43. Klein CJ, Coovert DD, Bulman DE, et al. Somatic reversion/suppression in Duchenne muscular dystrophy.

- rophy (DMD): evidence supporting a frame-restoring mechanism in rare dystrophin-positive fibers. *Am J Hum Genet* 1992; 50:950.
44. Long C, Amoasii L, Mireault AA, et al. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science* 2016; 351:400.
 45. Nelson CE, Hakim CH, Ousterout DG, et al. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science* 2016; 351:403.
 46. Tabebordbar M, Zhu K, Cheng JK, et al. In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science* 2016; 351:407.
 47. Calos MP. The CRISPR Way to Think about Duchenne's. *N Engl J Med* 2016; 374:1684.
 48. Walter MC, Lochmüller H, Reilich P, et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2000; 54:1848.
 49. Escolar DM, Buyse G, Henricson E, et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005; 58:151.
 50. Wagner KR, McPherron AC, Winik N, Lee SJ. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. *Ann Neurol* 2002; 52:832.
 51. Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002; 420:418.
 52. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004; 350:2682.
 53. McNally EM. Powerful genes--myostatin regulation of human muscle mass. *N Engl J Med* 2004; 350:2642.
 54. Wagner KR. The elusive promise of myostatin inhibition for muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 2020; 33:621.
 55. Gussoni E, Blau HM, Kunkel LM. The fate of individual myoblasts after transplantation into muscles of DMD patients. *Nat Med* 1997; 3:970.

BÖLÜM 247

YOĞUN BAKIMIN NÖROMUSKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Adnan DENİZ¹
Mesut GÜNGÖR²

GİRİŞ

Nöromusküler komplikasyonlar, kritik hastalığı olan hastalarda yaygın olarak görülebilir. Bu komplikasyonlar, çoklu organ yetmezliği ve sepsisi olan hastalarda sağ kalımın artmasının kısmi bir sonucudur, ancak yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) uygulanan tedaviler ile ilişkili de olabilir.

Bu bölümde, kritik hastalığın periferik nöromusküler bozukluklarından bahsedilecektir.

SINIFLAMA VE PATOFİZYOLOJİ

Nöromusküler güçsüzlük, en sık kritik hastalık miyopatisine (KHM), kritik hastalık polinöropatisine (KHP) veya bu iki durumun kombinasyonuna ikincil olarak görülür. Bazı otörler, klinik olarak saptanan ve kritik hastalık dışında başka mantıklı bir neden ile açıklanamayan güçsüzlük için "yoğun bakım ünitesi kaynaklı güçsüzlük" terimini kullanmaktadırlar.¹

Sinir uyarılabilirliğinin azalması (örneğin, sodyum kanallarının inaktivasyonu) ve akson dejenerasyonunun (KHP'nin güncel olarak kabul edilen mekanizması) tek bir patofizyolojik spektrumun farklı uçlarını temsil etmesi

muhtemeldir.² Bu spektrum, KHP'deki iltihabi sürecin ağırlığının yanı sıra KHM'deki patofizyolojik spektrumu oluşturan kas hücresi zarının uyarılamamasına, miyozin kaybına ve kas nekrozuna göre değişkenlik gösterir.

KRİTİK HASTALIK MİYOPATİSİ

YBÜ kaynaklı miyopatinin en yaygın şekli KHM'dir.^{3,4} Bu hastalığın diğer isimleri akut kuadriplejik miyopati ile kalın filaman miyopatisidir.

KHM'deki ana histopatolojik bulgu, göreceli olarak seçici olan miyozin kaybıdır. Bu durum, nekrotik olmayan liflerde miyozin-ATPaz'a yansızlık olarak tanımlanabilir. Bu bulgu, miyozine yönelik immünohistokimyasal çalışmalar ve kalın filamanların kaybını belirlemek için elektron mikroskopunun kullanımı ile doğrulanabilir. Genellikle tip 2 kas liflerinin atrofisi tip 1 kas liflerinininkinden daha fazladır ve sıklıkla kas liflerinin düzensiz organizasyonu vardır. Bir dereceye kadar kas nekrozu olabilir.⁵⁻⁷

İnsanlardaki KHM patogeneğinde hücre-içi kalpaine yanıtın artmasını, kas apoptozunda bir artışı, ubikuitini parçalayıcı sistemin aktivasyonunu, dönüştürücü büyüme faktö-

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., (yandal araştırma görevlisi) adnandeniz85@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dr.mesutgungor@gmail.com

Tablo 4: Motor işlev skoru

Skor	Kas yanıtı
0	Kasta kasılma yok
1	Kasta kasılma veya titreme bulgusu
2	Ekstremitenin yerçekimini yenemediği aktif hareketi
3	Ekstremitenin yerçekimine karşı aktif hareketi
4	Ekstremitenin yerçekimi ve dirence karşı aktif hareketi
5	Normal kas gücü

PROGNOZ

KHM genellikle haftalar veya aylar içinde iyileşir.⁵⁸ Bununla birlikte, uzun süreli YBÜ yatışına ve genel olarak hastanede kalış süresinin uzamasına yol açar.

KHM'li hastalar, KHP'si olanlardan daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedir. Hafif veya orta derecede sinir yaralanması olan KHP'de, kas gücünün geri gelmesi genellikle haftalar ile aylar içinde gerçekleşir.^{66,67} Ama ağır KHP'li hastalar kuadriplejik kalabilir.

Doğrudan kas stimülasyonu ile yapılan elektrodiagnostik çalışmalar, hem KHM'li hem de KHP'li hastalarda genellikle önce KHM'nin geliştiğini göstermektedir.³ Kombine KHM'li ve KHP'li hastalar, yalnızca KHM'li hastalardan daha uzun süre hastanede kalır. Rehabilitasyon desteğiyle hastaların çoğu 6-12 ay içinde iyileşir ve kalıcı sakatlığı olanların KHM'li veya KHM'siz KHP geçirme olasılığı daha yüksektir.⁶⁸

KAYNAKLAR

1. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37:S299.
2. Latronico N. Axonal inexcitability and axonal degeneration: two sides of the same coin [ELetter]. *J Clin Invest* 2009.
3. Koch S, Spuler S, Deja M, et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:287.
4. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011; 10:931.
5. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40:645.
6. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S, Soza M, Prescott S, Holland P. Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve*. 1987 Jun;10(5):428-38.
7. Di Giovanni S, Mirabella M, D'Amico A, Tonali P, Servidei S. Apoptotic features accompany acute quadriplegic myopathy. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):854-8.
8. Di Giovanni S, Molon A, Broccolini A, et al. Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 2004; 55:195.
9. Langhans C, Weber-Carstens S, Schmidt F, et al. Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy. *PLoS One* 2014; 9:e92048.
10. Capasso M, Di Muzio A, Pandolfi A, et al. Possible role for nitric oxide dysregulation in critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2008; 37:196.
11. Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, Barchi RL. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 1998; 43:171.
12. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110 (Pt 4):819.
13. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176.
14. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:1223.
15. Fischler D. Prolonged respiratory insufficiency due to acute motor neuropathy: A new syndrome? *Neurology* 1983; 33:s240.
16. Sander HW, Golden M, Danon MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002; 26:499.

17. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):349-54.
18. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:126.
19. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33:94.
20. Koch S, Bierbrauer J, Haas K, et al. Critical illness polyneuropathy in ICU patients is related to reduced motor nerve excitability caused by reduced sodium permeability. *Intensive Care Med Exp* 2016; 4:10.
21. Op de Coul AA, Verheul GA, Leyten AC, Schellens RL, Teepen JL. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg*. 1991;93(1):27-33.
22. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003; 29:1505.
23. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67:1421.
24. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995; 332:1691.
25. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med*. 1992 Aug 20;327(8):524-8.
26. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288:2859.
27. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology*. 1998 Jan;50(1):46-53.
28. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol*. 2005 Mar;252(3):343-51.
29. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Tröger M, et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 2001; 27:686.
30. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL, et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005; 31:157.
31. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:517.
32. Shee CD. Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir Med* 1990; 84:229.
33. Panegyres PK, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J. Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:702.
34. Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleukx G, Van den Bergh P. Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul Disord* 1998; 8:186.
35. Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997; 20:316.
36. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 2015; 19:274.
37. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):63-8.
38. Wilcox SR. Corticosteroids and neuromuscular blockers in development of critical illness neuromuscular abnormalities: A historical review. *J Crit Care* 2017; 37:149.
39. Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, Armstrong EJ. Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2016; 44:2070.
40. Riggs JE, Pandey HK, Schochet SS Jr. Critical illness myopathy associated with hyperthyroidism. *Mil Med* 2004; 169:71.
41. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007; 11:R11.
42. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangoisse M, Deltombe T. Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve*. 1997 Nov;20(11):1371-80.
43. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve*. 1994 Mar;17(3):285-92.
44. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23:1785.
45. Bolton C. The polyneuropathy of critical illness. *Intensive Care Med* 1994; 9:132.
46. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:261.
47. Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement. *Crit Care* 2011; 15:R43.
48. Goodman BP, Harper CM, Boon AJ. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2009; 40:1040.
49. Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve* 2013; 47:452.

50. Crone C. Tetraparetic critically ill patients show electrophysiological signs of myopathy. *Muscle Nerve* 2017; 56:433.
51. Ojha A, Zivkovic SA, Lacomis D. Electrodiagnostic studies in the intensive care unit: A comparison study 2 decades later. *Muscle Nerve* 2018; 57:772.
52. Kramer CL, Boon AJ, Harper CM, Goodman BP. Compound muscle action potential duration in critical illness neuromyopathy. *Muscle Nerve* 2018; 57:395.
53. Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, Ridings LW, McVey AL. Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve*. 1994 Jun;17(6):647-54.
54. Road J, Mackie G, Jiang TX, Stewart H, Eisen A. Reversible paralysis with status asthmaticus, steroids, and pancuronium: clinical electrophysiological correlates. *Muscle Nerve*. 1997 Dec;20(12):1587-90.
55. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*. 1997 Jun;20(6):665-73.
56. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve* 2008; 37:14.
57. Trojaborg W. Electrophysiologic techniques in critical illness-associated weakness. *J Neurol Sci* 2006; 242:83.
58. Marrero HG, Stålberg EV. Optimizing testing methods and collection of reference data for differentiating critical illness polyneuropathy from critical illness myopathies. *Muscle Nerve* 2016; 53:555.
59. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32:140.
60. Kelmenson DA, Quan D, Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study. *Crit Care* 2018; 22:342.
61. Preston DC, Shapiro BE. Approach to electrodiagnostic studies in the intensive care unit. In: *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations*, 3rd ed, Elsevier, 2013. p.583.
62. Al-Shekhlee A, Hachwi R, Jaber MM, Katirji B. The electromyographic features of acute rhabdomyolysis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2005; 6:114.
63. Lacomis D. Management of generalized weakness in medical and surgical intensive care units. In: *Neurological Therapeutics, Principles and Practice*, Nosworthy JH (Ed), Martin Dunitz Ltd, 2003.
64. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 4;(3):CD010942.
65. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370:1626.
66. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31:1012.
67. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, et al. Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; 50:431.
68. Intiso D, Amoruso L, Zarrelli M, et al. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy. *Acta Neurol Scand* 2011; 123:211.

BÖLÜM 248

KREATİN KİNAZ YÜKSEKLİĞİNE TANISAL YAKLAŞIM

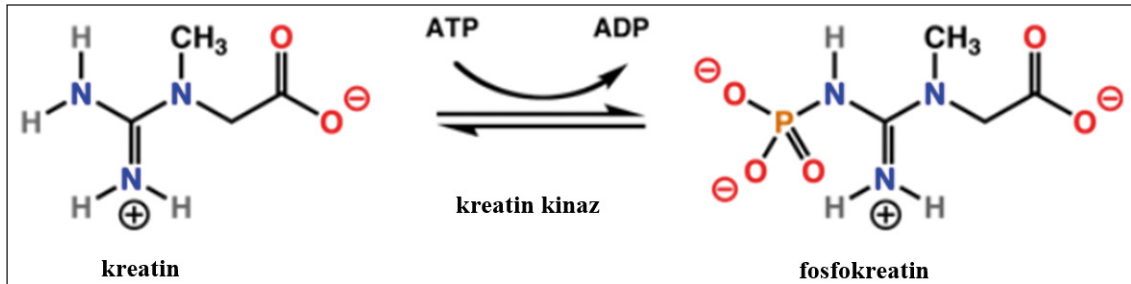
Gamze SARIKAYA UZAN¹
Uluç YİŞ²

GİRİŞ

Artmış kreatin kinaz (CK) düzeyleri kas hasarının göstergesi olduğundan kas hastalıklarının tanı ve takibinde en yaygın olarak kullanılan enzimdir.¹ Geniş bir ayırıcı tanısı olan CK yüksekliğinin nedeni belirlenirken hangi tetkikin ne zaman yapılacağı önemlidir. Etiyoloji nöromusküler hastalıklardan endokrin ve metabolik nedenlere; egzersiz ya da ilaç ile ilişkili durumlara kadar uzanmaktadır. Klinik yaklaşımın iyi bilinmesi gereksiz tetkik, tanı ve tedavilerin önüne geçmeyi sağlayacaktır. Bunları belirlemek ve tanı doğruluğu için kapsamlı bir öykü ve fizik muayene gerekmektedir. Bu bölümde çocuk nöroloji poliklinik başvuru-

larının ve konsültasyonlarının başta gelen nedenlerinden olan CK yüksekliğine tanısall yaklaşımı, CK enziminin vücuttaki fonksiyonu ve CK yüksekliği yapan nedenler üzerinden tartışmayı amaçladık.

Kreatin Kinaz Enzimi: Kreatinin kinaz mitokondri iç membranında, miyofibrillerde ve kas hücre sitoplazmasında bulunan ve enerji metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir.² Bu enzim, 40.000 dalton ağırlığındadır ve dimer yapısında 2 alt ünitelerden oluşmaktadır. Elektroforetik olarak ayrılabilen üç farklı izoenzim formu (MM, MB ve BB) mevcuttur. Kas sarkolemmasının yapıtaşı olması nedeniyle kandaki CK düzeyinin kas hasarının spesifik



Şekil 1. CK enziminin ATP'ye fosfat sağlanmasındaki rolü^{*3}

*Şekil1'de görülen reaksiyon sarkoplazmada gerçekleşmekte ve CK enzimi ile katalizlenmektedir.

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., gamzeuzan36@gmail.com

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., uluc.yis@deu.edu.tr

mitokondrial myopatiler, metabolik myopatiler, nondistrofik myotoniler, periyodik paraliziler yer almaktadır. Bu gibi nöromusküler hastalıklara sahip olan ya da asemptomatik CK yüksekliği olan bireylerin anestezi işlemleri sırasında nitroz oksit dışındaki tüm inhalasyon anesteziklerinden ve non-depolarizan kas gevşeticilerden uzak durulması gerekmektedir.⁵¹

KAYNAKLAR

- Bohlmeier TJ, Wu AH, Perryman MB. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 Nov;20:845-856.
- Bessman SP, Carpenter CL. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem*. 1985 Jul;54:831-862.
- Blum HE, Deus B, Gerok W. Mitochondrial creatine kinase from human heart muscle: purification and characterization of the crystallized isoenzyme. *J Biochem*. 1983 Oct;94:1247-1257.
- Katiriji B, Al Jaber MM. Creatine kinase revisited. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2001 Mar;2:158-164.
- Strømme JH, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Reference intervals for eight enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the International Federation of Clinical Chemistry reference system at 37 degrees C: part of the Nordic Reference Interval Project. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004 Jul;64:371-384.
- Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010 Jun 1;17:767-773.
- Abraham A, Katzberg HD, Lovblom LE, Bril V. European Federation of Neurological Societies cutoff values significantly reduce creatine kinase sensitivity for diagnosing neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2019 Dec;60:748-752.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). *Muscle Nerve*. 2013 Jun;47:805-815.
- Prelle A, Tancredi L, Sciacco M et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*. 2002 Mar;249:305-311.
- Wolf PL. Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases. *Am J Clin Pathol*. 1991 Mar;95:293-296.
- Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1815-1828.
- Wong ET, Cobb C, Umehara MK et al. Heterogeneity of serum creatine kinase activity among racial and gender groups of the population. *Am J Clin Pathol*. 1983 May;79:582-586.
- Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. *Am Heart J*. 2007 Oct;154:655-661.
- Scheurbrandt G, Mortier W. Voluntary newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a nationwide pilot program in West Germany. In: Serratrice G, Cros D, Desnuelle C, et al. Editors. *Neuromuscular diseases*. New York: Raven Press; 1984. p 33-35.
- Gilboa N, Swanson JR. Serum creatine phosphokinase in normal newborns. *Arch Dis Child*. 1976 Apr;51:283-285.
- Tiidus PM, Ianuzzo CD. Effects of intensity and duration of muscular exercise on delayed soreness and serum enzyme activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1983 Jun;15:461-465.
- Ross JH, Attwood EC, Atkin GE, Villar RN. A study on the effects of severe repetitive exercise on serum myoglobin, creatine kinase, transaminases and lactate dehydrogenase. *Q J Med*. 1983 Spring;52:268-279.
- Lachiewicz PF, Latimer HA. Rhabdomyolysis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Jul;73:576-579.
- Lenke LG, Bridwell KH, Jaffe AS. Increase in creatine kinase MB isoenzyme levels after spinal surgery. *J Spinal Disord*. 1994 Feb;7:70-76.
- Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jul;21:473-494.
- Moon JH, Na JY, Kim JH et al. Neurological and muscular manifestations associated with influenza B infection in children. *Pediatr Neurol*. 2013 Aug;49:97-101.
- Magee H, Goldman RD. Viral myositis in children. *Can Fam Physician*. 2017 May;63:365-368.
- Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2009 Sep;5:492-504.
- Rosalki SB. Serum enzymes in disease of skeletal muscle. *Clin Lab Med*. 1989 Dec;9:767-781.
- Straub V, Bushby K. The childhood limb-girdle muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol*. 2006 Jun;13:104-114.
- Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Geschwind, H.L. Paulson, and C. Klein, Editors. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 148 (3rd series) Neurogenetics, Part II D.H. Elsevier B.V. 2018,p.541-548.
- Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol*. 2014 Oct;27:599-606.
- Logigian EL, Ciafaloni E, Quinn LC et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are

- different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve*. 2007 Apr;35:479-485.
29. Joshi PR, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) Deficiency: A Conceptual Approach. *Molecules*. 2020 Apr 13;25:1784.
 30. Wieser T, Deschauer M, Olek K, Hermann T, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology*. 2003 Apr 22;60:1351-1353.
 31. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005 Aug;252:875-884.
 32. Claey's KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62:297-302.
 33. Eom S, Lee HN, Lee S et al. Cause of Death in Children With Mitochondrial Diseases. *Pediatr Neurol*. 2017 Jan;66:82-88.
 34. Curry SC, Chang D, Connor D. Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med*. 1989 Oct;18:1068-1084.
 35. Hirano M, Ott BR, Raps EC et al. Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. *Neurology*. 1992 Nov;42:2082-2087.
 36. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15:995-1005.
 37. McNeil SM, Woulfe J, Ross C, Tarnopolsky MA. Congenital inflammatory myopathy: a demonstrative case and proposed diagnostic classification. *Muscle Nerve*. 2002 Feb;25:259-264.
 38. Takagi Y, Yasuhara T, Gomi K. Creatine kinase and its isozymes. *Rinsho Byori*. 2001 Nov;Suppl 116:52-61.
 39. Venance SL. Approach to the Patient With HyperCKemia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1803-1814.
 40. Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. *Geschwind, H.L. Paulson, and C. Klein, Editors. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series). Neurogenetics, Part II D.H. Elsevier B.V. 2018.p.591-601.*
 41. Zhang L, Zhou H, Peng Q, Jiang W, Qiao W, Wang G. Fatty acid binding protein 3 is associated with skeletal muscle strength in polymyositis and dermatomyositis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Feb;20:252-260.
 42. Miró O, Pedrol E, Casademont J et al. Muscle involvement in rheumatoid arthritis: clinicopathological study of 21 symptomatic cases. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Jun;25(6):421-428.
 43. Ruiz Ginés MA, Calafell Mas MF, Ruiz Ginés JA, Fernández Rodríguez E. Macro-creatincinasa: marcador de enfermedad. Guía práctica para su manejo Macro creatine kinase: illness marker. Practical guide for the management. *An Med Interna*. 2006 Jun;23:272-275.
 44. Shaibani A, Jabari D, Jabbour M, Arif C, Lee M, Rahbar MH. Diagnostic outcome of muscle biopsy. *Muscle Nerve*. 2015 May;51:662-668.
 45. Cejas CP, Serra MM, Galvez DFG et al. Muscle MRI in pediatrics: clinical, pathological and genetic correlation. *Pediatr Radiol*. 2017 May;47:724-735.
 46. Pillen S, Boon A, Van Alfen N. Muscle ultrasound. Masdeu JC, González RG, Editors *Handbook of Clinical Neurology. Vol.136 Neuroimaging, Part II. Elsevier B.V. 2016.p.843-853.*
 47. D'Adda E, Sciacco M, Fruguglietti ME et al. Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects. *J Neurol*. 2006 Nov;253:1399-1403.
 48. Iyadurai SJ, Kissel JT. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies and the Dystrophinopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1954-1977.
 49. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis Mon*. 2020 Aug;66: 101015.
 50. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg*. 2010 Feb;110:498-507.
 51. van den Bersselaar LR, Snoeck MMJ, Gubbels M et al. Anaesthesia and neuromuscular disorders: what a neurologist needs to know. *Pract Neurol*. 2020 Oct 27;practneurol-2020-002633.

BÖLÜM 249

NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARA TANISAL YAKLAŞIM

Ayşe İpek POLAT¹
Uluç YİŞ²

GİRİŞ

Nöromusküler hastalıklar (NMH), motor ünitenin bir kısmının etkilenmesi ile ortaya çıkan, güçsüzlük, çabuk yorulma, tonusta azalma gibi belirtilerle kendini gösteren durumlardır. Pediatric NMH sıklığı 0.68-2.5/100000 oranında bildirilmiştir. Bazı NMH'nin görülme sıklığı, founder mutasyon etkisi ile lokal ve etnik farklılıklar gösterebilir.¹⁻¹⁴ Ülkemizde yapılan bir çalışmada NMH arasında Duchenne musküler distrofi (DMD)/ Becker musküler distrofi (BMD) ilk sırada iken, limb-girdle musküler distrofiler (LGMD) ikinci sıklıkta, konjenital musküler distrofiler (KMD) üçüncü sıklıkta bildirilmiştir.^{2,15} Periferik sinir sistemi (PSS), motor nöronlar, sinir kökleri, pleksuslar, periferik sinirler (motor, duyuşal, otonom), nöromusküler bileşke (NMB) ve iskelet kaslarından oluşur.¹⁶

Yaşa ve primer tutulum yerine göre klinik semptom ve bulgular değişken olabilir. Tanı algoritması da bu bulgular ışığında değişebilir.¹ İn utero (IU) fetal hareketlerin azaldığı durumlarda yenidoğanda hipomobilité ve kontraktürler ile artrogripozis tablosu karşımıza çıkar. Yenidoğan ve infantta güçsüzlük ile birlikte hi-

potoni görülebilir, 18 aylıktan büyük çocuklarda motor gelişim geriliği ve yürüme bozukluğu olarak karşımıza çıkabilir. Progresif yürüme bozuklukları, efor intoleransı, rabdomyoliz atakları, çabuk yorulma, çeşitli derecelerde motor güçsüzlükler ileri yaşlarda karşılaşılan durumlardır.¹⁷ Bunlara santral sinir sistemi (SSS) tutulumu eşlik edebileceği gibi, sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir. Bulgu ve belirtilerin başlama yaşına göre sık görülen NMH değişebilir.^{18,19} (Tablo 1) Ayrııcı tanı için yapılacak tetkiklere karar vermeden önce iyi bir öykü ve fizik muayene ile sinir sistemi içindeki lokalizasyonun belirlenerek, yaş ve klinik özellikleri ile tutulum paternine göre bir takım ön tanımlara ulaşılır.^{16,20}

Öykü; NMH'nin prezentasyonunun ve lokalizasyonunun belirlenmesinde önemli ipuçları sağlar. Aile tarafından ilk farkedilen yakınma ve bunun çocuğun günlük aktivitelerini ne kadar etkilediği sorulur. Prenatal, natal, postnatal öykü başlangıç hakkında fikir verir. Annenin gebelik öyküsü (>39°C ateş, ilaç-alkol kullanımı, kanama, IU fetal hareketler, polihidramniyos, kistik higroma, pulmoner hipoplazi vb anomaliler), doğum şekli, fraktür, kontraktür varlığı, APGAR skorları, tonusu ve bebeğin

¹ Uzm. Dr., SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, ipekkalafatcilar@gmail.com

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., uluc.yis@deu.edu.tr

mik yaklaşımlar ile diğer omik yaklaşımları bir arada değerlendirmek gerekmektedir. Özellikle kompleks ve çözölemeyen vakalarda iyi bir değerlendirme yapabilmek için daha fazla örnek olgu ve varyant verilerine, data paylaşımına, farklı omik yaklaşımların integrasyonuna ve birlikte verilerin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁰² Bu nedenle ülkemizde NMH için biyobanka oluşturulmasına, verilerin paylaşılmasına ve bu biyobankalarda toplanmasına, merkezler arası bilgi paylaşımı ve kollaborasyona ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Harmelink M. Differentiating Congenital Myopathy from Congenital Muscular Dystrophy. *Clin Perinatol*. 2020 Mar;47(1):197-209.
- Durmus H, Shen XM, Serdaroglu-Oflazer P, et al. Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term follow-up. *Neuromuscul Disord*. 2018 Apr;28(4):315-322.
- Schmidt C, Abicht A, Krampfl K, et al. Congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation in the gene encoding choline acetyltransferase. *Neuromuscul Disord*. 2003 Mar;13(3):245-51.
- Yiş U, Diniz G, Hazan F, et al. Childhood onset limb-girdle muscular dystrophies in the Aegean part of Turkey. *Acta Myol*. 2018 Sep 1;37(3):210-220.
- Balci B, Aurino S, Haliloglu G, et al. Calpain-3 mutations in Turkey. *Eur J Pediatr*. 2006 May;165(5):293-8.
- Dinçer P, Leturcq F, Richard I, et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol*. 1997 Aug;42(2):222-9.
- Balci B, Wilichowski E, Haliloglu G, et al. Beta-sarcoglycan gene mutations in Turkey. *Acta Myol*. 2004 Dec;23(3):154-8.
- Kirik S, Ozgur B, Isikay S, et al. Limb girdle 2E tanılı hastada SGCB geninde tanımlanan yeni mutasyon. 1.Ulusal Nöromusküler Hastalıklar Kongresi Bildiri Kitab, 2017, s28.
- Brusa R, Magri F, Papadimitriou D, et al. A new case of limb girdle muscular dystrophy 2G in a Greek patient, founder effect and review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2018 Jun;28(6):532-537.
- Ikenberg E, Karin I, Ertl-Wagner B, et al. Rare diagnosis of telethoninopathy (LGMD2G) in a Turkish patient. *Neuromuscul Disord*. 2017 Sep;27(9):856-860.
- Daimagüler HS, Akpulat U, Özdemir Ö, et al. Clinical and genetic characterization of PYROXD1-related myopathy patients from Turkey. *Am J Med Genet A*. 2021 Jun;185(6):1678-1690.
- Lehtokari VL, Pelin K, Donner K, et al. Identification of a founder mutation in TPM3 in nemaline myopathy patients of Turkish origin. *Eur J Hum Genet*. 2008 Sep;16(9):1055-61.
- Balci B, Uyanik G, Dincer P, et al. An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. *Neuromuscul Disord*. 2005 Apr;15(4):271-5.
- Tüysüz B, Bayraklı F, DiLuna ML, et al. Novel NTRK1 mutations cause hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV: demonstration of a founder mutation in the Turkish population. *Neurogenetics*. 2008 May;9(2):119-25.
- Topaloglu H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*. 2013 Dec;32(3):138-41.
- Fay AJ. Neuromuscular Diseases of the Newborn. *Semin Pediatr Neurol*. 2019 Dec;32:100771.
- Fardeau M, Desguerre I. Diagnostic workup for neuromuscular diseases. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1291-7.
- Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin*. 2014 Aug;32(3):569-93.
- Caetano AP, Alves P. Advanced MRI Patterns of Muscle Disease in Inherited and Acquired Myopathies: What the Radiologist Should Know. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2019 Jun;23(3):e82-e106.
- Pasnoor M, Dimachkie MM. Approach to Muscle and Neuromuscular Junction Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Dec;25(6):1536-1563.
- Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:435-448.
- Straub V, Murphy A, Udd B. LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord*. 2018 Aug;28(8):702-710.
- DeSimone AM, Pakula A, Lek A, Emerson CP Jr. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Compr Physiol*. 2017 Sep 12;7(4):1229-1279.
- Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child*. 2015 Aug;100(8):793-7.
- van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009 Mar;10(3):97-121.
- Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1829-1851.
- Vladutiu GD. Complex phenotypes in metabolic muscle diseases. *Muscle Nerve*. 2000 Aug;23(8):1157-9.
- Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. *Pract Neurol*. 2018 Feb;18(1):14-26.

29. Venance SL. Approach to the Patient With HyperCKemia. Continuum (Minneapolis). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1803-1814.
30. Brandom BW, Veyckemans F. Neuromuscular diseases in children: a practical approach. Paediatr Anaesth. 2013 Sep;23(9):765-9.
31. De Vivo DC, Darras BT, Ryan MM, Jones HR. Introduction: Historical perspectives. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach. 2nd edition. USA; 2015. P 3-16
32. Pavone P, Cho SY, Praticò AD, Falsaperla R, Ruggieri M, Jin DK. Ptosis in childhood: A clinical sign of several disorders: Case series reports and literature review. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(36):e12124.
33. Haliloglu G, Topaloglu H. Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome. Handb Clin Neurol. 2013;113:1311-9.
34. Topaloglu H. Core myopathies - a short review. Acta Myol. 2020 Dec 1;39(4):266-273. doi: 10.36185/2532-1900-029.
35. Yis U, Baydan F, Karakaya M, Hız Kurul S, Cirak S. Importance of Skin Changes in the Differential Diagnosis of Congenital Muscular Dystrophies. Biomed Res Int. 2016;2016:3128735.
36. Bakker E, Van Broeckhoven C, Bonten EJ, et al. Germline mosaicism and Duchenne muscular dystrophy mutations. Nature. 1987 Oct 8-14;329(6139):554-6.
37. van Essen AJ, Mulder IM, van der Vlies P, et al. Detection of point mutation in dystrophin gene reveals somatic and germline mosaicism in the mother of a patient with Duchenne muscular dystrophy. Am J Med Genet A. 2003 Apr 30;118A(3):296-8.
38. Chung W. Genetics of NMD. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach. 2nd edition. USA; 2015. P.17-32)
39. Morrison BM. Neuromuscular Diseases. Semin Neurol. 2016 Oct;36(5):409-418.
40. Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V. Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. Semin Pediatr Neurol. 1998 Jun;5(2):106-15.
41. Reimann J, Kornblum C. Towards Central Nervous System Involvement in Adults with Hereditary Myopathies. J Neuromuscul Dis. 2020;7(4):367-393.
42. Belaya K, Rodríguez Cruz PM, Liu WW, et al. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. Brain. 2015 Sep;138(Pt 9):2493-504.
43. Yiu EM, Ryan MM. Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2012 Mar;17(1):32-52.
44. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2019 Nov 30;394(10213):2025-2038.
45. Mercuri E, Rutherford M, De Vile C, et al. Early white matter changes on brain magnetic resonance imaging in a newborn affected by merosin-deficient congenital muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2001 Apr;11(3):297-9.
46. Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. Ann Neurol. 2012 Jul;72(1):9-17.
47. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. Brain. 2007 Oct;130(Pt 10):2725-35.
48. Godfrey C, Foley AR, Clement E, Muntoni F. Dystroglycanopathies: coming into focus. Curr Opin Genet Dev. 2011 Jun;21(3):278-85. doi: 10.1016/j.gde.2011.02.001. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21397493.
49. Astrea G, Battini R, Lenzi S, et al. Learning disabilities in neuromuscular disorders: a springboard for adult life. Acta Myol. 2016 Oct;35(2):90-95.
50. Lutz KL, Holte L, Kliethermes SA, Stephan C, Mathews KD. Clinical and genetic features of hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology. 2013 Oct 15;81(16):1374-7.
51. Trevisan CP, Pastorello E, Tomelleri G, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: hearing loss and other atypical features of patients with large 4q35 deletions. Eur J Neurol. 2008 Dec;15(12):1353-8.
52. Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. Ital J Pediatr. 2016 Aug 31;42(1):78.
53. Abicht A, Müller J S, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes. 2003 May 9 [updated 2016 Jul 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
54. Etzel JD, Neely KA, Ely AL. Congenital glycosylation disorder: a novel presentation of coexisting anterior and posterior segment pathology and its implications in pediatric cataract management. J AAPOS. 2019 Oct;23(5):297-300.
55. Andreux F, Hantaï D, Eymard B. Syndromes myasthéniques congénitaux [Congenital myasthenic syndromes: phenotypic expression and pathophysiological characterisation]. Rev Neurol (Paris). 2004 Feb;160(2):163-76.
56. Wicklund MP. The muscular dystrophies. Continuum (Minneapolis). 2013 Dec;19(6 Muscle Disease):1535-70.
57. Liew WKM, van der Maarel S, Tawil R. Facioscapulohumeral dystrophy. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach. 2nd edition. USA; 2015. P 620-630
58. Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies. Continuum (Minneapolis). 2019 Dec;25(6):1682-1695.
59. Willig TN, Paulus J, Lacau Saint Guily J, Béon C, Navarro J. Swallowing problems in neuromuscular disorders. Arch Phys Med Rehabil. 1994 Nov;75(11):1175-81. doi: 10.1016/0003-9993(94)90001-9. PMID: 7979925

60. Yiu EP, Baets J. Congenital and early infantile neuropathies. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach. 2nd edition. USA; 2015. P 289-318
61. Brennan KM, Shy ME. Hereditary neuropathies in late childhood and adolescence. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach. 2nd edition. USA; 2015. P 319-339
62. Monforte M, Servidei S, Ricci E, Tasca G. Fasciculations in Late-Onset Pompe Disease: A Sign of Motor Neuron Involvement? Can J Neurol Sci. 2017 Jul;44(4):463-464.
63. Malhotra HS, Juyal R, Malhotra KP, Shukla R. Macroglossia associated with 271 bp deletion in exon 50 of dystrophin gene. Ann Indian Acad Neurol. 2011 Jan;14(1):47-9.
64. Vasanth A, Gourie-Devi M, Das S, Gayathri, Ram MY, Anisya V. Neuromuscular disorders in infancy and childhood. Neurol India. 1997 Apr-Jun;45(2):63-68.
65. Mohassel P, Bönnemann CG. Limb girdle muscular dystrophies. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach. 2nd edition. USA; 2015. P 635-666.
66. Hong JS, Ki CS, Kim JW, et al. Cardiac dysrhythmias, cardiomyopathy and muscular dystrophy in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy and limb-girdle muscular dystrophy type 1B. J Korean Med Sci. 2005 Apr;20(2):283-90.
67. Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, Kunkel LM. Dystrophinopathies. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach. 2nd edition. USA; 2015. P 551-592
68. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332-40.
69. McMacken G, Whittaker RG, Evangelista T, Abicht A, Duschl M, Lochmüller H. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnoea: clinical, neurophysiological and genetic features in the long-term follow-up of 19 patients. J Neurol. 2018 Jan;265(1):194-203.
70. Männikkö R, Wong L, Tester DJ, et al. Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. Lancet. 2018 Apr 14;391(10129):1483-1492.
71. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. Brain. 2011 Sep;134(Pt 9):2664-76.
72. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-115.
73. Villar-Quiles RN, von der Hagen M, Métay C, et al. The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPN1-related myopathy: A case series. Neurology. 2020 Sep 15;95(11):e1512-e1527.
74. Karaoglu P, Quizon N, Pergande M, et al. Dropped head congenital muscular dystrophy caused by de novo mutations in LMNA. Brain Dev. 2017 Apr;39(4):361-364.
75. Edem P, Karakaya M, Wirth B, Okur TD, Yiş U. Giant axonal neuropathy: A differential diagnosis of consideration. Turk J Pediatr. 2019;61(2):275-278.
76. Forrest K, Mellerio JE, Robb S, et al. Congenital muscular dystrophy, myasthenic symptoms and epidermolysis bullosa simplex (EBS) associated with mutations in the PLEC1 gene encoding plectin. Neuromuscul Disord. 2010 Nov;20(11):709-11.
77. Haliloglu G, Talim B, Sel CG, Topaloglu H. Clinical characteristics of megaconial congenital muscular dystrophy due to choline kinase beta gene defects in a series of 15 patients. J Inher Metab Dis. 2015 Nov;38(6):1099-108.
78. Siao P, Kaku M. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. Semin Neurol. 2019 Oct;39(5):519-530.
79. Sansone VA. Episodic Muscle Disorders. Continuum (Minneapolis). 2019 Dec;25(6):1696-1711.
80. Statland JM, Barohn RJ. Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses. Continuum (Minneapolis). 2013 Dec;19(6 Muscle Disease):1598-614.
81. Hoffmann K, Müller JS, Stricker S, et al. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. Am J Hum Genet. 2006 Aug;79(2):303-12.
82. Robinson KG, Viereck MJ, Margiotta MV, Gripp KW, Abdul-Rahman OA, Akins RE. Neuromotor synapses in Escobar syndrome. Am J Med Genet A. 2013 Dec;161A(12):3042-8.
83. Yonekawa T, Nishino I. Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Mar;86(3):280-7.
84. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2016 Nov 15;87(20):2123-2131.
85. Awerbuch GI, Nigro MA, Wishnow R. Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. Arch Neurol. 1990 Nov;47(11):1208-9.
86. Jackson CE. A clinical approach to muscle diseases. Semin Neurol. 2008 Apr;28(2):228-40. doi: 10.1055/s-2008-1062266. PMID: 18351524.
87. Wolfe GI, Baker NS, Haller RG, Burns DK, Barohn RJ. McArdle's disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness. Muscle Nerve. 2000 Apr;23(4):641-5.

88. Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, et al. Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2014 Oct 14;83(16):1453-63.
89. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Nov 12;7:88.
90. Guglieri M, Straub V, Bushby K, Lochmüller H. Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol*. 2008 Oct;21(5):576-84.
91. Rudnik-Schöneborn S, Auer-Grumbach M, Senderek J. Hereditary Neuropathies: Update 2017. *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):282-293.
92. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):251-267.
93. Mercuri E, Muntoni F. Congenital Muscular Dystrophies. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach*. 2nd edition. USA; 2015. P 538-550
94. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014 Apr;24(4):289-311.
95. North KN, Wang CH, Clarke N, et al. International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014 Feb;24(2):97-116.
96. Fanin M, Duggan DJ, Mostacciuolo ML, et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet*. 1997 Dec;34(12):973-7.
97. Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med*. 1997 Feb 27;336(9):618-24.
98. Domingos J, Sarkozy A, Scoto M, Muntoni F. Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):262-272.
99. Alonso-Pérez J, González-Quereda L, Bello L, et al. New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy. *Brain*. 2020 Sep 1;143(9):2696-2708.
100. Zhang K, Yang X, Lin G, Han Y, Li J. Molecular genetic testing and diagnosis strategies for dystrophinopathies in the era of next generation sequencing. *Clin Chim Acta*. 2019 Apr;491:66-73.
101. Thangarajh M. The Dystrophinopathies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Dec;25(6):1619-1639.
102. Thompson R, Spendiff S, Roos A, et al. Advances in the diagnosis of inherited neuromuscular diseases and implications for therapy development. *Lancet Neurol*. 2020 Jun;19(6):522-532.
103. Brouwer OF, Padberg GW, Wijmenga C, Frants RR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. *Arch Neurol*. 1994 Apr;51(4):387-94.
104. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med*. 2016 Jan;83(1):37-42.
105. Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). *Muscle Nerve*. 2013 Jun;47(6):805-15.
106. Brewster LM, de Visser M. Persistent hyperCKemia: fourteen patients studied in retrospect. *Acta Neurol Scand*. 1988 Jan;77(1):60-3.
107. Galarraaga B, Sinclair D, Fahie-Wilson MN, McCrae FC, Hull RG, Ledingham JM. A rare but important cause for a raised serum creatine kinase concentration: two case reports and a literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):186-8.
108. Wyness SP, Hunsaker JJ, La'ulu SL, Rao LV, Roberts WL. Detection of macro-creatine kinase and macroamylase by polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration methods. *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20;412(23-24):2052-7.
109. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010 Jun 1;17(6):767-73.
110. Kang PB, Mercuri E. Laboratory assessment of the child with suspected neuromuscular disorders. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, editors. *Child Neurology*. 7th edition. Lipincott. Williams&Wilkins. 2326-2335.
111. Akman HO, Oldfors A, DiMauro S. Glycogen storage diseases of muscle. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach*. 2nd edition. USA; 2015. P 735-760.
112. Laforêt P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscul Disord*. 2010 Nov;20(11):693-700.
113. Wortmann SB, Mayr JA, Nuoffer JM, Prokisch H, Sperl W. A Guideline for the Diagnosis of Pediatric Mitochondrial Disease: The Value of Muscle and Skin Biopsies in the Genetics Era. *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):309-314.
114. Müller-Felber W, Vill K. Clinical Neurophysiology in Neuromuscular Disorders: Old Fashioned or Still Relevant? *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):221-225.

115. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):22-33.
116. Pitt M. *Studies of Nerves*. Pitt M, editor. A manual of pediatric electromyography. 1st edition. London: Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2014. P 7-28
117. Delanoe C, Sebire G, Landrieu P, Huault G, Metral S. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children: clinical and electrodiagnostic studies. *Ann Neurol*. 1998 Sep;44(3):350-6.
118. Pitt M. *Studies of muscles*. Pitt M, editor. A manual of pediatric electromyography. 1st edition. London: Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2014. P 29-42
119. Gertken JT, Patel AT, Boon AJ. Electromyography and anticoagulation. *PM R*. 2013 May;5(5 Suppl):S3-7.
120. Rubin DI. Needle electromyography: Basic concepts. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:243-256.
121. Pitt M. *Studies of the neuromuscular junction and investigation of ion channelopathies*. Pitt M, editor. A manual of pediatric electromyography. 1st edition. London: Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2014. P 43-58.
122. Dileña R, Abicht A, Sergi P, et al. Congenital myasthenic syndrome due to choline acetyltransferase mutations in infants: clinical suspicion and comprehensive electrophysiological assessment are important for early diagnosis. *J Child Neurol*. 2014 Mar;29(3):389-93.
123. Moxley RT, Ciafaloni E, Guntrum D. Myotonic Dystrophy. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach*. 2nd edition. USA; 2015. P 697-718.
124. Echenne B, Rideau A, Roubertie A, Sébire G, Rivier F, Lemieux B. Myotonic dystrophy type I in childhood Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 May;12(3):210-23.
125. Jurkatt-Rott K, Rüdél Reinhardt, Lehmann-Horn F. Muscle Channelopathies: myotonias and periodic paralyses. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach*. 2nd edition. USA; 2015. P 719-734.
126. Stenzel W, Schoser B. Inherited and Acquired Muscle Weakness: A Moving Target for Diagnostic Muscle Biopsy. *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):226-232.
127. Thavornntanaburt S, Tanboon J, Likasitwattanakul S, et al. Impact of muscle biopsy on diagnosis and management of children with neuromuscular diseases: A 10-year retrospective critical review. *J Pediatr Surg*. 2018 Mar;53(3):489-492.
128. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002 Mar;25(3):332-47.
129. Quinlivan R, Jungbluth H. Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Oct;54(10):886-91.
130. Meola G, Bugiardini E, Cardani R. Muscle biopsy. *J Neurol*. 2012 Apr;259(4):601-10.
131. Joyce NC, Oskarsson B, Jin LW. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Aug;23(3):609-31.
132. Exeter D, Connell DA. Skeletal muscle: functional anatomy and pathophysiology. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2010 Jun;14(2):97-105.
133. Nix JS, Moore SA. What Every Neuropathologist Needs to Know: The Muscle Biopsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020 Jul 1;79(7):719-733.
134. Vogel H, Zamecnik J. Diagnostic immunohistology of muscle diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 Mar;64(3):181-93.
135. Scott W, Stevens J, Binder-Macleod SA. Human skeletal muscle fiber type classifications. *Phys Ther*. 2001 Nov;81(11):1810-6.
136. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev*. 2011 Oct;91(4):1447-531.
137. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Dec;25(6):1640-1661.
138. Vincent AE, Ng YS, White K, et al. The Spectrum of Mitochondrial Ultrastructural Defects in Mitochondrial Myopathy. *Sci Rep*. 2016 Aug 10;6:30610.
139. Böhm J, Yiş U, Ortaç R, et al. Case report of intrafamilial variability in autosomal recessive centronuclear myopathy associated to a novel BIN1 stop mutation. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 3;5:35.
140. Yiş U, Hiz S, Güneş S, et al. Dihydropyridine Receptor Congenital Myopathy In A Consanguineous Turkish Family. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(3):377-384.
141. Özyılmaz B, Kirbiyik Ö, Özdemir TR, et al. Impact of next-generation sequencing panels in the evaluation of limb-girdle muscular dystrophies. *Ann Hum Genet*. 2019 Sep;83(5):331-347.
142. Yiş U, Seneca S, Dirik E, et al. Unusual findings in Leigh syndrome caused by T8993C mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Nov;13(6):550-2.
143. Wilmshurst JM, Ciarlini PDSC, De Girolami U. Nerve Biopsy. Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De vivo DC. editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence, a clinician's approach*. 2nd edition. USA; 2015. P 66-81.
144. Nathani D, Spies J, Barnett MH, et al. Nerve biopsy: Current indications and decision tools. *Muscle Nerve*. 2021 Feb 25.
145. Wijntjes J, van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle Nerve*. 2021 Apr;63(4):455-466.
146. Simon NG, Noto YI, Zaidman CM. Skeletal muscle imaging in neuromuscular disease. *J Clin Neurosci*. 2016 Nov;33:1-10.
147. Pillen S, van Alfen N. Skeletal muscle ultrasound. *Neurol Res*. 2011 Dec;33(10):1016-24.

148. Pillen S, Boon A, Van Alfen N. Muscle ultrasound. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:843-53.
149. Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol*. 2010 Oct;20(10):2447-60.
150. Mercuri E. An integrated approach to the diagnosis of muscle disorders: what is the role of muscle imaging? *Dev Med Child Neurol*. 2010 Aug;52(8):693.
151. Mercuri E, Clements E, Offiah A, et al. Muscle magnetic resonance imaging involvement in muscular dystrophies with rigidity of the spine. *Ann Neurol*. 2010 Feb;67(2):201-8.
152. Warman-Chardon J, Diaz-Manera J, Tasca G, Straub V. MRI workshop study group. 247th ENMC International Workshop: Muscle magnetic resonance imaging - Implementing muscle MRI as a diagnostic tool for rare genetic myopathy cohorts. Hoofddorp, The Netherlands, September 2019. *Neuromuscul Disord*. 2020 Nov;30(11):938-947.
153. Warman-Chardon J, Straub V. The Role of Muscle Imaging in the Diagnosis and Assessment of Children with Genetic Muscle Disease. *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):233-241.
154. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B, et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSM1). *Neuromuscul Disord*. 2002 Oct;12(7-8):631-8.
155. Bonne G, Rivier F, Hamroun D. The 2019 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord*. 2018 Dec;28(12):1031-1063.
156. Lee HN, Lee YM. Integrated diagnostic approach of pediatric neuromuscular disorders. *J Genet Med*. 2018;15(2):55-63.
157. Yubero D, Natera-de Benito D, Pijuan J, et al. The Increasing Impact of Translational Research in the Molecular Diagnostics of Neuromuscular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4274. Published 2021 Apr 20. doi:10.3390/ijms22084274
158. Roos A, Thompson R, Horvath R, Lochmüller H, Sickmann A. Intersection of Proteomics and Genomics to "Solve the Unsolved" in Rare Disorders such as Neurodegenerative and Neuromuscular Diseases. *Proteomics Clin Appl*. 2018 Mar;12(2).
159. Benarroch L, Bonne G, Rivier F, Hamroun D. The 2021 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscul Disord*. 2020 Dec;30(12):1008-1048. doi: 10.1016/j.nmd.2020.11.009. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33257164.
160. Cummings BB, Marshall JL, Tukiainen T, et al. Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Sci Transl Med*. 2017 Apr 19;9(386):eaal5209.
161. Gonorazky HD, Naumenko S, Ramani AK, et al. Expanding the Boundaries of RNA Sequencing as a Diagnostic Tool for Rare Mendelian Disease. *Am J Hum Genet*. 2019 Mar 7;104(3):466-483.
162. Kergourlay V, Raï G, Blandin G, et al. Identification of splicing defects caused by mutations in the dysferlin gene. *Hum Mutat*. 2014 Dec;35(12):1532-41.

BÖLÜM 250

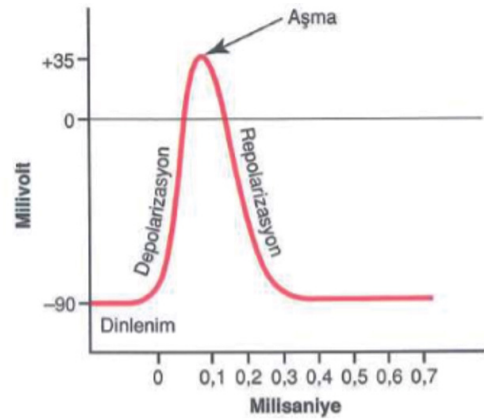
ÇOCUKLARDA NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARDA ELEKTRONÖROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ayşe Çağlar SARILAR¹
Şeyma BENLİ²

GİRİŞ

Sinir ve kas hücreleri elektrik oluşturabilen, dışarıdan elektrik ile uyarılabilen ve elektriği iletebilen dokulardır. Sinir ve kas hücre zarı istirahatte elektronegatifdir. Membrandaki voltaj bağımlı sodyum (Na) kanalları açılınca hücre içine Na girer ve pozitif göç ile membran depolarize olur. Hücre içi daha pozitif olur ve aksiyon potansiyeli (AP) ortaya çıkar (Şekil 1). Aksiyon potansiyeli şeklindeki biyoelektriksel aktivite sinir hücresi ve akson üzerinde iletilip periferik ve merkezi sinir sisteminde haberleşme aracı olarak kullanılır. Bu şekilde kas kasılır, kuvvet üretimi olur.¹

Elektromiyografi (EMG); sinir ve kas lifleri üzerinde oluşmuş AP'nin kaydını sağlayarak tanı koymada yol gösterici bir testtir. Sinir doğru akım ile uyarılır ve oluşturulan AP kaydedilir. EMG ile sinir ileti çalışmaları, iğne elektromiyografisi ve sinir kas kavşağı inceleme çalışmaları (ardışık sinir iletim çalışmaları, tek lif EMG) yapılabilmektedir. EMG; ön boynuz hastalıkları, periferik sinir sistemi hastalıkları, nöromusküler bileşke ve kas hastalıklarının tanısında ve takibinde yeri olan bir testtir.³

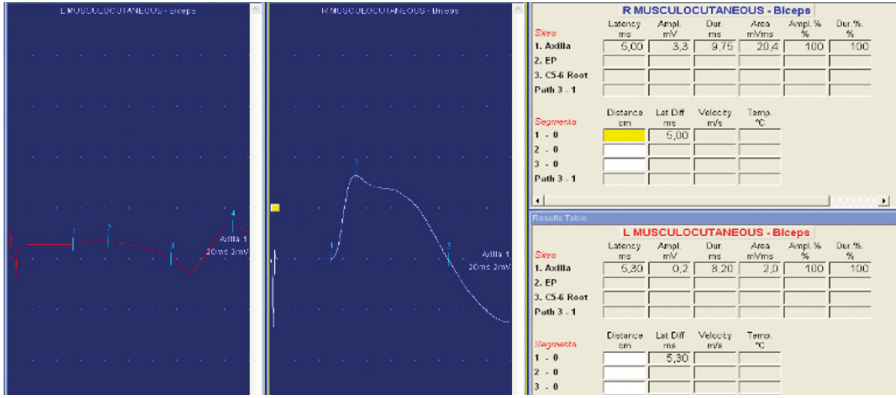


Şekil 1. Aksiyon Potansiyeli.²

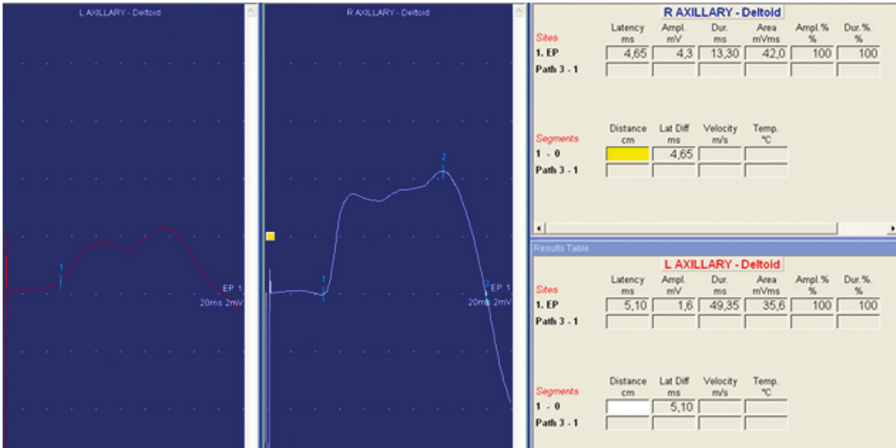
Anamnez ve muayene sonrasında nöromusküler hastalık şüphesi olan çocuklarda tercih edilen ilk tetkik genellikle EMG olmaktadır. Klinisyen tarafından ön tanımlar belirlendikten sonra nörofizyoloji uzmanı EMG incelemesini belirtilen tanımlara yönelik şekillendirmektedir. EMG direkt tanı koyduran bir yöntem olmak-tan ziyade; klinisyenin ön tanımlarını destekleyici bulguları ortaya koyan yardımcı bir tanı aracıdır. Örneğin miyastenik çalışma, motor nöron hastalığı veya pleksus hasarı ön tanımları ile yönlendirilen hastalarda uygulanan teknikler birbirinden oldukça farklılık göstermektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., acaglarsarikaya@gmail.com

² Asis. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD., seymabenli@erciyes.edu.tr



Resim 4. Sol muskulokütanöz sinir sağa göre karşılaştırıldığında distal latansında uzama ve amplitüdde düşme (Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG ünitesinden alınmıştır.)



Resim 5. Sol aksiller sinir sağa göre karşılaştırıldığında distal latansında uzama ve amplitüdde düşme (Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG ünitesinden alınmıştır.)

KAYNAKLAR

- Preston RR, Wilson TE. Physiology 2013.1. Baskı
- Hall JE, Tıbbi Fizyoloji. Yegen BÇ, Alican I, Solakoğlu Z, editörler. Tıbbi Fizyoloji. 13. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.
- Silver J. Chapter 1 - What is an EMG?. Weiss L, Silver J, Weiss J, editors. Easy EMG. 1st Edition. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 1-4.
- Spuler S. Johnson's Practical Electromyography. Archives of Neurology. 4th Edition. 2007.
- Preston DC, Shapiro BE. 3 - Basic Nerve Conduction Studies. Preston DC, Shapiro BE, editors. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 3rd Edition. London: W.B. Saunders; 2013. p. 19-35.
- Preston DC, Shapiro BE. 1 - Approach to Nerve Conduction Studies and Electromyography. Preston DC, Shapiro BE, editors. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 3rd Edition. London: W.B. Saunders; 2013. p. 1-7.
- Tavee J. Chapter 14 - Nerve conduction studies: Basic concepts. Levin KH, Chauvel P, editors. Handbook of Clinical Neurology. 1st Edition. Elsevier; 2019. p. 217-24.
- Siao P, Cros D, Vucic S. Practical Approach to Electromyography 2011. 1st Edition.
- Preston DC, Shapiro BE. Appendix. Preston DC, Shapiro BE, editors. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 3rd Edition. London: W.B. Saunders; 2013. p. 625-9.
- Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. Pediatric neurology : principles and practice 2018. 6th Edition.
- Preston DC, Shapiro BE. 16 - Clinical-Electrophysiologic Correlations: Overview and Common Patterns. Preston DC, Shapiro BE, editors. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 3rd Edition. London: W.B. Saunders; 2013. p. 249-66.

12. Krarup C. Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol. 2011;122(2):414-22.
13. David RB. Clinical Pediatric Neurology. 3th Edition. 2009.
14. Smith SA. 142 - Acquired Peripheral Neuropathies. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al, editors. Swaiman's Pediatric Neurology. 6th Edition. Elsevier; 2017. p. 1081-5.
15. Darras BT, Monani UR, De Vivo DC. 139 - Genetic Disorders Affecting the Motor Neuron: Spinal Muscular Atrophy. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al, editors. Swaiman's Pediatric Neurology. 6th Edition. Elsevier; 2017. p. 1057-64.
16. Selcen D, Engel AG. 144 - Congenital Myasthenic Syndromes. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al, editors. Swaiman's Pediatric Neurology. 6th Edition. Elsevier; 2017. p. 1092-7.

BÖLÜM 251

NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARDA DEĞERLENDİRME TESTLERİ

Ömer KARACA¹
Mesut GÜNGÖR²

GİRİŞ

Nöromusküler hastalıklar ön boynuz motor nöron, periferik sinir, kas-sinir kavşağı ve kasın kendisini etkileyen bir grup hastalıktır. Son yıllarda nöromusküler hastalıklar hakkında artan klinik çalışmalar ve geliştirilen tedaviler ile bu tedavilerin etkileri fizyoterapi değerlendirmelerine olan ihtiyacı arttırmıştır. Özellikle gen tedavileri uygulanmaya başlanan Duchenne

musküler distrofi (DMD) ve Spinal musküler atrofi'de (SMA) tedavi etkinliğini ve endikasyonunu belirlemede değerlendirme testleri etkin olarak kullanılmaktadır.^{1,2} Bu yazıda çocukluk çağında sık görülen DMD, SMA ve Charcot Marie Tooth (CMT) gibi nöromusküler hastalıklarda uygulanan değerlendirme testleri ele alınmıştır. (Tablo 1,2)

Tablo 1: SMA'da uygulanan değerlendirme testleri ^{1,2}

SMA	
Test	Hastalığa Spesifitesi
Alberta Motor İnfant Skalası	Değil
İnfant Motor Performans Testi	Değil
CHOP Toss/Intend	Spesifik
Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği	Spesifik
Modifiye Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği	Spesifik
Genişletilmiş Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği	Spesifik
Gross Motor Fonksiyon Ölçeği	Değil
Motor Fonksiyon Ölçeği	Değil
Wee Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği	Değil
Egen Klasifikasyon Skalası	Değil
Spinal Musküler Atrofi Fonksiyonel Değerlendirme Skalası	Spesifik

SMA: Spinal musküler atrofi, CHOP: The Children's Hospital of Philadelphia

¹ Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dromerkaraca@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dr.mesutgungor@gmail.com

kullanılmıştır. Primer pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan bosentan çalışmasında birincil sonlanımdır.³⁶ Sonrasında nöromusküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Mukopolisakkaridoz tip1,2 ve Pompe hastalıklarının enzim tedavisi çalışmalarında kullanılmıştır.³⁷⁻³⁹ Müsküler distrofiler ailesi içinde, miyotonik distrofi tip 1'de güvenilir ve uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır.⁴⁰ Bu gelişmelerden sonra DMD'nın belirgin yürümede bozuklukla seyrettiği göz önünde bulundurulduğunda, erkek çocuklarda ilaç etkinliğini ölçmede kullanılabileceği belirlenmiştir.

Test, uzunluğu bilinen, iç mekanda bulunan düz bir koridorda (optimum 25 metre) uygulanır. Yürünen mesafenin tam ölçülmesi amacıyla 1 metre aralıklarla işaretçiler konulur. Hastaya yorulana kadar yürümesi ve durması söylenerek teste başlanır. Eğer yorulup bırakırsa bıraktığı mesafe, yorulmazsa 6 dakika sonunda ulaştığı mesafe kayda alınır; yürüme sonrası tansiyon ile nabız ölçülerek kaydedilir ve test sonlandırılır.

CMT

Hereditör nöropatilerde görülen ve genellikle distalde yer alan kas zayıflıkları, el ve ayak deformiteleri, spinal deformiteler, ağrı ve yorgunluk fonksiyonu bozan başlıca sebeplerdir. Bu durumlar göz önüne alındığında yapılması gereken değerlendirmeler aşağıda özetlenmiştir:

- **Eklemler Hareket Açıklığı:** Distalde ayak-ayak bileği eklemleri; spinal deformiteleri olanlarda kalça, omuz ve spinal hareketlerin ölçümü önemlidir. Bu ölçümler hem hastalığın ilerleme sürecinin takibi, hem de gerektiğinde müdahale planlamasının yapılması için gereklidir.
- **Kas Tonusu Değerlendirmeleri:** Merkezi sinir sisteminin etkilendiği grupta spastisite görülebilir ve Modifiye Asworth Skalası gibi ölçeklerle sayısal veriler elde edilir.⁴¹

- **Kas Kuvveti:** Bu hastalarda hastalığın progresyonunun zaman içerisindeki seyrini vermesi açısından alt ve üst ekstremiteler kas kuvveti ölçümleri önemlidir. Bu amaçla dinamometre ve manuel kas gücü ölçümleri geçerli ve güvenilir olarak kabul edilmektedir.^{42,43}
- **Postür Analizi:** Distal zayıflık ve duyu kayıpları hem statik hem dinamik postürleri etkileyeceğinden ayakta duruş ve çeşitli aktivitelerdeki postürlerin gözlenmesi gereklidir.
- **Duyu ve Ağrı Değerlendirmeleri:** Yüzeysel ve derin duyunun durumu ile özellikle ağrının arttığı pozisyonlar öğrenilmelidir.
- **Yorgunluk Değerlendirmesi:** Yorgunluk şikayeti dikkate alınmalı, özellikle tedavi edici egzersiz uygulamalarında hastaların yorgunluk toleranslarına dikkat edilmelidir.
- **Denge Değerlendirmesi:** Özellikle duyu kayıpları dengenin bozulmasına yol açabilir. CMT pediatrik ölçeği ve Berg denge skalasının pediatrik versiyonu gibi ölçeklerle değerlendirilebilir.^{44,45}
- **Fonksiyonel Analizler:** North Star Ambulasyon Değerlendirmesi ve Motor Fonksiyon Değerlendirmesi gibi testler fonksiyonel bağımsızlık düzeyini belirlemede kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, et al. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2014;49(3):422-30.
2. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurol*. 2007 Dec;6(12):1094-105.
3. Montes J, Gordon AM, Pandya S, De Vivo DC, Kaufman P. Clinical Outcome Measures in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* 2009;24:968.
4. Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, Maguire T, Byrne PJ. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). *Can J Public Health* 1992;83(2):46-50.
5. Campbell SK, Kolobe TH, Wright BD, Linacre JM. Validity of the Test of Infant Motor Performance for prediction of 6-, 9- and 12-month scores on the Al-

- berta Infant Motor Scale. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:263-72.
6. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010 Mar;20(3):155-61.
 7. Campbell SK. The test of infant motor performance: test user's manual, version 2.0: a training manual. Chicago: Infant Motor Performance Scales; 2005.
 8. Folio MR, Fewell RR. Peabody developmental motor scales. 2. Austin: PRO-ED; 2000.
 9. Garin O. Ceiling Effect. Michalos A.C, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. 2014 Edition. Dordrecht, Springer. p. 631-33.
 10. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, et al; Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); Muscle Study Group (MSG). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther*. 2011;23(4):322-6.
 11. O'Hagen J. An expanded version of the Hammersmith functional motor scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:693-7.
 12. Brazelton TB, Nugent JK. The neonatal behavioral assessment scale. Cambridge: Mac Keith Press; 1995.
 13. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:155-59.
 14. Mercuri E, Messina S, Battini R, et al. Reliability of the Hammersmith functional motor scale for spinal muscular atrophy in a multicentric study. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:93-98.
 15. Tiziano, FD, Bertini, E, Messina, S. The Hammersmith functional score correlates with the SMN2 copy number: a multicentric study. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(5):400-3.
 16. Krosschell K, Maczulski J, Crawford T, Scott C, Swoboda K. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:417-26.
 17. Krosschell K, Scott C, Maczulski J, et al. Reliability of the Modified Hammersmith Functional Motor Scale in young children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2011;44:246-51.
 18. Kaufmann, P, Muntoni, F. Issues in SMA clinical trial design. The International Coordinating Committee (ICC) for SMA Subcommittee on SMA Clinical Trial Design. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(6):499-505.
 19. Glanzman A, O'Hagen J, McDermott M, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol*. 2011;26:1499-1507.
 20. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31(3):341-52.
 21. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, et al. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther*. 2000;80(10):974-85.
 22. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *J Am Med Assoc*. 2002;288(11):1357-63.
 23. McCarthy ML, Silberstein CE, Atkins EA, Harryman SE, Sponseller PD, Hadley-Miller NA. Comparing reliability and validity of pediatric instruments for measuring health and well-being of children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(7):468-76.
 24. Russell DJ, Avery LM, Rosenbaum PL, Raina PS, Walter SD, Palisano RJ. Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Phys Ther*. 2000;80(9):873-85.
 25. Fattal-Valevski A, Giladi N, Domanievitz D, et al. Parameters for predicting favorable responses to botulinum toxin in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2002;17(4):272-7.
 26. Iannaccone ST, Hynan LS, American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) Group. Reliability of four outcome measures in pediatric spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 2003;60(8):1130-6.
 27. Nelson L, Owens H, Hynan L, Iannaccone S, AmSMART Group. The gross motor function measure is a valid and sensitive outcome measure for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:374-80.
 28. Williams KS, Young DK, Burke GAA, Fountain DM. Comparing the WeeFIM and PEDI in neurorehabilitation for children with acquired brain injury: A systematic review. *Dev Neurorehabil*. 2017 Oct;20(7):443-451.
 29. Steffensen BF, Lyager S, Werge B, Rahbek J, Mattsson E. Physical capacity in non-ambulatory people with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(9):623-32.
 30. Alemdaroğlu İ, Karaduman A, İyigün-Yatar G, Tunca-Yılmaz Ö, Topaloğlu H. Turkish version of the Egen Klassifikation scale version 2: validity and reliability in the Turkish population. *Turk J Pediatr*. 2014;56(6):643-50.
 31. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve*. 1981;4(3):186-97.
 32. Angelini C, Pegoraro E, Turella E, Intino MT, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve*. 1994;17(4):386-91.
 33. Chris K. *Observational Gait Analysis (Clinical Gait Analysis Theory and Practise)*. Elsevier Churchill Livingstone Pubs 2006;2(14):145-90.

34. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multi-centric setting. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(7):458-61.
35. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-17.
36. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
37. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004;144:581-88.
38. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8:465-73.
39. Laforet P, Clemens PR, Corzo D, et al. Safety and efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alfa for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. *Neuromuscul Disord* 2008;18:832.
40. Kierkegaard M, Tollback A. Reliability and feasibility of the six minute walk test in subjects with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:943-49.
41. Harb A, Kishner S. Modified Ashworth Scale. 2021 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
42. Beals TC, Nickisch F. Charcot-Marie-Tooth disease and the cavovarus foot. *Foot Ankle Clin*. 2008;13(2):259-74.
43. Scott E, Mawson SJ. Measurement in Duchenne muscular dystrophy: considerations in the development of a neuromuscular assessment tool. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(6):540-4.
44. Estilow T, Glanzman AM, Burns J, et al; CMTPedS STUDY GROUP. Balance impairment in pediatric charcot-marie-tooth disease. *Muscle Nerve*. 2019;60(3):242-49.
45. Franjoine MR, Gunther JS, Taylor MJ. Pediatric balance scale: a modified version of the berg balance scale for the school-age child with mild to moderate motor impairment. *Pediatr Phys Ther*. 2003;15(2):114-28.

BÖLÜM 252

NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARDA GENETİK YAKLAŞIM VE GENETİK TESTLERİN TANISAL KULLANIMI

Nefise KANDEMİR¹
Munis DÜNDAR²

GİRİŞ

“Nöromusküler hastalıklar” (NMH) terimi motor nöron sinir hücrelerinde, periferik sinirde, motor son plakta ve kaslarda meydana gelen patolojik değişiklikleri kapsar. Aslında genel olarak 9 ve sinirlerin hastalanmasıdır. Nöromusküler hastalıkların en önemli bulguları arasında karıncalanma, uyuşma, yanma, kuvvetsizlik ve kas krampları gelmektedir. Özellikle kaslarda oluşan güçsüzlük birçok farklı kası da etkileyerek koşma, yürüme, merdiven çıkma, kolları kaldırma, başı yastıktan kaldırma, göz kapaklarını açma, yutma ve soluk alma yetilerinde kayba neden olabilir. Kasların güç kaybetmesinden dolayı hastalar yürüme, koşma gibi faaliyetleri sırasında normalden çok daha şiddetli şekilde yorulma yaşayabilirler.

Emery’nin 1991’deki raporuna göre, Duchenne ve Becker kas distrofileri, spinal musküler atrofi, miyotonik distrofi, konjenital miyotoniler, kalıtsal motor ve duysal nöropatiler, ailesel motor nöron hastalığı ve ailesel miyastenia gravis dahil olmak üzere kalıtsal nöromusküler bozuklukların prevalansının 100.000 veya yaklaşık 28.6 olduğu tahmin edilmekte-

dir. Günümüzde, kombine musküler distrofilerin dünya çapındaki genel prevalansının 100.000’de 16.14 veya 6200’de 1 olduğu tahmin edilmektedir.^{1,2}

Konjenital musküler distrofi gibi diğer tüm miyopatilerin önemli ölçüde daha az yaygın olduğu bilinmektedir.³ NMH, protein yapılarında ve enzim aktivitelerinde, iyon kanallarında veya kas hücrelerinin yapılarında değişikliklere yol açan gen mutasyonlarından kaynaklanır. Öte yandan metabolik hastalıklar, otoimmün süreçler, enfeksiyonlar, toksinler, iskemi veya travma sonucu ortaya çıkabilirler. Bilinen genetik kusurlardaki sürekli artış ve patogenezin giderek daha iyi anlaşılması, kas hastalıklarının teşhisinde önemli bir artışa yol açmıştır. Buna karşılık, bu hastalıkların kliniği değişmemiştir. NMH ile teşhis olanakları günümüzde çok çeşitlidir. Klinisyenler olarak görevimiz, hangi tanı testlerinin ne zaman kullanılması gerektiğine karar vermektir.

Nöromusküler hastalıklarda genetik yaklaşım ve genetik testler her geçen gün artan bir önem arz etmektedir. Özellikle son 30 yıldır moleküler genetik alanındaki gelişmeler sayesinde klinikte kullanılan tanı testlerinde ciddi

¹ Uzm. Dr., Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği dr.nefise86@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., dundar@erciyes.edu.tr

morfolojik özellikler tarafından yönlendirilir. Örneğin, DOK7'deki mutasyonlar genellikle LGMD'yi düşündürülen bir proksimal ve ekstenel miyopati ile ilişkilidir ve GFPT'deki mutasyonlar tipik olarak kas biyopsisindeki tübüler agregatlarla ilişkilidir.⁵³

KAYNAKLAR

1. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci* 2016;43:163-77.
2. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19-29.
3. Bhatt JM. The Epidemiology of Neuromuscular Diseases. *Neurol Clin* 2016;34:999-1021.
4. Ramelli GP, Herrmann U, Lutschg J. [A clinical approach in neuromuscular diseases in childhood]. *Praxis (Bern 1994)* 2010;99:785-92.
5. Moss KR, Bopp TS, Johnson AE, Hoke A. New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies. *Neurosci Lett* 2021;744:135595.
6. Greenberg SA, Walsh RJ. Molecular diagnosis of inheritable neuromuscular disorders. Part II: Application of genetic testing in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2005;31:431-51.
7. Flusser H, Halperin D, Kadir R, Shorer Z, Shelef I, Birk OS. Novel SBF1 splice-site null mutation broadens the clinical spectrum of Charcot-Marie-Tooth type 4B3 disease. *Clin Genet* 2018;94:473-9.
8. Fardeau M, Desguerre I. Diagnostic workup for neuromuscular diseases. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1291-7.
9. Arnold WD, Flanigan KM. A practical approach to molecular diagnostic testing in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23:589-608.
10. 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (distal HMN-Spinal CMT) 26-28 September 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1998;8:426-31.
11. Klein CJ. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26:1224-56.
12. Weis J, Senderek J. Introduction to the hereditary neuropathies. New York: Wiley; 2014.
13. Rudnik-Schoneborn S, Tolle D, Senderek J, et al. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. *Clin Genet* 2016;89:34-43.
14. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R* 2009;1:5-13.
15. Gess B, Schirmacher A, Boentert M, Young P. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord* 2013;23:647-51.
16. Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, et al. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology* 2017;88:1226-34.
17. Previtali SC, Zhao E, Lazarevic D, et al. Expanding the spectrum of genes responsible for hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1171-9.
18. Liu X, Duan X, Zhang Y, Sun A, Fan D. Molecular analysis and clinical diversity of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2020;27:1319-26.
19. Hannibal MC, Ruzzo EK, Miller LR, et al. SEPT9 gene sequencing analysis reveals recurrent mutations in hereditary neuralgic amyotrophy. *Neurology* 2009;72:1755-9.
20. Morales JA, Mahajan K. Dystrophinopathies. StatPearls. Treasure Island (FL) 2021.
21. Perry MM, Muntoni F. Noncoding RNAs and Duchenne muscular dystrophy. *Epigenomics* 2016;8:1527-37.
22. Hathout Y, Seol H, Han MH, Zhang A, Brown KJ, Hoffman EP. Clinical utility of serum biomarkers in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Proteomics* 2016;13:9.
23. Forbes SC, Walter GA, Rooney WD, et al. Skeletal muscles of ambulant children with Duchenne muscular dystrophy: validation of multicenter study of evaluation with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2013;269:198-207.
24. Kim HK, Serai S, Lindquist D, et al. Quantitative Skeletal Muscle MRI: Part 2, MR Spectroscopy and T2 Relaxation Time Mapping-Comparison Between Boys With Duchenne Muscular Dystrophy and Healthy Boys. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:W216-23.
25. Domingos J, Sarkozy A, Scoto M, Muntoni F. Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Neuropediatrics* 2017;48:262-72.
26. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA) 1993.
27. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005;134:295-8.
28. Prior TW, Bridgeman SJ. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy. *J Mol Diagn* 2005;7:317-26.
29. Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, et al. Mutational spectrum of DMD mutations in

- dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. *Hum Mutat* 2009;30:1657-66.
30. Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, et al. Nonsense mutation-associated Becker muscular dystrophy: interplay between exon definition and splicing regulatory elements within the DMD gene. *Hum Mutat* 2011;32:299-308.
 31. Flanigan KM, von Niederhausern A, Dunn DM, Alder J, Mendell JR, Weiss RB. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:931-9.
 32. Joncourt F, Neuhaus B, Jostardt-Foegen K, Kleinle S, Steiner B, Gallati S. Rapid identification of female carriers of DMD/BMD by quantitative real-time PCR. *Hum Mutat* 2004;23:385-91.
 33. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
 34. Datta N, Ghosh PS. Update on Muscular Dystrophies with Focus on Novel Treatments and Biomarkers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20:14.
 35. Magri F, Nigro V, Angelini C, et al. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle Nerve* 2017;55:55-68.
 36. Thompson R, Straub V. Limb-girdle muscular dystrophies - international collaborations for translational research. *Nat Rev Neurol* 2016;12:294-309.
 37. Piluso G, Dionisi M, Del Vecchio Blanco F, et al. Motor chip: a comparative genomic hybridization microarray for copy-number mutations in 245 neuromuscular disorders. *Clin Chem* 2011;57:1584-96.
 38. de Greef JC, Lemmers RJ, Camano P, et al. Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 2. *Neurology* 2010;75:1548-54.
 39. Preston MK, Tawil R, Wang LH. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
 40. Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Klooster R, et al. A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science* 2010;329:1650-3.
 41. Brais B, Xie YG, Sanson M, et al. The oculopharyngeal muscular dystrophy locus maps to the region of the cardiac alpha and beta myosin heavy chain genes on chromosome 14q11.2-q13. *Hum Mol Genet* 1995;4:429-34.
 42. Trollet C, Boulinguez A, Roth F, et al. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
 43. Menezes MP, Waddell LB, Evesson FJ, et al. Importance and challenge of making an early diagnosis in LMNA-related muscular dystrophy. *Neurology* 2012;78:1258-63.
 44. Bialer MG, Bruns DE, Kelly TE. Muscle enzymes and isoenzymes in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clin Chem* 1990;36:427-30.
 45. Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, et al. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2009;85:338-53.
 46. Nallamilli BRR, Chakravorty S, Kesari A, et al. Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1574-87.
 47. Park J, Oh HM, Park HJ, et al. Usefulness of comprehensive targeted multigene panel sequencing for neuromuscular disorders in Korean patients. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e00947.
 48. Ankala A, da Silva C, Gualandi F, et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Ann Neurol* 2015;77:206-14.
 49. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol* 2011;68:979-84.
 50. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
 51. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1774-82.
 52. Kühlenbaumer G, Kress W, Ringelstein EB, Stogbauer F. Thirty-seven CAG repeats in the androgen receptor gene in two healthy individuals. *J Neurol* 2001;248:23-6.
 53. Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord* 2012;22:99-111.

AKUT GÜÇSÜZ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Fatma HANCI¹
Ayşe AKSOY²

GİRİŞ

Hareketi sağlayan sinir sistemi bölümlerinin herhangi birisindeki fonksiyon bozukluğu sonucu motor kaybına bağlı kas kuvvetinin azalmasına parezi, tam kaybına paralizi yada pleji adı verilir. Paralizi veya pleji tablosuna tonus ve refleks değişiklikleri eşlik edebilir. Akut flask paralizi (AFP), genellikle el, ayakta güçsüzlük, nadiren solunum ve bulber güçsüzlük bulguları görülen, hızlı ve ani gelişen, kasların tonus kaybettiği bir pleji tipidir. Tutulum değişik derecelerde, jeneralize veya lokalize olabilir. Güçsüzlük, saatler ve günler içinde progresyon göstererek maksimum düzeye ulaşır. Bazı hastalara yoğun bakım desteği gerekebilir. Doğru ve erken tanı hastalığın prognozu açısından önemlidir.^{1,2}

Akut güçsüzlük, çocuk acil başvuruları içinde sık karşılaşılan pediatrik nörolojik acil durumlardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre, klinik olarak beş günden daha kısa süren istemli motor hareketin yapılamaması akut güçsüzlük ya da akut flask paralizi olarak ifade edilir.³ Birinci motor nörondan motor üniteye kadar olan desendan motor yolağı etkileyen hastalıklar akut kas güçsüzlüğüne yol açar.⁴ Birinci motor nöron

hastalıklarında başlangıçta hipotoni olabilir, güçsüzlük genellikle tek taraflı ve/veya asimettir ve piramidal bulgular (hiperrefleksi, ekstansör plantar yanıt) eşlik eder. İkinci motor ünitenin hastalıkları genellikle simetrik güçsüzlük ve derin tendon reflekslerinde azalma ile karakterizedir.⁴

Akut güçsüzlük ya da akut flask paralizi altta yatan etyolojik nedene bağlı olarak güçsüzlük, solunum ve bulbar kasların tutulumunun eşlik ettiği hızlı ilerleyen klinik tablo ile karşımıza gelebilir. Bazen akut güçsüzlük şikayeti, öyküden yavaş ilerleyici olarak günler ve haftalar içinde maksimuma ulaşabilir.^{5,6} Hasta değerlendirilirken öncelikle erken ve ayrıntılı şekilde hastanın öyküsü alınmalıdır; gerekirse daha sonra öykü tekrarlanmalıdır. Akut güçsüzlüğün yönetimi, öykünün iyi alınması, anormal fizik-nörolojik muayene bulgularının doğru saptanması ile olası nedene yönelik erken teşhis hastanın prognozu üzerinde önemli etkiye sahiptir. Klinik öykü; güçsüzlükten önceki semptomları, başlangıçta zayıflığın yerini (oküler, bulber, proksimal veya distal kaslar), paralizinin ilerleme hızını, ilaç ve toksinlere maruziyeti, immünizasyon öyküsünü, aile öyküsünü ve perinatal öyküyü içermelidir.¹⁻⁶

¹ Uzm. Dr., Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., fatmah.arslan@gmail.com

² Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD. aysechild@gmail.com

mu ve spinal kord ön boynuz hastalıklarının teşhisine yardımcı olur. GBS'yi doğrulamak için özellikle yararlıdır. Tekrarlayan sinir stimülasyon testi myastenia gravis ve botulizmin tanısında yardımcıdır. Nadiren de enflamatuvar myopati tanısında yardımcı olabilir. EMG'de miyopatik değişiklikler(kısa küçük amplitüdümlü polifazik motor üniteler) görülür.¹

Kreatin Kinaz: Artmış kreatin kinaz seviyeleri, akut kas lifi hasarını yansıtır. Akut güçsüzlük kliniği ile gelen hastalarda viral miyozit veya inflamatuvar miyopatide kreatin kinaz yüksekliği görülür. Viral miyozite bağlı CK yüksekliği ilk 2 – 5 gün içinde 2-20 kat yüksektir, daha sonra düşmeye başlar. Çoğunlukla bir hafta içinde semptomlar gerilerken CK düzeyleri de normale döner. Enflamatuvar miyopatilerde normal olabileceği gibi çoğu hastada 2-30 kat yüksek de olabilir.¹⁻³

SONUÇ

Çocuklarda akut güçsüzlüğün yönetimi acil bir durumdur. Dikkatli bir öykü, nörolojik muayene ve laboratuvar desteği ile erken ve doğru tanı, zamanında ve etkin tedaviye olanak sağlar. Acil ünitelerine akut güçsüzlük ve yürüyememe şikayeti ile başvuran hastalarda etiyolojik yaklaşımda solunum ve kardiyovasküler tutulum gibi yaşamsal risklerin de olması nedeniyle dikkatli ve hızlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Garza JEP, James KC, Flaccid Limb Weakness in Childhood, Fenichel's Clinical Pediatric Neurology A Signs and Symptoms Approach, 8th edition. United States of America Philadelphia: Elsevier. 2019; p 190-97.
- Konersman C, Hypotonia, Weakness, and Stroke, Kliegman RM, Lye PS editors, Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis, United States of America Philadelphia, Elsevier. 2018 p455-497.
- Oostvogel PM, Spaendonck MA, Hirasings RA, van Loon AM. Surveillance of acute flaccid paralysis in The Netherlands, 1992-94. Bull World Health Organ. 1998;76(1):55-62.
- Morgan L. The Child With Acute Weakness. Clin Pediatr Emerg Med 2015;16(1):19-28.
- Singhi SC, Sankhyani N, Shah R, Singhi P. Approach to a child with acute flaccid paralysis. Indian J Pediatr. 2012;79(10):1351-1357.
- Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. Epidemiol Rev. 2000;22:298-316.
- Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Her Majesty's Stationery Office; 1981. (Memorandum, No 45).
- Torricelli RPJE. Acute muscular weakness in children. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(4):248-254.
- Tenembaum S. Acute disseminated encephalomyelitis. In: Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, editors. Pediatric neurology Part II. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 1255-62. (Handbook of clinical neurology, Vol 112).
- Kahn I. Acute Transverse Myelitis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. Pediatr Rev. 2020 Jul;41(7):313-320.
- Santoro JD, Lazzareschi DV, Campen CJ, Van Haren KP. Pediatric Bickerstaff brainstem encephalitis: a systematic review of literature and case series. J Neurol. 2018 Jan;265(1):141-150.
- Murphy OC, Messacar K, Benson L, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. Lancet. 2021;397(10271):334-346.
- Rolak LA, Rutecki P, Ashizawa T, Harati Y. Clinical features of Todd's post-epileptic paralysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(1):63-4.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) Cephalalgia 2013;33(9):629-808.
- Vasconcelos MM, Vasconcelos LGA, Brito AR. Assessment of acute motor deficit in the pediatric emergency room. J Pediatr (Rio J) 2017;93(s1):26-35.
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2007 Aug;8(8):685-95.
- Korukluoglu G, Ozdemir U, Bayrakdar F, et al. Detection of non-polio and polio enteroviruses in Acute Flaccid Paralysis surveillance in Turkey [published online ahead of print, 2021 Mar 1]. Acta Microbiol Immunol Hung. 2021;10.
- Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda Aşı Uygulamaları: Güncel Bir Gözden Geçirme. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2018; 8(1): 34-43.
- Reynolds T. Polio: an end in sight? BMJ. 2007;335(7625):852-4.
- Jasem JA, Marof K, Nawar A, Khalaf I, Al-Hamdani S, Ali A et al. Surveillance of acute flaccid paralysis in Iraq: 1998 to 2011. BMC Infect Dis. 2014;11(3):164-73.

21. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*. 1999;341(13):936-42.
22. Wolbert JG, Higginbotham K. Poliomyelitis. 2020 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
23. Sladky JT. Guillain-Barré syndrome. In: Jones HR Jr, De Vivo DH, Darras BT, editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a clinical approach. Oxford: Butterworth Heinemann; 2003. p. 407-44.
24. Korinthenberg R. Acute polyradiculoneuritis: Guillain - Barré syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1157-62.
25. Asbury AK. Diagnostic considerations in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1981;9(S1):1-5.
26. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol*. 2019 Oct;39(5):589-595.
27. Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Apr;19(2):235-49.
28. Keka A, Ramosaj A, Toro H, Azemi M, Baloku A, Sylaj B et al. Acute poisoning in children: changes over the years, data of pediatric clinic department of toxicology. *J Acute Dis*. 2014;3(1):56-8.
29. Shobha N, Taly AB, Sinha S, Venkatesh T. Radial neuropathy due to occupational lead exposure: Phenotypic and electrophysiological characteristics of five patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009 Apr;12(2):111-5.
30. Kukreti V, Shamim M, Khilnani P. Intensive care unit acquired weakness in children: critical illness polyneuropathy and myopathy. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(2): 95-101.
31. Berkowitz AL. Tetanus, Botulism, and Diphtheria. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1459-1488.
32. Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer MA. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med*. 1976;295(14):770-2.
33. Gothe R, Kunze K, Hoogstraal H. The mechanisms of pathogenicity in the tick paralyses. *J Med Entomol*. 1979;16(5):357-69.
34. Altay K, Şahin Ö . Kene Felci (Etiyoloji, Epidemiyoloji, Patofizyoloji, Klinik Tablo, Teşhis, Tedavi ve Korunma). *Turkish Veterinary Journal*. 2020; 2(1): 17-23.
35. Naughton SX, Terry AV Jr. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology*. 2018;408:101-112.
36. Öztoprak Ü, Energin V . Çocuk Acil Servisine Zehirlenme Nedeniyle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. *J Contemp Med*. 2020; 10(4): 585-590.
37. Szobor A, Mátyus A, Molnár J. Myasthenia gravis in childhood and adolescence. Report on 209 patients and review of the literature. *Acta Paediatr Hung*. 1988;29(3-4):299-312.
38. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*. 2011;1(1):16-22.
39. Brisca G, Mariani M, Pirlo D, et al. Management and outcome of benign acute childhood myositis in pediatric emergency department. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):57.
40. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015 May;51(5):638-56.
41. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):522-530.

BÖLÜM 254

KRONİK GÜÇSÜZ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Rojan İPEK¹
Mustafa KÖMÜR²

GİRİŞ

Güçsüzlük, dirence karşı oluşan istemli hareket etme yeteneğinin azalması ya da aktif kas kasılmasında meydana gelen yetersizlik olarak tanımlanır.¹ Başlangıç zamanına göre güçsüzlük akut, subakut ve kronik olmak üzere 3 dönemde incelenir. Akut 0-2 hafta, subakut 2-8 hafta, kronik ise 8 haftadan daha uzun süre devam güçsüzlüğü tanımlar. Güçsüzlük değişik derecelerde olabilir. Kas güçsüzlüğünün derecesi “Medical Research Council” skalasına göre değerlendirilir. (Tablo 1)²

Tablo 1: Medical Research Council’e göre kas gücü derecesi²

Medical Research Council skalası	
0/5	Kas kontraksiyonu yok
1/5	Görülebilir veya hissedilebilir kontraksiyon var, hareket yok
2/5	Yer çekimi ortadan kaldırıldığında, yalnız horizontal düzlemde eklem hareketi var
3/5	Yerçekimine karşı hareket var
4/5	Yerçekimine karşı tam hareket, karşı kuvvet uygulanması ile kısmen hareket
5/5	Normal kas gücü

DEĞERLENDİRME

Çocuklarda kronik güçsüzlük, birçok farklı etyolojiye bağlı olabilir. Bu farklı etyolojilere rağmen büyük çocuklar genelde güçsüzlük ile küçük çocuklar hipotoni ile başvururlar. Bu ikisi sıklıkla ilişkili olmasına rağmen aynı anlama gelmemektedir. Hipotoninin değerlendirilmesinde perinatal olaylar ayrıntılı sorgulanmalıdır. Etkilenmiş bebeklerde fetal yutmada azalmaya bağlı polihidramnios, intrauterin hareket azlığı ve malprezentasyon (genellikle makat geliş) irdelenmelidir.³ Alınan iyi bir öykü, nörolojik/sistemik muayene ve laboratuvar bulguları, tanısal yaklaşımda değerlidir.

Şikayetin ne olduğu, ne zaman başladığı, güçsüzlüğün daha belirgin olduğu yer (proksimal, distal, fasiyal, bulber), ailede benzer çocuk olması, özgeçmiş ve soy geçmiş dahil alınan öykü ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Daha büyük çocuklarda ise yürüme ile birlikte nesnelere takılma, sık düşme, merdiven çıkmada zorluk, oturduğu yerden kalkmada güçlük ve koşamama şikayetleri görülür. Bu çocuklarda kaba motor gelişim basamakları, özellikle de yürüme yaşlarına göre geridir.

¹ Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi BD., rjnipek@hotmail.com

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi BD., drmustafakomur@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Pina-Garza JE, James KC. Flaccid Limb Weakness in Childhood. In: Fenichel's Clinical Pediatric Neurology. 8th Edition. Elsevier, Philadelphia, USA; 2019. p.172-197.
2. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Her Majesty's Stationery Office; 1981.
3. Sparks SE. Neonatal hypotonia. Clin Perinatol. 2015 Jun;42(2):363-371.
4. Diseases of the Motor Unit. In: Menkes JH, Sarnat HB, eds. Child Neurology 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
5. Migita R. Etiology and evaluation of the child with weakness. In Wiley JF, editor. Uptodate. 2019 Oct 08. (05.06.2021).
6. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013 Jun;55(6):509-519.
7. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004 Mar 23;62(6):851-863.
8. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Dev Med Child Neurol. 2000 Dec;42:816-824.
9. Mastrangelo M. Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview. Acta Neurol Belg. 2019 Dec;119(4):511-521.
10. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). Cancer. 2008;112:416-432.
11. Sarnat HB. Disorders of segmentation of the neural tube: Chiari malformations. Handb Clin Neurol. 2008;87:89-103.
12. Brooks BR, Antel J, Bradley WG. El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1994 Jul;124 Suppl:96-107.
13. Soonawala N, Overweg-Plandsoen WC, Brouwer OF. Early clinical signs and symptoms in occult spinal dysraphism: a retrospective case study of 47 patients. Clin Neurol Neurosurg. 1999;101:11-14.
14. Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. In Dashe JF, editor. Uptodate. 2021 Apr 16. (07.06.2021).
15. Liedholm LJ, Eeg-Olofsson O, Ekenberg BE, Nicolayson RB, Torbergson T. Acute postasthmatic amyotrophy (Hopkins' syndrome). Muscle Nerve. 1994;17:769-772.
16. Executive summary: Neonatal brachial plexus palsy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. Obstet Gynecol. 2014 Apr;123:902-904.
17. Bodamer OA. Overview of peripheral nerve and muscle disorders causing hypotonia in the newborn. In Goddeau RP, editor. Uptodate. 2019 Jul 30. (10.06.2021).
18. Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. Neurology. 1994;44(7):1208.
19. North KN. Clinical approach to the diagnosis of congenital myopathies. Semin Pediatr Neurol. 2011;18(4):216-220.
20. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. Chest. 2000;118(5):1390-1396.
21. Lanni S, Pearson CE. Molecular genetics of congenital myotonic dystrophy. Neurobiol Dis. 2019 Dec;132:104533.
22. Gianni M, Callen JP. Treatment of dermatomyositis with methotrexate and prednisone. Arch Dermatol. 1979;115:1251-1252.
23. Bunim JJ, Ziff M, McEwen C. Evaluation of prolonged cortisone therapy in rheumatoid arthritis: A four-year study. Am J Med. 1955;18:27-40.
24. Finsterer J, Stollberger C, Grossegger C, Kroiss A. Hypothyroid myopathy with unusually high serum creatine kinase values. Hormone Res. 1999;52(4):205-208.